

Альтернативный терапевтический потенциал антибиотиков, ингибирующих бактериальную трансляцию, как регуляторов митохондриальной дисфункции

*О. В. КИСИЛЬ¹, М. Э. ЗВЕРЕВА², Е. Н. ОЛСУФЬЕВА¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Резюме

Антибиотики, эволюционно появившиеся как химическое оружие одних бактерий против других, в первую очередь известны своим микробицидным и/или бактериостатическим действием, однако они также обладают многочисленными плеiotропными эффектами: антиамилоидными, противовоспалительными, антиоксидантными и антиапоптотическими. В обзоре рассматриваются антибактериальные препараты, по механизму действия, ингибирующие трансляцию, в первую очередь тетрациклины, в контексте их неантибиотического биологического аспекта, а именно возможности поддерживающей терапии при нейродегенеративных заболеваниях, а также их антимитохондриальное действие и опосредованный им эффект отмены старения.

Ключевые слова: антибиотики; митохондриальная дисфункция; тетрациклины; митоторибосомы; нейродегенеративные заболевания

Для цитирования: Кисиль О. В., Зверева М. Э., Олсуфьева Е. Н. Альтернативный терапевтический потенциал антибиотиков, ингибирующих бактериальную трансляцию, как регуляторов митохондриальной дисфункции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (7–8): 74–91. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-7-8-74-91>. EDN: WMUGXT.

Alternative Therapeutic Potential of Antibiotics Inhibiting Bacterial Translation as Regulators of Mitochondrial Dysfunction

*OLGA V. KISIL¹, MARIA I. ZVEREVA², EVGENIYA N. OLSUFYEVA¹

¹ Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Moscow, Russia

Abstract

Antibiotics, which evolved as a chemical weapon of some bacteria against others, are primarily known for their microbicidal and/or bacteriostatic effects; however, they also have numerous pleiotropic effects: anti-amyloid, anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic. This review considers antibiotics with a translation-inhibiting mechanism of action, primarily tetracyclines, in the context of their non-antibiotic biological aspect, namely, the possibilities of supportive therapy for neurodegenerative diseases, as well as their antimitochondrial action and the mediated effect of aging cancellation.

Keywords: antibiotics; mitochondrial dysfunction; tetracyclines; mitoribosomes; neurodegenerative diseases

For citation: Kisil O. V., Zvereva M. I., Olsufyeva E. N. Alternative therapeutic potential of antibiotics inhibiting bacterial translation as regulators of mitochondrial dysfunction. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (7–8): 74–91. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-7-8-74-91>. EDN: WMUGXT. (in Russian)

Введение

Митохондрии встречаются практически во всех клетках эукариот, за исключением эритроцитов [1]. Митохондрии участвуют в процессе клеточного дыхания, биологическая суть которого — синтез АТФ, а потому являются важнейшими участниками различных клеточных метаболических путей. Основными происходящими в мито-

хондриях процессами являются цикл трикарбоновых кислот, окисление жирных кислот, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи (с помощью I–IV ферментных комплексов) и окислительное фосфорилирование (V ферментный комплекс). Митохондрии выполняют важную роль во внутриклеточной сигнализации, апоптозе, промежуточном метаболизме, а также

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: olvv@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: olvv@mail.ru



в метаболизме аминокислот, липидов, холестерина, стероидов и нуклеотидов [2].

Митохондриальная дисфункция может привести к проявлению около 50 различных заболеваний, включая нейродегенеративные [3, 4]. Наблюдается постоянно растущий интерес к митохондриям и их компонентам как к мишеням для фармакологических вмешательств при нейродегенеративных заболеваниях и профилактике старения [5]. Старение — это сложный молекулярный процесс, опосредованный разнообразными механизмами и биохимическими событиями, на который влияет множество генетических и экологических факторов. Для объяснения механизмов, лежащих в основе биологического старения (в том числе преждевременного) предложено несколько теорий, и одной из них является митохондриальная дисфункция [6].

Митохондриальная рибосома похожа на бактериальную. Митохондриальные трансляционные факторы по механизму действия ближе к бактериальной, а не эукариотической цитозольной системе [7]. Обзор данных литературы показывает, что антибиотики регулируют митохондриальную трансляцию. Антибиотики — это группа лекарственных средств, являющихся продуктами жизнедеятельности микроорганизмов, и продуктами химической модификации этих веществ. Антибиотики избирательно подавляют жизнедеятельность патогенных микроорганизмов, низших грибов, а также клеток злокачественных опухолей. Направленное ингибирование трансляционного аппарата митохондрий антибиотиками, и возникающий вследствие дисбаланс митонуклеарных белков, способствуют увеличению продолжительности жизни млекопитающих [8]. Проводятся исследования перепрофилирования антибиотиков, как возможных «новых» препаратов, для терапевтической поддержки пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [5, 9]. В данной работе рассматриваются возможности применения антибиотиков в решении проблем старения и нейродегенеративных заболеваний.

Митохондрии: жизнь внутри клетки

В первой половине XX века исследователи обнаружили многочисленные сходства между митохондриями и бактериями как в строении, так и функционировании. В 1960-х гг. с обнаружением у митохондрий собственного генома — митохондриальной ДНК (мтДНК) идея о том, что митохондрии произошли от бактерий, стала общепризнанной [10]. Предположительно митохондрии произошли от эндосимбиоза α -протеобактерии с амитохондрией, что дало начало эукариотической клетке [11]. В ходе эволюции большая часть генома

эндосимбионта была перенесена в ядро клетки-хозяина, при этом митохондрии сохранили способность к синтезу некоторых белков при экспрессии своей собственной мтДНК.

мтДНК человека представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу размером 16568 пар нуклеотидов, в которой расположены 37 генов, участвующих в процессе/механизме выработки энергии в дыхательной цепи митохондрий [12]. В их число входят 13 структурных генов, кодирующих субъединицы комплексов окислительного фосфорилирования (ОФ, *англ.* OXPHOS), а также гены 22 тРНК и двух рРНК, принимающих участие в синтезе белка непосредственно в митохондриях. 13 белков ОФ являются частью механизма митохондриальной дыхательной цепи — цепи переноса электронов (мтЭТС, *англ.* mtETC) [13]. Трансляция белков, кодируемых мтДНК, происходит в митохондриальных рибосомах (миторибосомы). Миторибосома — это белковый комплекс, прикрепленный к внутренней митохондриальной мембране.

Кодирующая ёмкость мтДНК не может обеспечить полную потребность митохондрий в белках. Основной пул митохондриальных белков, а их ~1000–1500: переносчики электронов, митохондриальные транслоказы, компоненты транспорта белков в митохондрии, факторы, необходимые для трансляции, транскрипции и репликации мтДНК, — кодируется ядерным геномом (ядДНК) и импортируется в митохондрии [13, 14]. Как митохондриальный, так и ядерный геном необходимы для правильного функционирования митохондрии. Стехиометрический баланс митонуклеарных белков строго регулируется [15, 16].

Нарушение митохондриальных функций обычно вызвано избыточным образованием активных форм кислорода (АФК, *англ.* ROS), разрывом цепи мтЭТС, экспрессией aberrантных (развёрнутые или неправильно свёрнутые) белков или мутациями в митохондриальном и ядерном геноме [17]. Надо заметить, что мтДНК более восприимчива к мутациям, чем яДНК из-за близости к месту генерации АФК и отсутствия защиты гистонами. Скорость мутирования у мтДНК примерно в 17 раз выше, чем у яДНК [18].

В литературе миторибосома часто упоминается в контексте наследственных первичных митохондриальных расстройств. Мутации в генах мтДНК и яДНК, кодирующих миторибосомальные РНК, затрудняют биогенез миторибосом, вызывая дефекты синтеза белка, которые приводят к сбою дыхательной цепи и митохондриальным расстройствам, таким как энцефало- и кардиомиопатия, глухота, невропатия и задержки развития [19]. Первичные митохондриальные заболевания представляют собой, клинически гетерогенный и наследуемый класс заболеваний. Лекарств от них

не существует, и современные методы лечения являются лишь паллиативными [20]. (Подробнее о классических, генетически детерминированных, митохондриальных заболеваниях см. соответствующий подраздел).

В последние годы в литературе стали писать о так называемых вторичных митохондриальных заболеваниях, механизм возникновения которых предполагает нарушения в трансляционном митохондриальном аппарате, не на уровне генома [17]. К этой группе заболеваний относят нейродегенеративные заболевания [21], нарушения обмена веществ (ожирение, инсулинорезистентность) [22], сердечно-сосудистые патологии [23] и онкозаболевания [24, 25]. Предположительно, антибиотики, регулирующие митохондриальную трансляцию, могут стать «новыми» препаратами, для терапевтической поддержки вышеперечисленных заболеваний.

Реакция митохондрий на стресс: реакция митохондриального развёрнутого белка mtUPR

Митохондрии — это динамичные взаимосвязанные двумембранные органеллы, которые постоянно подвергаются циклам слияния и деления, что, наряду с биогенезом *de novo* и митофагией, поддерживает их физиологическую целостность и контролирует межорганелловые связи, участвуя в фундаментальных клеточных процессах [26]. Деление отвечает за образование митохондрий меньшего размера, обеспечивая организацию и перемещение внутри клетки и позволяя наследовать митохондриальную популяцию, слияние позволяет обмениваться материалом между митохондриями, чтобы гарантировать сбалансированность митохондриальной сети как на функциональном, так и на структурном уровне. В условиях сильного или продолжительного стресса слияние митохондрий подавляется, и происходит их деление, что приводит к фрагментации митохондрий и облегчает митофагию [26].

Митофагия — это избирательный клеточный механизм, который удаляет повреждённые или дисфункциональные митохондрии. Другим механизмом внутреннего обновления митохондрии является митохондриальный биогенез, который способствует росту и образованию новых митохондрий независимо от клетки [27]. Для стимулирования биогенеза и должного функционирования в митохондриях есть шапероны, облегчающие сворачивание митохондриальных белков, и митопротеазы, расщепляющие те белки, которые не сворачиваются должным образом или изменены в следствии накопления мутаций в кодирующей

части генома. Сложная архитектура органелл, избыточное образование АФК, генерируемых мтЭТС, и восприимчивость мтДНК к приобретению мутаций могут препятствовать правильному сворачиванию митохондриальных белков.

В ответ на накопление aberrантных белков, превышающих шаперонную работоспособность митохондрии, последние инициируют клеточную реакцию на стресс, связанную с митохондриями — получившую название реакция митохондриального развёрнутого белка (mtUPR) [17]. mtUPR — это путь передачи сигнала/активации генов, приводящий к индукции определённых митохондриальных генов, для восстановления митохондриальных функций: протеостаза, биогенеза, мтЭТЦ, АФК детоксикации для восстановления (выживания) митохондрии [1, 23, 26]. mtUPR тесно связан со старением и возрастными заболеваниями: стареющие клетки накапливают большое количество развёрнутых и повреждённых белков [28]. mtUPR может быть активирован несколькими независимыми друг от друга комплементарными путями (обобщены в табл. 1) [23, 31].

mtUPR играет значимую роль в патофизиологии нейродегенеративных заболеваний [21] (подробней обсуждается далее по тексту). Многие факторы, включая низкомолекулярные соединения, запускают mtUPR. Холин (катион 2-гидроксиэтилтриметиламмония) — витамин B₄, прекурсор ацетилхолина, активирует mtUPR через путь SIRT3-AMPK [32]. Сочетание полидатына (ресвератрол-3-Ob-моно-D-глюкозид) и никотинамида активирует mtUPR по пути SIRT3 [17]. Паракват (N, N'-диметил-4,4'-дипиридил дихлорид) — митохондриальный токсин — индуцирует реакцию mtUPR [33]. M. Rauthan и соавт. [34] показали, что этидий бромид, известный мутаген, индуцирует mtUPR, нарушая репликацию и транскрипцию митохондриальной ДНК, и поэтому вряд ли найдёт какое-либо клиническое применение. В той же работе показано, что тетрациклиновый антибиотик метациклин активирует mtUPR. Способность индуцировать mtUPR показана и для других антибиотиков, ингибиторов рибосомального синтеза белка: доксициклина и хлорамфеникола (см. рис. 1).

Антибиотики, ингибирующие трансляцию белков на миторибосоме

Бактериальная рибосома 70S состоит из двух субъединиц: малой (30S) и большой (50S). Между ними расположен рибосомальный канал, в котором происходит синтез белка. На 50S субъединице находится пептидилтрансферазный центр, который объединяет все функциональные ядра рибосомы, включая области входа и выхода тРНК,

Таблица 1. Пути активации реакции митохондриального развёрнутого белка mtUPR

Table 1. Pathways of activation of the mitochondrial unfolded protein reaction mtUPR

Белки, активирующие mtUPR	Особенности механизма активации mtUPR	Ссылка
Киназы → eIF2 α → [ATF4, ATF5, CHOP]	Митохондриальные стрессоры активируют киназы, связанные с интегрированной реакцией на стресс, а именно PERK, HRI и PKR, которые через фосфорилирование активируют эукариотический фактор инициации трансляции 2 α (eIF2 α). Увеличивается трансляция ATF4, ATF5 и C/EBP гомологичного белка (CHOP). ATF5 транслоцируется в ядро, где активирует транскрипцию митохондриальных шаперонов и протеаз. Считается каноническим транскрипционным путём mtUPR.	[1, 26]
SIRT3 → [FOXO3A, PGC-1 α] → [каталаза, СОД 2]	Повышение уровня SIRT3 приводит к деацетилированию двух факторов транскрипции forkhead box O (FOXO3A) и PGC-1 α . FOXO3A транслоцируется в ядро и активирует транскрипции антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы 2 (СОД 2). Предположительно все сиртуины, SIRT1-SIRT7, участвуют в mtUPR.	[29]
Akt → ER α → [OMI, NFR1]	Запускается при наличии митохондриальных стрессоров в области митохондриального межмембранного пространства. Митохондриальные стрессоры активируют киназу Akt, которая через фосфорилирование активирует эстрогеновый рецептор альфа (ER α). ER α индуцирует протеазу OMI через внутримитохондриальную протеазу HTRA — транскрипционный фактор NFR1.	[30]

а также А-сайт [35]. В свою очередь миторибосома представляет собой 55S рибонуклеопротеиновый комплекс, так же состоящий из малой (28S) и большой (39S) субъединиц. Хотя митохондриальный аппарат трансляции ведёт своё происхождение от бактериального предка, за время существования в эндосимбиотической среде он приобрёл существенные различия. Показано, что многие межсубъединичные мостики специфичные для миторибосомы, отличаются от тех, которые наблюдаются у бактерий или эукариот [36].

Довольно сильным изменениям подвергся у миторибосом туннель через который выходит растущий полипептид для облегчения синтеза гидрофобных полипептидов и их ко-трансляционного встраивания в мембрану [37]. Митохондриальные мРНК, в отличие от бактериальных, лишены последовательности Шайна–Дальгарно, которая представляет собой сайт связывания рибосом на молекуле мРНК прокариот [15]. Для бактерий соотношение РНК: белок составляет 2:1, для миторибосом млекопитающих, наоборот, белка в два раза больше, чем РНК [36], вероятно, что в ходе эволюции миторибосом белки заменили структурные элементы РНК [38]. При этом трансляционный цикл на миторибосоме также проходит через консервативные канонические этапы — инициация, удлинение, терминация и рециркуляция миторибосомы [7, 39].

Многие антибактериальные препараты обладают способностью ингибировать трансляцию на бактериальной рибосоме путём связывания с ключевыми сайтами, при этом различия между прокариотическими и эукариотическими рибосомами не позволяют антибиотикам ингибировать

эукариотическую трансляционную систему хозяина. Однако задокументирована восприимчивость системы митохондриальной трансляции к антибиотикам: токсические побочные эффекты некоторых антибиотиков объясняются именно ингибированием митохондриальной трансляции [40, 41]. Далее мы подробно обсудим конкретные антибиотики, которые согласно литературным экспериментальным данным ингибируют трансляцию белков на миторибосоме (табл. 2).

Тетрациклины (см. рис. 1) были открыты в 1948 г. как естественные продукты ферментации почвенной бактерии *Streptomyces aureofaciens*. Первым химически очищенным тетрациклином был хлортетрациклин (биомицин), 1954 г. В то же время был открыт тетрациклин (в 1953 г.), и получены полусинтетические производные тетрациклинов (например, доксициклин) [51]. Доксициклин имеет более широкий спектр антибактериального действия в сравнении с другими тетрациклинами и проявляет меньшую гепатотоксичность при пероральном применении. Миноциклин и тигециклин получают путём полного синтеза, они относятся ко 2-му и 3-му поколениям тетрациклиновых антибиотиков соответственно. Тигециклин активен в отношении тетрациклинорезистентных грамположительных бактерий.

Тетрациклины нацелены на бактериальную рибосому: они связываются с 16s рРНК, препятствуя размещению аминокислот тРНК в А-сайте комплекса рибосома — мРНК, и таким образом, ингибируют удлинение зарождающихся пептидов.

В экспериментах на клеточных линиях, растениях (*A. thaliana*), *C. elegans*, *D. melanogaster* и мышах, показано что доксициклин нарушает функцию

митохондрий и запускает глобальные адаптивные реакции. Нарушаются такие митохондриальные механизмы, как митохондриальный транспорт, синтез митохондриальных белков, потенциал митохондриальной мембраны, ёмкость митохондриального ОФ, синтез АТФ и ЦПЭ[40]. В тех же экспериментах амоксициллин, который относится к семейству пенициллинов и нарушает синтез бактериальной клеточной стенки, а не трансляцию, не влияет на дисбаланс митонуклеарных белков и не оказывает влияния на функцию митохондрий, что отражается в неизменном клеточном дыхании.

Обработка доксициклином приводит к диссоциации митоторибосомы [20]. На мутантных цибридных клетках ND1 (гибридные клетки, в которых митохондрии искусственно лишены мтДНК) показано, что общего подавления митохондриальной трансляции недостаточно для выживания митохондриальных мутантов, для этого требуется именно действие тетрациклинов по расщеплению митоторибосомы. Эти утверждения подкреплены наблюдением, что ингибитор трансляции актинонин, не нацеленный на митоторибосому, способствовал выживанию цибридных клеток.

Тиострептон впервые был выделен в 1955 г. из нескольких штаммов стрептомицетов, структура установлена только в 1970 году рентгеноструктурным анализом [35] (см. рис. 1). Тиострептон относится к классу рибосомально синтезируемых посттрансляционно модифицированных пептидов, которые часто называют тиазол-оксазол-модифицированными микроцинами [52]. Тиострептон связывается с бактериальной 50S субъединицей 3CF5 и препятствует взаимодействию факторов трансляции с рибосомой.

В работе L. Zhang и соавт. [42] использовали модельную систему трансляции митохондрий *in vitro*, сконструированную на основе митохондрий быка, чтобы оценить влияние антибиотиков на синтез митохондриальных белков. Тетрациклин и тиострептон показали схожее ингибирующее действие как на митохондриальную систему, так и на *E. coli*. Тетрациклин ингибировал митохондриальную трансляцию с $IC_{50}=170$ мкМ, а трансляцию *E. coli* с $IC_{50}=150$ мкМ. Тиострептон ингибировал митохондриальную трансляцию с $IC_{50}=0,6$ мкМ, а трансляцию *E. coli* с $IC_{50}=0,48$ мкМ. В то же время, эта же модель оказалась невосприимчива к антибиотикам, ингибирующим бактериальную трансляцию, но относящимся к другим классам, а именно: тиамулину, макролидам (джозамицин, спирамицин, мидекамицин), виргиниамицину, фузидиевой кислоте и кирромицину. Для тиамулина и макролидов IC_{50} была в 100 раз выше чем IC_{50} *E. coli* [42].

Хлорамфеникол (см. рис. 1) получен в 1947 г. как продукт биосинтеза *Streptomyces venezuelae* [35]. Антибиотик ингибирует синтез микробного белка,

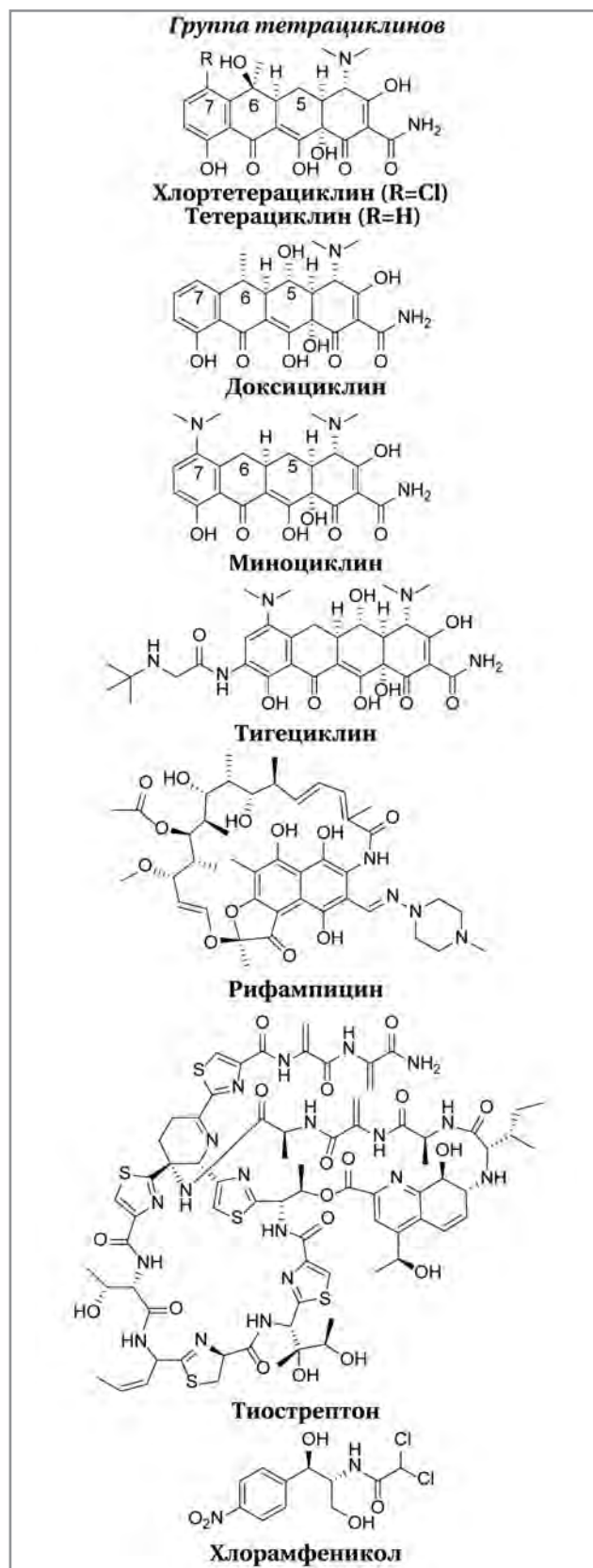


Рис. 1. Структуры антибиотиков, действующих на митоторибосому: группа тетрациклинов, тиострептон, хлорамфеникол и рифампицин.

Fig. 1. Structures of the most studied antibiotics targeted at the mitoribosome: the tetracycline group, thiostrepton, chloramphenicol, and rifampicin.

Таблица 2. Антибиотики, ингибирующие трансляцию белков на рибосоме

Table 2. Antibiotic inhibitors of ribosomal protein synthesis, which affect the synthesis of mitochondrial proteins

Класс антибиотиков	Антибиотики	Степень активности	Ссылка
Тетрациклины	Тетрациклин	**	[42, 43]
	Доксициклин	***	[16, 40, 44]
	Миноциклин	Нет числовых данных	[45]
	Метациклин	***	[34, 46]
	Тигециклин	Нет числовых данных	[7—9]
Амфениколы	Хлорамфеникол	***	[16, 21, 43, 47]
Аминогликозиды	Гентамицин	*	[48]
	Стрептомицин	Нет	[43]
	Противоречивые данные	*	[48]
	Неомицин	*	[48]
Тиострептон	Тиострептон	***	[42]
Макролиды	Азитромицин	Нет	[49]
	Противоречивые данные	*	[48]
	Эритромицин	*	[43, 48, 50]
	Спирамицин	Нет	[42]
	Противоречивые данные	Показано ингибирование изолированных миторибосом	[50]
	Тилозина тартрат	Показано ингибирование изолированных миторибосом	[50]
	Карбомицин (магнамицин), редко используется, включая РФ	Показано значимое ингибирование изолированных миторибосом	[50]
Линкозамиды	Клиндамицин	*	[43]

Примечание. Сильная активность (***) — MIC ≤ 1 г/мл; средняя (**) — MIC 1–16 г/мл; слабая (*) — MIC ≥ 16 г/мл, если был рассчитан MIC. Условия эксперимента в каждой статье сильно разнятся, так что мы использовали усреднение значение, отдавая предпочтения публикациям последних лет.

Note. Strong activity (***) — MIC ≤ 1g/mL; moderate activity (**) — MIC 1–16g/mL; weak activity (*) — MIC ≥ 16g/mL, if MIC was calculated. Experimental conditions in each article vary greatly, so we used an average value, giving preference to publications from recent years.

связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, препятствуя связыванию аминоацил-транспортной РНК с активным центром пептидилтрансферазы и тем самым предотвращая образование пептидных связей. В работе [43] влияние различных антибиотиков, на митохондриальную трансляцию изучали на интактных митохондриях, выделенных из сердца, печени и костного мозга млекопитающих. Показано, что касугамицин, линкомицин, клиндамицин, стрептомицин, азитромицин и эритромицин (рис. 2) оказали незначительное или не оказали никакого влияния на синтез митохондриальных белков из неповреждённых митохондрий любой ткани с IC₅₀ > 400 мкМ. Тетрациклин был наиболее эффективным ингибитором с IC₅₀ = 2,1 мкМ, в то время как для хлорамфенткола IC₅₀ = 9,8–11,8 мкМ.

Было установлено, что хлорамфеникол смягчает окислительный стресс путём ингибирования трансляции митохондриального комплекса I в дофаминергических нейронах при токсин-индуцированной болезни Паркинсона [47]. Возможно ингибирование синтеза митохондриальных белков хлорамфениколом может предотвратить усиление окислительной функции митохондрий, необходимых для выживания нейронов после дифференциации [53].

Аминогликозиды — это широко используемый класс антибиотиков, которые в отличие от других ингибиторов синтеза белка оказывают не бактериостатическое, а бактерицидное действие. Первым выделенным аминогликозидом стал стрептомицин (см. рис. 2). Он был получен в 1943 г. из *Streptomyces griseus* и внедрён в клинику для лечения в 1946 г. [35]. Стрептомицин связывается с 16S рРНК, расположенной на 30S субъединице бактериальной рибосомы, подавляя её функциональность и останавливая дальнейший синтез белка путём ингибирования образования пептидных связей. Показано, что стрептомицин может связываться с миторибосомой человека. Y. Itoh и соавт. [54, 55] методом криоэлектронной микроскопии была определена структура малой субъединицы миторибосомы в комплексе со стрептомицином. У пациентов с мутациями 1494C>T и 1555A>G в мтДНК в гене *12S рРНК* диагностируется ототоксичность вследствие приёма стрептомицина [56]. Анализ структуры миторибосомы — стрептомицин показал, что такие мутации создают новые пары оснований РНК, которые локально ужесточают структуру миторибосомы. Стрептомицин же в свою очередь, напрямую взаимодействуя с A1555 и C1556 на миторибосоме, посредством водородных связей усиливает это укрепление

структуры, что дополнительно способствует ингибированию трансляции.

В работе С. N. Jones и соавт. [48] оценили влияние тетрациклинов, аминогликозидов, макролидов и хлорамфеникола на жизнеспособность клеток с митохондриальными дефектами *in vitro*. Была проведена серия экспериментов, в которых варьировались как время воздействия антибиотика, так и его концентрация; условия основывались на рекомендуемой дозировке антибиотика для человека. Клеточные линии, полученные от пациентов с митохондриальными дефектами, обрабатывались антибиотиками, таким образом изучалось влияние этих антибиотиков на выживаемость клеток.

Так же использовался анализ полимеризации poly (U) *in vitro* для оценки влияния антибиотиков на систему митохондриальной трансляции. Аминогликозиды гентамицин и неомицин (см. рис. 2) ингибировали рост клеток, содержащих нормальные митохондрии примерно на 30%. При этом в присутствии гентамицина рост мутантных клеток-дефектов, которых затрагивают белки миторибосомальной малой субъединицы, ингибировался почти на 70%. В то же время рост клеток с мутацией в гене, кодирующем митохондриальный фактор удлинения Ts, подвергаются лишь слабому воздействию этого антибиотика, примерно 30%, как и в случае нормальных клеток. Аминогликозид амикацин (см. рис. 2) не подавлял рост ни нормальных, ни мутантных клеток. Концентрации аминогликозидных антибиотиков, использованных в работе: амикацина — 260 мкМ, 200 мкг/мл, стрептомицина — 1100 мкМ, 800 мкг/мл, гентамицина — 230 мкМ, 150 мкг/мл.

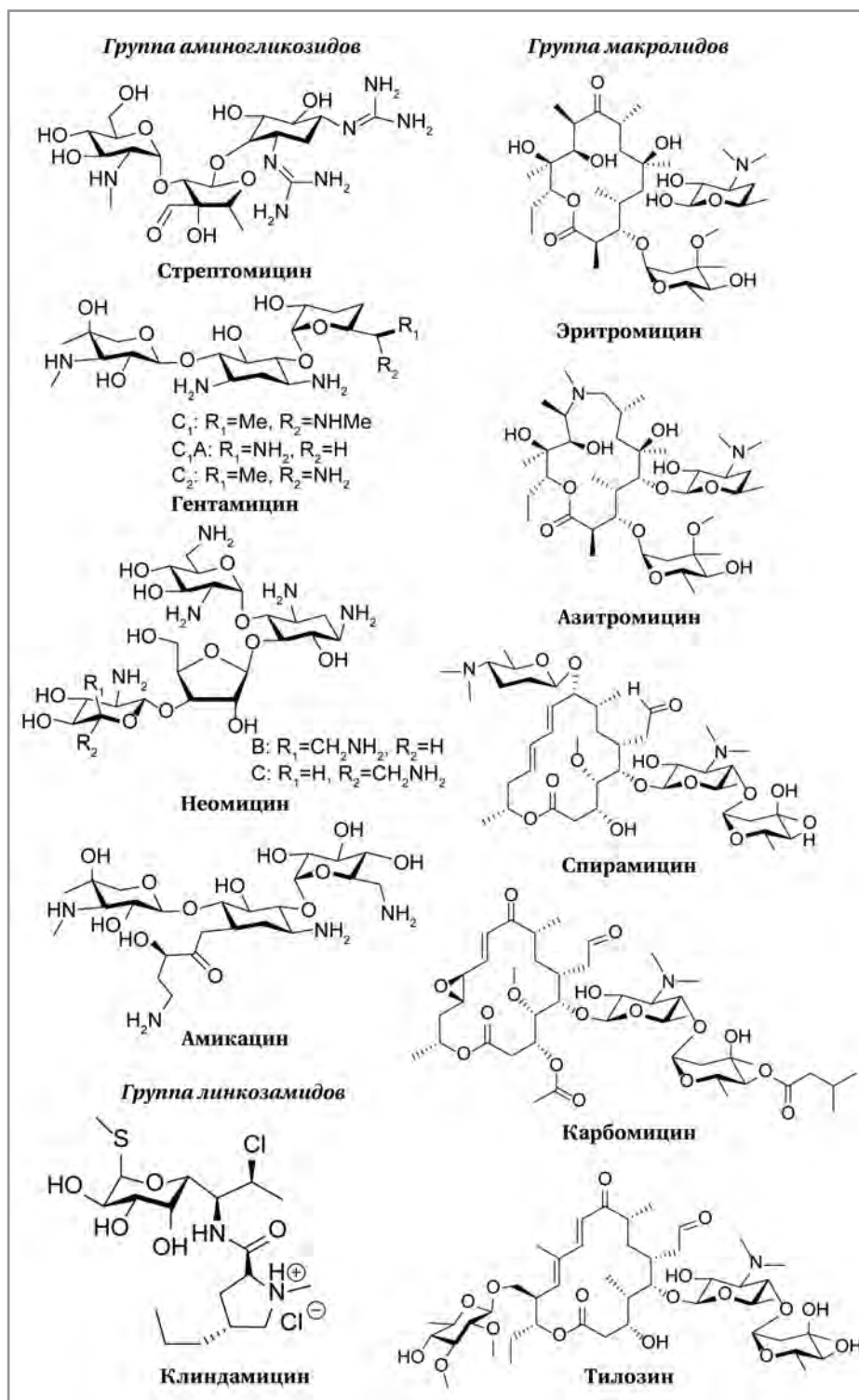


Рис. 2. Структуры наиболее изученных антибиотиков, действующих на миторибосому: группа аминогликозидов, группа макролидов и линкозамиды.
Fig. 2. Structures of the most studied antibiotics targeted at the mitoribosome: the aminoglycoside group, the macrolide group, and lincosamides.

В том же эксперименте рост клеток дикого типа, обработанных доксициклином и тетрациклином, ингибировался на 25%. При этом концентрации доксициклина (19 мкМ, 10 мкг/мл) и тетрациклина (100 мкМ, 77 мкг/мл) были на порядок меньше. Максимальное ингибирующее действие

70% было оказано доксициклином и тетрациклином на клетки с мутацией в гене, кодирующем митохондриальный фактор удлинения Ts, что совпадает с антибактериальным механизмом действия этих антибиотиков (ингибирование удлинения зарождающихся пептидов).

Макролиды (см. рис. 2), как и хлорамфеникол, связываются с выходным туннелем большой рибосомальной 50-субъединицей бактерий. Рост пептидной цепи останавливается за счёт выходного рибосомного туннеля антибиотиками [35]. На изолированных митохондриальных рибосомах в 1970-х гг. было показано, что некоторые макролиды (карбомицин, спирамицин, тилозина тартрат, эритромицин) ингибируют митохондриальную трансляцию [50]. Однако в работе 2009 г. С. N. Jones и соавт. [48] (методология работы [48] описана в подразделе «Аминогликозиды») влияние эритромицина и азитромицина на митохондриальную трансляцию оценивается авторами как незначительное. Используемые концентрации составили для эритромицина — 260 мкМ, 200 мкг/мл и для азитромицина — 33 мкМ, 25 мкг/мл. В работе [49] не было обнаружено существенного влияния лечения азитромицином на функцию митохондрий у детей с муковисцидозом. Митохондриальная функция оценивалась в лимфоцитах крови путём измерения ферментативной активности комплексов ЦПЭ и измерения продукции АТФ. Показано, что, азитромицин не оказал влияния на рост клеток фибробластов, зависящих от ОФ, при этом, оказав незначительное влияние на фибробласты, полученные из мутантных клеток пациентов с дефектами митохондриальной трансляции.

Подводя итог этого раздела, следует отметить, что нельзя однозначно выделить класс антибиотиков, оказывающих антимитохондриальное действие. Так, например, аминогликозид гентамицин влияет на митохондрии, а аминогликозид амикацин нет [48]. Противоречивые данные получены относительно макролидов азитромицина и спиромицина и аминогликозида стрептомицина, поскольку в одних работах для них зафиксировано антимитохондриальное действие, а в других — нет. Максимальное антимитохондриальное действие оказывают антибиотики, относящиеся к классу тетрациклинов и хлорамфеникол, так что в последующих разделах обзора мы сосредоточим наше обсуждение конкретно на них.

Как попасть в митохондрию?

Внутри бактерии тетрациклины попадают как с помощью пассивной диффузии, так и с помощью энергозависимого активного транспорта [57], но как они попадают в митохондрии? В живом организме митохондрии защищены от вмешательства

антибиотиков не только клеточной, но и внешней и внутренней митохондриальной мембранами.

В работе Н. de Vries и соавт. [50] показано, что синтез митохондриального белка млекопитающих чувствителен к эритромицину, тилозина тартрату, спирамицину и карбомицину, но для первых трёх антибиотиков существуют мембранные барьеры: для эритромицина барьером является митохондриальная мембрана, а для тилозина тартрата и спирамицина — клеточная мембрана. Внешняя мембрана митохондрий пористая, и ионы, и небольшие незаряженные молекулы свободно проходят через неё благодаря порообразующим мембранным белкам (пориам) [58]. Более крупные молекулы, особенно белки, должны импортироваться с помощью специальных транслоказ. Из-за пористости внешней мембраны через неё не проходит мембранный потенциал. Внутренняя мембрана, напротив, является непроницаемым диффузионным барьером для всех ионов и молекул. Они могут проникать через неё только с помощью специальных мембранных транспортных белков, каждый из которых избирательно переносит определённый ион или молекулу.

В результате работы мтЭТЦ в матриксе — внутреннем плотном белковом пространстве митохондрий — образуется отрицательный заряд, значит, положительно заряженным молекулам проникнуть туда будет проще. Но митохондриальный матрикс отгорожен от цитоплазмы двумя липидными митохондриальными мембранами. Так, для того, чтобы проникнуть внутрь митохондрии, антибиотики должны быть ещё и липофильными. Опыт применения тетрациклинов при лечении инфекций ЦНС, вызванных микроорганизмами, показывает их хорошую растворимость в липидах и как следствие способность прохождения через гематоэнцефалический барьер [59].

Учитывая, что митохондриально-опосредованные пути определены как перспективные мишени, активно ведётся разработка адресных методов доставки, нацеленных на митохондрии, на основе характеристик митохондриальных мембран [60]. Одной из популярных идей является присоединение к активному соединению адресной молекулы, которая укажет клетке отправить лекарство в митохондрию. В качестве такой молекулы В. П. Скулачевым и Е. А. Либерманом [61] была предложена молекула трифенилфосфония (ТФФ). Производные этого соединения были использованы как вектор доставки биологически активных молекул, в том числе и антибиотиков. В патенте WO 2018/193114 A1 [62] представлен метод конъюгации аналогов ТФФ с тетрациклинами. На рис. 3, а дан пример одного из конъюгатов ТФФ с доксициклином. Соединения рекомендованы для использования в качестве полезных фармакологических препаратов, однако данных о биологиче-

ской активности полученных конъюгатов в патенте не представлено.

Также была получена и изучена серия конъюгатов ТФФ с хлорамфениколом [47] (рис. 3, *b*). Было показано, что производные SAM-C10-TPP и SAM-C14-TPP хотя и токсичны за счёт их способности накапливаться в митохондриях, но у них этот эффект ниже, чем к примеру, у противоопухолевого препарата доксорубина. Это может быть вызвано снижением клеточного метаболизма под влиянием ТФФ вследствие изменения заряда клеточной мембраны. Синтезированные аналоги SAM-Cn-TPP могут быть выгодными и с точки зрения рассмотрения в качестве противомикробных соединений [63]. Также в связи со сниженной токсичностью эти препараты могут быть потенциально полезны и для нейродегенеративных заболеваний.

Антибиотики и старение

В 2013 г. в публикации R. H. Houtkooper и соавт. [16] в экспериментах на животных показали, что у *C. elegans* доксициклин, назначаемый в течение всей жизни, дозозависимо увеличивал продолжительность жизни. Селективное ингибирование трансляции митохондриальных белков доксициклином вызвало дисбаланс митонуклеарных белков (антибиотик увеличивал соотношение окислительного фосфорилирования яДНК по сравнению с мтДНК), нарушило митохондриальный протеостаз, и в итоге запустило механизм mtUPR. Аналогично действовал хлорамфеникол: увеличивал продолжительность жизни и активировал mtUPR. В качестве контроля использовали антибиотик карбенициллин, ингибитор синтеза бактериальной клеточной стенки, не оказавший никакого действия. В концентрации 60 мкг/мл доксициклин вызывал задержку развития, однако не было выявлено никаких отклонений при более низких концентрациях. В экспериментах на мышах, как и ранее в экспериментах на нематодах, доксициклин также индуцировал mtUPR и кроме того вызвал дисбаланс митонуклеарных белков в гепатоцитах. Добавление в рацион мышей доксициклина в течение 10 дней снизило потребление кислорода *in vivo*, что свидетельствует об ослабленной функции митохондрий.

Работа R. H. Houtkooper и соавт [16]. стала одним из главных открытий в области гериатрической медицины. Её результаты были подтверждены аналогичными экспериментами. Так, на нематодах показано, что доксициклин и азитромицин или комбинация обоих препаратов значительно увеличивают среднюю продолжительность жизни *C. elegans* и снижают уровни АТФ по сравнению с контрольными группами. Активации mtUPR, вследствие подавления

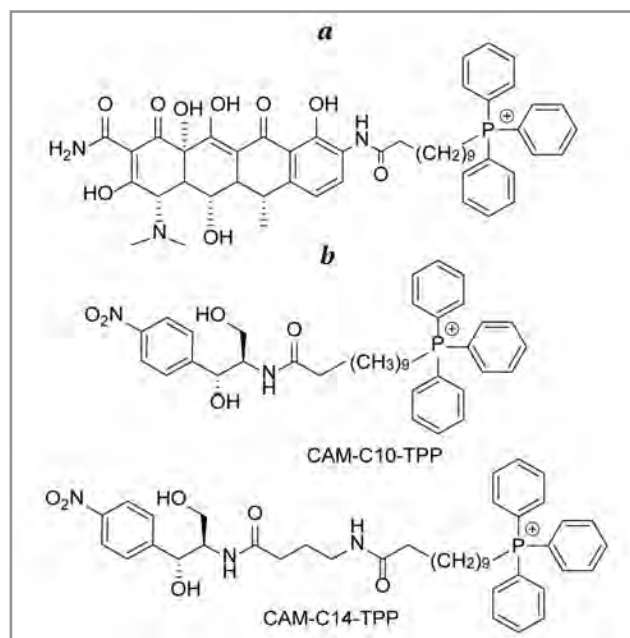


Рис. 3. Структуры конъюгатов трифенилфосфония (ТФФ) с 9-аминодоксициклином (*a*) и с хлорамфениколом с разными спейсерами: SAM-C10-TPP и SAM-C14-TPP (*b*).

Fig. 3. Structures of triphenylphosphonium (TPP) conjugates with 9-aminodoxycycline (*a*) and with chloramphenicol with different spacers: SAM-C10-TPP and SAM-C14-TPP (*b*).

кодируемых яДНК субъединиц ОФ, приводит к увеличению продолжительности жизни у плодовых мушек [65], и нематод [66]. В последнем случае было показано, что подавление IV ферментного комплекса мтЭТЦ с помощью РНК-интерференции, активировал mtUPR и увеличивает продолжительность жизни примерно на 50%. Так же на нематодах было показано, что модуляция уровней кофактора NAD⁺ активировал mtUPR и увеличивает продолжительность жизни посредством активации *sir2.1* и *daf-16*, (данные гены нематод являются гомологами генов *SIRT1* и *daf-16* у млекопитающих) [67].

Показано, что постоянная активация mtUPR в отсутствие митохондриального стресса не увеличивает продолжительность жизни *C. elegans* [68]. Провели скрининг малых молекул РНК по всему геному для выявления негативных регуляторов mtUPR. Показано, что некоторые РНК, индуцирующие mtUPR, сокращают продолжительность жизни, но среди подмножества тех, которые увеличивают продолжительность жизни, индукция mtUPR не всегда требуется для увеличения продолжительности жизни.

Несмотря на то, что вышеуказанные исследования демонстрируют положительную корреляцию между активацией mtUPR антибиотиками и продолжительностью жизни, следует помнить, что молекулярные механизмы, связанные с mtUPR, не линейны. С одной стороны, увеличив продол-

жительность жизни нематод, обработка доксициклином привела к задержке развития и физиологическим нарушениям, связанным с размером тела и плодовитостью [40]. На мышах лечение доксициклином было связано со снижением уровня АТФ и изменениями в экспрессии различных митохондриальных генов, суммарно приводя к митохондриальной дисфункции [40].

Митохондриальная причина нейрональных расстройств. Роль mtUPR

Как уже упоминалось в начале статьи митохондриальная дисфункция опосредует биологическое старение. Нейродегенеративные заболевания — это широкий спектр возраст-ассоциированных хронических расстройств, характеризующихся прогрессирующей потерей структур и функций нейронов в центральной нервной системе (ЦНС). В последние годы показана взаимосвязь митохондриальной дисфункции с нейродегенеративными заболеваниями [3, 69].

При болезни Альцгеймера (БА), болезни Хантингтона (БХ) и болезни Паркинсона (БП) наблюдается накопление в структурах головного мозга белков α -синуклеина (α Syn), хантингтина, обогащённого полиглутамином, и пептида β -амилоида с 42 аминокислотными остатками (A β) соответственно, которые по сути и являются маркерами этих заболеваний [17]. По мере развития заболевания белки формируют крупные агрегаты, богатые α -синуклеином тельца Леви при БП или цитоплазматические нейрофибриллярные клубки гиперфосфорилированного тау-протеина и β -амилоид содержащие поверхностные бляшки при БА. Показано, что агрегатные формы α Syn могут самораспространяться внутри нейронов по всей нервной системе, что приводит к распространению патологии по мозгу и прогрессированию БП [70, 71].

Накопление белковых агрегатов и митохондриальная дисфункция взаимосвязаны [5, 72]. α Syn и A β нарушают работу белков транслоказы внешней мембраны митохондрий: они легко проходят через пору и вызывают токсические эффекты, напрямую ингибируя митохондриальные ферменты. Показано, что полиморфизм в транслоказе внешней митохондриальной мембраны TOM40 (пора, опосредующая связь между цитоплазмой и внутренней частью митохондрий) связан с риском позднего начала БА [73].

Нарушение импорта синтезируемых с яДНК белков в митохондрии, приводит к снижению митохондриального дыхания, повышению продукции АФК и изменениям митохондриальной мембранного потенциала, т. е. дисфункции митохондрий. Последняя в свою очередь способствует накоплению ещё большего количества α Syn в клетке

и его олигомеризации. Во всех семейных случаях БП в основном обусловлена именно митохондриальной дисфункцией [74]. Митохондриальная дисфункция выделена как критический фактор патофизиологии БХ [75]. Показана прямая связь между мутантным хантингтином, дисфункцией митохондрий и патологией нейронов [76].

J. Lautenschläger и соавт. [77] показали, что митохондриальные протеазы HtrA2 и Lon, а также импорт митохондриальных белков имеют решающее значение для уровня агрегации α Syn. Напротив, прямое ингибирование I митохондриального комплекса, увеличение внутриклеточной концентрации кальция или образование АФК, что, как известно, приводит к митохондриальному стрессу, не влияет на патологию агрегации α Syn [27, 77]. Аналогичные взаимосвязи оказались применимы и к агрегатам A β 42. Возможно, митохондрии сами по себе могут влиять на гомеостаз белка цитозольных белков, склонных к агрегации, тогда для лечения нейрональных расстройств важно именно поддержание митохондриальной приспособленности, а не противодействие митохондриальной дисфункции. А митохондриальная приспособленность — это и есть механизм mtUPR. В статье «Могут ли нарушения в укладке митохондриальных белков стать причиной нейродегенеративных заболеваний?» [78] авторы показывают, что подавление механизма mtUPR связано с развитием нейродегенеративных заболеваний, а активация mtUPR может быть потенциальной терапевтической целью.

J. S. Beck и соавт. [79] провели количественную ПЦР в реальном времени на посмертных образцах фронтальной коры у субъектов со спорадической и семейной БА и когнитивно интактных контролях. По сравнению с контрольной группой, у субъектов со спорадической БА наблюдалось значительное увеличение (~40–60%) уровней экспрессии отдельных генов, активируемых mtUPR, включая митохондриальные шапероны, митохондриальные протеазы, а также, митохондриально-специфическую оксидоредуктазу. Кроме того, уровни всех этих шести генов, активируемых mtUPR были значительно повышены (~70–90%) при семейной БА по сравнению с контрольной группой, и эти уровни экспрессии были значительно выше по сравнению со спорадической БА. Значит как спорадическая, так и семейная БА характеризуются активацией гена *mtUPR*. Высказано предположение, что mtUPR ингибирует токсический эффект агрегированных A β путём координации передачи сигнала между митохондриями и ядром, восстанавливая внутриклеточный гомеостаз белков и обеспечивая нормальную физиологическую функцию клеток. Показано, что мутанты *pdr-1* и *PINK1* (гены, ассоциированные с БП у *C. elegans* и человека) накапливаются в митохондриях с возрастом, приводят к актива-

ции mtUPR и способствуют выживанию дофаминергических нейронов [80].

Y. Shen и соавт. [81] показали цитопротекторный эффект mtUPR на мышинных и клеточных моделях БА. Показано, что mtUPR активировался в клетках SHSY5Y после воздействия A β 25-35, ингибирование mtUPR усугубляло цитотоксические эффекты A β 25-35. В модели БХ повышенная экспрессия транскрипционного фактора ATF5, активировала mtUPR, тем самым уменьшая нейротоксичность, вызванную агрегирующимся мутантным хантиггином [76].

Как и с эффектом отмены старения, чрезмерная активация mtUPR может вызывать противоположные ожиданию эффекты, такие как гибель нейронов при БА. S. E. Counts и соавт. [82] обнаружили, что постоянная активация mtUPR может запустить эффекторный путь гибели нейрональных клеток на ранних стадиях БА. На модели БП у *C. elegans*, показано, что накопление белков α Syn, индуцирует механизм mtUPR [83]. При этом ко-экспрессия α Syn и дисрегуляция mtUPR, связанная с ядерно-локализованным фактором транскрипции, ATFS-1, синергически усиливают протеотоксичность в дофаминергических нейронах. А значит сверхактивация mtUPR способствует обострению патогенеза при БП.

Тетрациклины как нейропротекторные антибиотики

Тетрациклины провоцируют митохондриальный стресс и запускают mtUPR. Ввиду долгого применения в клинической практике, эти антибиотики успешно прошли тесты на токсичность и клиническую безопасность, для них характерен длительный период полувыведения и липофильность, обеспечивающая адекватную проникаемость через гематоэнцефалический барьер. Всё это в сумме делает их ценными препаратами для лечения нейродегенеративных заболеваний. Показано, что тетрациклины, в первую очередь доксициклин и миноциклин, ингибируют образование фибрилл A β и агрегацию амилоида при БП [84, 85]. Доксициклин преобразует олигомеры α Syn в неспецифические, высокомолекулярные виды, которые не превращаются в фибриллы при БА [86]. Обобщая антиагрегатное действие тетрациклинов следует отметить несколько моментов, тетрациклины: (i) связываются с амилоидными фибриллами человеческого прионного белка; (ii) препятствует сборке этих пептидов в амилоидные фибриллы; (iii) восстанавливает протеазную устойчивость агрегатов пептида прионного белка и патологического прионного белка; (iv) предотвращает гибель нейронов и пролиферацию астроцитов, вызванную пептидами прионного белка *in vitro* [87].

Молекула тетрациклина представляет собой протяжённое гидрофобное ядро, образованное ароматическими фрагментами с большим количеством гидрофильных заместителей, придающих амфифильный характер. В своё время именно структурные особенности тетрациклина стали причиной исследования возможности его применения для предотвращения патологической агрегации прионных белков. Тетрациклин структурно близок с Конго красным — азокрасителем, используемым для специфического обнаружения патологической агрегации A β и с 4'-дезоксидоксициклином (рис. 4) — антрациклиновым противоопухолевым препаратом, ингибирующим образование амилоидных агрегатов.

Изучение связи структура–активность имеет принципиальное значения при рассмотрении нейропротекторного действия тетрациклинов. Разные структурные элементы молекулы тетрациклина отвечают за антибактериальную и неантибактериальную активность. Показано что удаление антибактериальных структурных элементов сохраняет способность молекулы сохранять не антибактериальную активность. Химически модифицированный тетрациклин: 4,7-дез-диметиламино-миноциклин (СМТ-3) проникает через ГЭБ, обладает пониженной антибиотической активностью и при этом ингибирует агрегацию амилоида α -Syn с эффективностью доксициклина [88] (рис. 5).

Сравнили влияние СМТ-3, доксициклина и миноциклина на агрегацию α -Syn. Значения IC₅₀ для ингибирования агрегации α -Syn, оценённые по кривым доза–реакция, были одинаковы 14,91 $\pm$ 2 мкМ и 14,49 $\pm$ 3 мкМ для СМТ-3 и доксициклина соответственно [88]. Миноциклин не ингибировал амилоидную агрегацию. В той же работе показано, что СМТ-3, в отличие от доксициклина, разбирает/деагрегирует уже сформированные амилоидные фибриллы α -Syn. Таким образом, можно предположить, что на антиагрегантные свойства тетрациклинов влияют заместители на кольцевом скелете в верхней периферической области молекулы. Диметиламиногруппа, присутствующая в миноциклине (С-7), но отсутствующая в доксициклине, препятствует способности ингибировать α -Syn амилоидную агрегацию, а диметиламиногруппа, присутствующая в миноциклине и доксициклине (С-4), препятствует способности деагрегировать амилоидные фибриллы α -Syn.

Полезные эффекты тетрациклинов не ограничиваются взаимодействием с олигомерами и разрушением фибрилл, но являются результатом плеiotропного действия, включающего их антиоксидантную, противовоспалительную, антиапоптотическую и ингибирующую матриксную металлопротеиназу активность. То есть, помимо

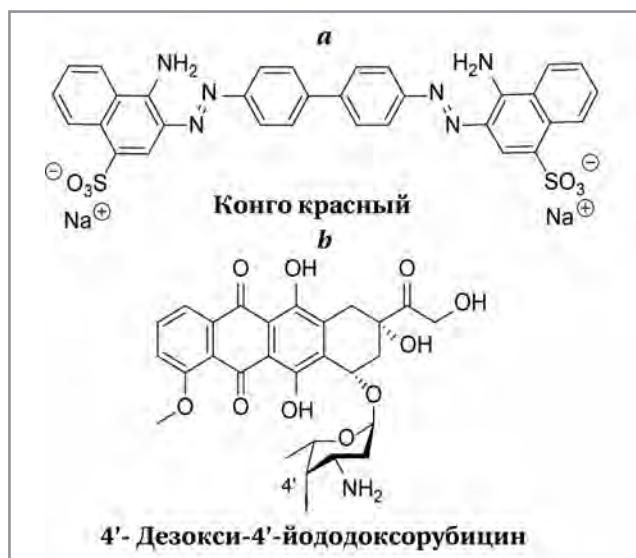


Рис. 4. Химические структуры Конго красного и 4'-дезоксидоксорубина.

Fig. 4. Chemical structures of Congo red and 4'-deoxy-4'-iododoxorubicin.

действия на митохондриальную трансляцию через mtUPR тетрациклины, взаимодействуя с определёнными белками-мишенями, оказывают действие и на другие механизмы/пути нейродеградации (обобщены в табл. 3). Механизм нейропротекторного действия антибиотиков многогранен, так действие тетрациклинов миноциклина и доксициклина перепрограммирует несколько клеточных сигнальных путей через ингибирование каспазы, матриксных металлопротеиназ (ММП) и митоген-активируемой протеинкиназы p38 (МАРК). При этом следует заметить, что антибиотики, ингибирующие митохондриальную трансляцию, по-разному действуют на клеточные сигнальные пути. Так, в хлорамфеникол хелатируется с цинком и кальцием, но в отличие от тетрациклинов не снижает экспрессию, а увеличивает активность ММП [116]. В то же время в отношении каспаз миноциклин, доксициклин и хлорамфеникол оказывают одинаковое действие, ингибируя их активацию [45].

Доксициклин и миноциклин и их структурные аналоги являются перспективными кандидатами для лечения БА и БП. Принимая во внимание разнообразные биологические эффекты, пока не ясно, что делает тетрациклины эффективными против столь разных целей, но было высказано предположение, что повышенная конформационная изменчивость в зависимости от окружающих условий и, следовательно, структурная гибкость (расширенная и свёрнутая конформация молекул), могут быть частично ответственны за это [84].

Нейропротекторная активность миноциклина и доксициклина у животных инициировали исследование их клинической эффективности у пациентов с БА и БП. Показали, что введение док-

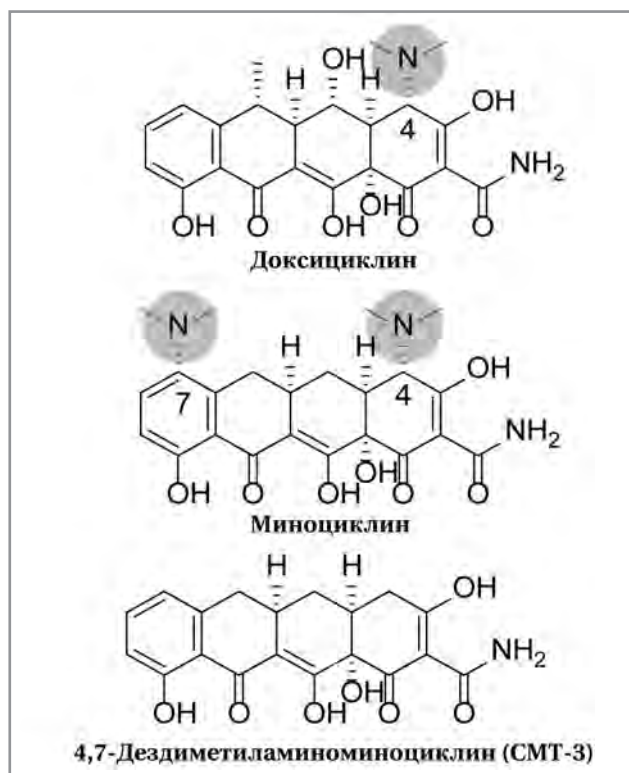


Рис. 5. Химические структуры доксициклина, миноциклина и 4,7-дездиметиламино-миноциклина (СМТ-3).

Примечание. Диметиламиногруппы, влияющие на α -Syn амилоидную агрегацию обозначены серыми кружками [88].

Fig. 5. Chemical structures of doxycycline, minocycline, and 4,7-Desdimethylamino-minocycline (CMT-3).

Note. Dimethylamino groups that influence α -Syn amyloid aggregation are indicated by grey circles [88].

сициклина способствует выживанию, двигательной активности и нейропротекции у мышей на модели БХ [75]. Животные, которым вводили доксициклин, выживали дольше и демонстрировали менее серьёзные признаки неврологической дисфункции, чем мыши, которым вводили физиологический раствор.

Было проведено несколько клинических исследований, в которых изучалась эффективность тетрациклинов у пациентов с БА и БП. Рандомизированное, тройное слепое, контролируемое исследование терапевтической роли лечения доксициклином и рифампицином у пациентов с лёгкой и умеренной формой БА в Канаде (5 поликлиник, 101 пациент) с вероятной болезнью Альцгеймера и лёгкой или умеренной деменцией показало, что группа антибиотиков показала значительно меньшее нарушение поведения через 3 мес. [117]. В то же время более позднее многоцентровое, слепое, рандомизированное, двенадцатимесячное исследование, проведённое в 14 гериатрических амбулаторных клиниках в Канаде, — 406 пациентов с лёгкой и умеренной

Таблица 3. Нейровоспалительные белки, экспрессия которых регулируется тетрациклинами
Table 3. Neuroinflammatory proteins whose expression is regulated by tetracyclines

Белок	Механизм действия белка при патологиях нервной системы	Антибиотик	Взаимодействие антибиотика с белком
Активируемая митогеном протеинкиназа 38 MAPK	Путь MAPK высококонсервативен во всех эукариотических клетках. Он задействован в регуляции, пролиферации, выживания, дифференцировке и апоптозе клеток [89]	Миноциклин	Ингибирование активации пути MAPK [90]
c-Jun N-терминальная киназа (JNK)	Регулирует пролиферацию клеток, апоптоз, аутофагию и воспаление, активна при нейродегенерации и гибели нейронных клеток [91]	Доксициклин	Активация JNK [92]
Ядерный фактор каппа В, NF-κB	Фактор транскрипции, регулятор врождённого иммунитета, нацелен на гены, которые способствуют пролиферации и выживанию клеток, фактор прогрессирования канцерогенеза. Показано наличие NF-κB в митохондриях [93]	Доксициклин	Ингибирование активации NF-κB [94]
Каспазы	Цистеиновые протеазы, активация каспаз является ключевым событием запускающим апоптоз [95]	Доксициклин, миноциклин	Ингибирование экспрессию каспаз-1, -3, -7, -8, -9 и -12 [45, 96–98]
Митохондриальный цитохром С	В ответ на стресс из митохондрии высвобождается цитохром С, который попадая в цитоплазму, образует мультибелковый комплекс — апоптосому и инициирует активацию каспаз, что в свою очередь служит сигналом для запуска апоптоза [84]	Доксициклин, миноциклин	Миноциклин на клеточных линиях болезни Хатигтона ингибирует проапоптотическое высвобождение митохондриального цитохрома С [96, 99, 100]
Фактор индуцируемый гипоксией, HIF-1	Транскрипционный фактор регулирующий экспрессию генов при гипоксии и ишемии, доказано влияние HIF-1 на нейродегенерацию [101]	Миноциклин	Уменьшение экспрессии HIF-1 [102]
Индукцируемая синтаза оксида азота, iNOS	Фермент, катализирующий производство оксида азота (NO) из L-аргинина. Сверхэкспрессированная или дисрегулируемая iNOS вовлечена в многочисленные патологии, включая нейродегенерацию [103]	Тетрациклин, миноциклин	Снижение уровня/активности iNOS [104–106]
Белки семейства Bcl-2	Ключевые регуляторы митохондриального апоптоза, выступают либо в качестве промоторов, либо ингибиторов клеточной смерти [107]	Миноциклин	Повышение уровня Bcl-2 [108]
Матриксные металлопротеиназы, ММП	Цинк-зависимые протеазы, участвующие в протеолизе внеклеточного матрикса. Чрезмерная экспрессия ММП способствует демиелинизации, нейротоксичности и нейровоспалению [109]	Доксициклин, миноциклин	Прямое подавление экспрессии ММП за счёт хелатирования с цинком и кальцием [84, 110]
Поли АДФ-рибоза полимераза 1, PARP-1	Гликозилтрансфераза, участвует в репарации повреждений ДНК и ремоделировании хроматина [111]	Миноциклин	Подавление экспрессии PARP-1 [111]
Интерлейкин-1β, IL-1β	Цитокин оказывает провоспалительный эффект на ткани и клетки [112]	Доксициклин, миноциклин	Подавление экспрессии IL-1β [106, 113]
Интерлейкин-1α, IL-1α	Цитокин обладает метаболической и гемопэтической активностью, играет важную роль в регуляции иммунных реакций [105]	Тетрациклин	Подавление экспрессии IL-1α [105]
Фактор некроза опухоли α, TNF-α	Цитокин вызывает воспаление путём связывания со своими рецепторами на других клетках, является одним из основных медиаторов нейровоспаления, связанного с нейродегенерацией [114]	Тетрациклин, миноциклин	Подавление экспрессии TNF-α [105, 106]
Циклооксигеназа -2, ЦОГ-2	Фермент катализирует реакцию превращения арахидоновой кислоты в простагландин. В норме клетками не продуцируется, концентрация нарастает вместе с активностью воспаления [115]	Миноциклин	Снижение уровня ЦОГ-2 [104]

степенью БА на лечении доксициклином или рифампицином, по отдельности или в комбинации, не оказывает положительного влияния на когнитивные функции при болезни Альцгеймера [118]. В обзоре [5] обобщаются несколько клинических исследований, в которых изучалась эффективность тетрациклинов у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, включая БА и БП.

Антибиотики, действующие на рибосомальный синтез белка, не единственный класс антибиотиков, который оказывает нейропротекторное действие. Рифампицин (см. рис. 1), антибиотик ингибирующий синтез нуклеиновых кислот, показывает нейропротекторное и прокогнитивное свойства, опосредованные его анти- τ ау, анти-амилоидным и холинергическим действием. Показано, что рифампицин проявляет сильные защитные эффекты мозга при БА [119]. Показан потенциальный эффект бета-лактаманного антибиотика — ингибитора синтеза клеточной стенки бактерий, цефтриаксона для облегчения симптомов различных экспериментально вызванных неврологических расстройств: БП, БА, бокового амиотрофического склероза, эпилептических припадков, ишемии мозга, черепно-мозговых травм и нейропатической боли.

В заключение хочется упомянуть о теории, что патогенез БА может быть связан с проникновением в мозг микроорганизмов. Согласно этой теории, исходный, немутантный пептид А β представляет собой антимикробный пептид, вырабатываемый врожденной иммунной системой человека, причём защитный механизм реализуется посредством олигомеризации пептида А β [120]. Множество пептидов А β агрегирует в волокнистые сети для захвата вторгающихся микроорганизмов, чтобы ограничить их пролиферацию и воздействие, и в конечном итоге эти волокнистые структуры образуют нерастворимые бляшки А β . С этой точки зрения антибиотики, выполняя свою прямую функцию — защиту от инфекций, могут замедлить прогрессирования БА.

Классические, генетически детерминированные, митохондриальные заболевания

Классические митохондриальные заболевания — это группа расстройств, определяемых дефектами окислительного фосфорилирования, вызванными мутациями генов, кодируемых ядерным или митохондриальным кодом [20]. В работе [48] (обсуждалось выше по тексту обзора) показано, что антибиотики, нацеленные на трансляцию (тетрациклины, аминогликозиды), отрицательно влияют на рост фибробластов, полу-

ченных от пациентов с различными молекулярно-определёнными дефектами митохондриальной трансляции. Даже для макролидов (эритромицина и азитромицина), оказывавших незначительное воздействие на рост клеток дикого типа, зафиксировано значительное снижение плотности для клеток с дефектами митохондриальной трансляции. В 2021 г. Е. А. Perry и соавт. [121], провели скрининг 5000 известных биологически активных соединений на гомоплазматических мутантных гибридных клетках, полученных от пациента с MELAS-синдромом, содержащих несколько точечных мутаций и делеций мтДНК в качестве модели митохондриальных заболеваний [121]. С помощью высокопроизводительного химического скрининга авторы показали, что тетрациклины способствуют выживанию и приспособленности в моделях митохондриальных заболеваний. При митохондриальных заболеваниях лечение тетрациклинами спасает клетки от гибели, путём обращения вспять экспрессии воспалительных генов и восстановления окислительно-восстановительного гомеостаза, в первую очередь соотношений НАДФН/НАДФ⁺, что согласуется с ингибированием митоген-активируемой протеинкиназы p38 (MAPK) [121]. Кроме того, тетрациклины улучшили выживаемость и приспособленность мышей NDUF54^{-/-}, у которых нейромышечный спад, сопровождающий этот тип митохондриального заболевания, был отсрочен, а нейровоспалительная сигнализация была подавлена [121].

Заключение

Существует множество преимуществ в продвижении повторно используемых агентов в программах разработки лекарств. Для одобренных препаратов уже установлены доклинические и клинические показатели токсичности одобренных доз; решены фармакокинетические и производственные проблемы. На сегодняшний день ясно, что антибактериальные агенты не являются соединениями с исключительным сродством к бактериям и, хотя сродство к мишеням, уникальными для бактерий, несоизмеримо выше, для антибиотиков в организме есть альтернативные объекты действия, к которым относится миторибосома.

Антибиотикотерапия основана на избирательной токсичности, что означает, что должен быть затронут микроорганизм и минимально — хозяин. Из-за бактериального происхождения митохондрий некоторые антибиотики могут также действовать на митохондриальную трансляцию. Полный микробиом человека в десять раз больше, чем количество клеток в организме — 10^{14} бактерий против 10^{13} клеток, основная микробная по-

пуляция обитает в толстом кишечнике, более 500 видов [40]. При этом количество митохондрий в клетках варьирует: от нескольких сотен до 1–2 тыс., в клетках печени и до 200 тыс. в зрелых яйцеклетках [122]. Значит популяция митохондрий (которые можно рассматривать как бактерии внутри наших клеток), как минимум на порядок превышает количество бактериальных клеток. 10^{15} митохондрий создают прочную основу для возникновения терапевтических эффектов при действии на них антибиотиками. Но перевешивают ли риски, связанные с приёмом антибиотиков, их полезные свойства? Ингибирующие трансляцию антибиотики могут обеспечить нейропротекцию и сыграть положительную роль в увеличении продолжительности жизни людей.

Однако нельзя забывать о всемирной угрозе развития бактериальной резистентности к антибиотикам. БА и БП являются широко распространёнными неизлечимыми заболеваниями, а значит, поддерживающая терапия потребует длительный приём антибиотиков.

Принимая во внимание далеко идущие нежелательные эффекты, связанные с антибактериальной активностью как для пациентов, так

и в глобальном масштабе возможна дальнейшая работа по перепрофилированию антибиотиков для долгосрочной терапии БА и БП, которая должна переключиться на химически модифицированные соединения, лишённые антимикробных свойств, но сохраняющие плейотропные эффекты против нейродегенеративных заболеваний.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Работа Кисиль О. В. и Олсуфьевой Е. Н. выполнена в рамках НИР государственного задания ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе». Работа Зверевой М. Э. выполнена в рамках НИР государственного задания Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова № 121031300037-7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest related to the publication of this article.

Литература/References

- Naresh N. U., Haynes C. M. Signaling and regulation of the mitochondrial unfolded protein response. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019; 11 (6): a033944. doi: 10.1101/cshperspect.a033944.
- Фомченко Н. Е., Воронцов Е. В., Скачков А. В., Затора Н. Ю. Биологическая роль митохондрий в старении организма. Проблемы здоровья и экологии. 2015; 4 (46): 8–13. doi: https://doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-4-2. [Fomchenko N. E., Voroncov E. V., Skachkov A. V., Zatora N. Yu. The biological role of mitochondria in body aging. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2015; 4 (46). doi: https://doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-4-2 [In Russian]]
- Henrich M. T., Oertel W. H., Surmeier D. J., Geibl F. F. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease — a key disease hallmark with therapeutic potential. *Mol Neurodegener.* 2023; 18, 83. doi: 10.1186/s13024-023-00676-7.
- Pagliarini D. J., Calvo S. E., Chang B., Sheth S. A., Vafai S. B., Ong S. E., Walford G. A., Sugiana C., Boneh A., Chen W. K., Hill D. E., Vidal M., Evans J. G., Thorburn D. R., Carr S. A., Mootha V. K. A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. *Cell.* 2008; 134 (1), 112–123. doi: 10.1016/j.cell.2008.06.016.
- Markulin I., Matasin M., Turk V. E., Salković-Petrisic M. Challenges of repurposing tetracyclines for the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2022; 129 (5–6): 773–804. doi: 10.1007/s00702-021-02457-2.
- Salarda E. M., Zhao N. O., Lima C. N., Fries G. R. Mini-review: The anti-aging effects of lithium in bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2021; 79: 136051. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136051.
- Kummer E., Ban N. Mechanisms and regulation of protein synthesis in mitochondria. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021; 22 (5): 307–325. doi: 10.1038/s41580-021-00332-2.
- Ozkurede U., Miller R. A. Improved mitochondrial stress response in long-lived Snell dwarf mice. *Aging Cell.* 2019; 18 (6): e13030. doi: 10.1111/acel.13030.
- Appleby B. S., Nacopoulos D., Milano N., Zhong K., Cummings J. L. A review: treatment of Alzheimer's disease discovered in repurposed agents. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013; 35 (1–2), 1–22. doi: 10.1159/000345791.
- Pallen M. J. Time to recognise that mitochondria are bacteria? *Trends Microbiol.* 2011; 19 (2): 58–64. doi: 10.1016/j.tim.2010.11.001.
- Gray M. W., Burger G., Lang B. F. The origin and early evolution of mitochondria. *Genome Biol.* 2001; 2 (6): REVIEWS1018. doi: 10.1186/gb-2001-2-6-reviews1018.
- Anderson S., Bankier A. T., Barrell B. G., de Bruijn M. H., Coulson A. R., Drouin J., Eperon I. C., Nierlich D. P., Roe B. A., Sanger F., Schreier P. H., Smith A. J., Staden R., Young I. G. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature.* 1981; 290 (5806): 457–65. doi: 10.1038/290457a0.
- Мазунин И. О., Володько Н. В., Стариковская Е. Б., Сукерник Р. И. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека. Молекулярная биология. 2010; 44 (5): 755–772. [Mazunin I. O., Volodko N. V., Starikovskaya E. B., Sukernik R. I. Mitochondrial genome and human mitochondrial diseases. *Molecular Biology.* 2010; 44 (5): 755–772. (in Russian)]
- Костерина Е. А., Козенков И. И., Касымов В. А., Каменский П. А., Доминова И. Н., Королёва Ю. А., Патрушева В. Е., Богачев Р. С., Литвинова Л. С., Бабак С. В., Моисеева Е. М., Богданов Е. А., Мухоморова О. А., Вавилина Я. С., Михальченко Т. А., Патрушев М. В. Митохондриальный белковый профиль и его роль в патологических процессах. Бюллетень сибирской медицины. 2013; 12 (3): 5–17. [Kosterina Ye. A., Kozenkov I. I., Kasymov V. A., Kamensky P. A., Dominova I. N., Korolyova Yu. A., Patrusheva V. Ye., Bogachev R. S., Litvinova L. S., Babak S. V., Moiseeva Ye. M., Bogdanov Ye. A., Mukhortova O. A., Vavilina Ya. S., Mikhachenkova T. A., Patrushev M. V. Mitochondrial protein profile and its role in pathologic processes. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2013; 12 (3): 5–17. (in Russian)]
- Aibara S., Singh V., Modelska A., Amunts A. Structural basis of mitochondrial translation. *Elife.* 2020; 9: e58362. doi: 10.7554/eLife.58362
- Houtkooper R. H., Mouchiroud L., Ryu D., Moullan N., Katsyuba E., Knott G., Williams R. W., Auwerx J. Mitonuclear protein imbalance as a conserved longevity mechanism. *Nature.* 2013; 497 (7450): 451–457. doi: 10.1038/nature12188.
- Cilleros-Holgado P., Gómez-Fernández D., Piñero-Pérez R., Reche-López D., Álvarez-Córdoba M., Munuera-Cabeza M., Talaverón-Rey M., Povea-Cabello S., Suárez-Carrillo A., Romero-González A., Suárez-Rivero J. M., Romero-Domínguez J. M., Sánchez-Alcázar J. A. mtUPR Modulation as a therapeutic target for primary and secondary mitochondrial diseases. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (2): 1482. doi: 10.3390/ijms24021482.
- Тодоров И. И., Тодоров Г. И. Мультифакторная природа высокой частоты мутаций в мтДНК соматических клеток млекопитающих. Биохимия. 2009; 74: 1184–1194. [Todorov I. N., Todorov G. I. Multifactorial nature of high frequency of mitochondrial DNA mutations in somatic mammalian cells. *Biochemistry (Moscow).* 2009; 74: 1184–1194. (in Russian)]
- Ferrari A., Del'Olivo S., Barrientos A. The Diseased Mitochondrion. *FEBS Lett.* 2021; 595 (8): 1025–1061. doi: 10.1002/1873-3468.14024.
- Ronayne C. T., Jackson T. D., Bennett C. F., Perry E. A., Kantorovic N., Puigserver P. Tetracyclines activate mitochondria quality control and reduce ER stress to promote cell survival. *EMBO reports.* 2023; 24 (12), e57228. doi: 10.15252/embr.202357228.

21. Wilkins H. M., Weidling I. W., Ji Y., Swerdlow R. H. Mitochondria-derived damage-associated molecular patterns in neurodegeneration. *Front. Immunol.* 2017; 8: 508. doi: 10.3389/fimmu.2017.00508.
22. Yi H. S., Chang J. Y., Shong M. The Mitochondrial unfolded protein response and mitohormesis: a perspective on metabolic diseases. *J Mol Endocrinol.* 2018; 61 (3): R91–R105. doi: 10.1530/JME-18-0005.
23. Wang Y. T., Lim Y., McCall M. N., Huang K. T., Haynes C. M., Nehrke K., Brookes P. S. Cardioprotection by the mitochondrial unfolded protein response requires ATF5. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019; 317: H472–H478. doi: 10.1152/ajpheart.00244.2019.
24. O'Malley J., Kumar R., Inigo J., Yadava N., Chandra D. Mitochondrial stress response and cancer. *Trends Cancer.* 2020; 6: 688–701. doi: 10.1016/j.trecan.2020.04.009.
25. Zhang X., Fan Y., Tan K. A bird's eye view of mitochondrial unfolded protein response in cancer: mechanisms, progression and further applications. *Cell Death Dis.* 2024; 15 (9): 667. doi: 10.1038/s41419-024-07049-y.
26. Patergnani S., Morciano G., Carinci M., Leo S., Pinton P., Rimessi A. The «mitochondrial stress responses»: the «Dr. Jekyll and Mr. Hyde» of neuronal disorders. *Neural Regen Res.* 2022; 17 (12): 2563–2575. doi: 10.4103/1673-5374.339473.
27. Lautenschläger J., Kaminski Schierle G. S. Mitochondrial degradation of amyloidogenic proteins — a new perspective for neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol.* 2019; 181: 101660. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.101660.
28. Bueno M., Papazoglou A., Valenzi E., Rojas M., Lafyatis R., Mora A. L. Mitochondria, aging, and cellular senescence: implications for scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 2020; 22 (8): 37. doi: 10.1007/s11926-020-00920-9.
29. Papa L., Germain D. Sirt3 regulates the mitochondrial unfolded protein response. *Mol Cell Biol.* 2014; 34 (4): 699–710. doi: 10.1128/MCB.01337-13.
30. Riar A. K., Burstein S. R., Palomo G. M., Arreguin A., Manfredi G., Germain D. Sex specific activation of the ERα axis of the mitochondrial UPR (UPRmt) in the G93A-SOD1 mouse model of familial ALS. *Hum Mol Genet.* 2017; 26 (7): 1318–1327. doi: 10.1093/hmg/ddx049.
31. Münch C. The different axes of the mammalian mitochondrial unfolded protein response. *BMC Biol.* 2018; 16 (1): 81. doi: 10.1186/s12915-018-0548-x.
32. Xu M., Xue R. Q., Lu Y., Yong S. Y., Wu Q., Cui Y. L., Zuo X. T., Yu X. J., Zhao M., Zang W. J. Choline ameliorates cardiac hypertrophy by regulating metabolic remodelling and UPRmt through SIRT3-AMPK pathway. *Cardiovasc Res.* 2019; 115: 530–545. doi: 10.1093/cvr/cvy217.
33. Bora S., Vardhan G. S. H., Deka N., Khatanar L., Gogoi D., Baruah A. Paraquat exposure over generation affects lifespan and reproduction through mitochondrial disruption in *C. elegans*. *Toxicology.* 2021; 447: 152632. doi: 10.1016/j.tox.2020.152632.
34. Rauthan M., Pilon M. A chemical screen to identify inducers of the mitochondrial unfolded protein response in *C. elegans*. *Worm.* 2015; 4 (4): e1096490. doi: 10.1080/21624054.2015.1096490.
35. Шекотихин А. Е., Олсуфьева Е. Н., Янковская В. С. Антибиотики и родственные соединения. Научное издание. М.: Лаборатория знаний, 2022; 511. ISBN 978-5-93208-247-8 [Shchekotikhin A. E., Olsufeva E. N., Yankovskaya V. S. Antibiotiki i rodstvennye soedineniya. Nauchnoe izdanie. Moscow: Laboratoriya Znanij, 2022; 511. ISBN 978-5-93208-247-8. (in Russian)]
36. Amounts A., Brown A., Toots J., Scheres S. H. W., Ramakrishnan V. Ribosome. The structure of the human mitochondrial ribosome. *Science.* 2015; 348 (6230): 95–98. doi: 10.1126/science.aaa1193.
37. Ott M., Herrmann J. M. Co-translational membrane insertion of mitochondrially encoded proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1803 (6): 767–75. doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.11.010.
38. O'Brien T. W. *Gene.* 2002 Mar 6; 286 (1): 73–9. doi: 10.1016/s0378-1119(01)00808-3.
39. Nadler F., Lavdovskaia E., Richter-Dennerlein R. Maintaining mitochondrial ribosome function: The role of ribosome rescue and recycling factors. *RNA Biology.* 2022; 19 (1): 117–131. doi: 10.1080/15476286.2021.2015561.
40. Moullan N., Mouchiroud L., Wang X., Ryu D., Williams E. G., Mottis A., Jovaisaite V., Frochaux M. V., Quiros P. M., Deplancke B., Houtkooper R. H., Auwerx J. Tetracyclines disturb mitochondrial function across eukaryotic models: a call for caution in biomedical research. *Cell Rep.* 2015; 10 (10): 1681–1691. doi: 10.1016/j.celrep.2015.02.034.
41. Chatzispayrou I. A., Held N. M., Mouchiroud L., Auwerx J., Houtkooper R. H. Tetracycline antibiotics impair mitochondrial function and its experimental use confounds research. *Cancer Res.* 2015; 75 (21): 4446–4449. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1626.
42. Zhang L., Ging N. C., Komoda T., Hanada T., Suzuki T., Watanabe K. Antibiotic susceptibility of mammalian mitochondrial translation. *FEBS letters.* 2005; 579 (28): 6423–6427. doi: 10.1016/j.febslet.2005.09.103.
43. McKee E. E., Ferguson M., Bentley A. T., Marks T. A. Inhibition of mammalian mitochondrial protein synthesis by oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50 (6): 2042–2049. doi: 10.1128/AAC.01411-05.
44. Wüst R. C. I., Coolen B. F., Held N. M., Daal M. R. R., Alizadeh Tazehkandi V., Baks-Te Bulte L., Wiersma M., Kuster D. W. D., Brundel B. J. J. M., van Weeghel M., Strijkers G. J., Houtkooper R. H. The antibiotic doxycycline impairs cardiac mitochondrial and contractile function. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 4100. doi: 10.3390/ijms22084100.
45. Li C. H., Tzeng S. L., Cheng Y. W., Kang J. J. Chloramphenicol-induced mitochondrial stress increases p21 expression and prevents cell apoptosis through a p21-dependent pathway. *J Biol Chem.* 2005; 280 (28): 26193–26199. doi: 10.1074/jbc.M501371200.
46. Kupsch K., Hertel S., Kreutzmann P., Wolf G., Wallesch C. W., Siemen D., Schönfeld P. Impairment of mitochondrial function by minocycline. *FEBS J.* 2009; 276 (6): 1729–1738. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.06904.x.
47. Han J., Kim S. J., Ryu M. J., Jang Y., Lee M. J., Ju X., Lee Y. L., Cui J., Shong M., Heo J. Y., Kweon G. R. Chloramphenicol mitigates oxidative stress by inhibiting translation of mitochondrial complex in dopaminergic neurons of toxin-induced parkinson's disease model. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 4174803. doi: 10.1155/2019/4174803.
48. Jones C. N., Miller C., Tenenbaum A., Spremulli L. L., Saada A. Antibiotic effects on mitochondrial translation and in patients with mitochondrial translational defects. *Mitochondrion.* 2009; 9 (6): 429–437. doi: 10.1016/j.mito.2009.08.001.
49. Negari S. B., Aouizerat T., Tenenbaum A., Cohen-Cymbarknoh M., Shoseyov D., Kerem E., Saada A. Mitochondrial OXPHOS function is unaffected by chronic azithromycin treatment. *J Cyst Fibros.* 2013; 12 (6): 682–687. doi: 10.1016/j.jcf.2013.04.006.
50. de Vries H., Arendzen A. J., Kroon A. M. The interference of the macrolide antibiotics with mitochondrial protein synthesis. *Biochim Biophys Acta.* 1973; 331 (2): 264–75. doi: 10.1016/0005-2787(73)90439-5.
51. Sapadin A. N., Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54 (2): 258–265. doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.004.
52. Kelly W. L., Pan L., Li C. Thiostrepton biosynthesis: prototype for a new family of bacteriocins. *J Am Chem Soc.* 2009; 131 (12): 4327–34. doi: 10.1021/ja807890a.
53. Guimarães C. A., Linden R. Chloramphenicol induces apoptosis in the developing brain. 2000; 39 (9): 1673–1679. doi: 10.1016/s0028-3908(99)00246-4.
54. Itoh Y., Singh V., Khawaja A., Naschberger A., Nguyen M. D., Rorbach J., Amunts A. Structure of the mitoribosomal small subunit with streptomycin reveals Fe-S clusters and physiological molecules. *Elife.* 2022; 11: e77460. doi: 10.7554/eLife.77460.
55. Itoh Y., Khawaja A., Laptev I., Cipullo M., Atanassov I., Sergiev P., Rorbach J., Amunts A. Mechanism of mitoribosomal small subunit biogenesis and preinitiation. *Nature.* 2022; 606 (7914): 603–608. doi: 10.1038/s41586-022-04795-x.
56. Gao Z., Chen Y., Guan M. X. Mitochondrial DNA mutations associated with aminoglycoside induced ototoxicity. *J Otol.* 2017; 12 (1): 1–8. doi: 10.1016/j.joto.2017.02.001.
57. Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001; 65 (2): 232–260. doi: 10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001.
58. Kühlbrandt W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes. *BMC Biol.* 2015; 13: 89. doi: 10.1186/s12915-015-0201-x.
59. Karlsson M., Hammers S., Nilsson-Ehle L., Malmberg A. S., Wretling B. Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for neuroborreliosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40 (5): 1104–1107. doi: 10.1128/AAC.40.5.1104.
60. Kim S., Nam H. Y., Lee J., Seo J. Mitochondrion-targeting peptides and peptidomimetics: recent progress and design principles. *Biochemistry.* 2020; 59 (3): 270–284. doi: 10.1021/acs.biochem.9b00857.
61. Liberman E. A., Topaly V. P., Tsofin L. M., Jasaitis A. A., Skulachev V. P. Mechanism of coupling of oxidative phosphorylation and the membrane potential of mitochondria. *Nature.* 1969; 65 (222): 1076–1078.
62. Spare T., Ratcliffe A., Hallett D., Cochran E., Lassalle G., Froidbise A., Stevenson B. Triphenylphosphonium-tethered tetracyclines for use in treating cancer. *United States patent.* WO 2018/193114 A1. 2018 Oct 25.
63. Pavlova J. A., Khairullina Z. Z., Tereshchenkov A. G., Nazarov P. A., Lukianov D. A., Volynkina I. A., Skvortsov D. A., Makarov G. I., Abad E., Murayama S. Y., Kajiura S., Paleskava A., Konevega A. L., Antonenko Y. N., Lyakhovich A., Osterman I. A., Bogdanov A. A., Sumbatyan N. V. Triphenylphosphonium analogs of chloramphenicol as dual-acting antimicrobial and antiproliferating agents. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10 (5): 489. doi: 10.3390/antibiotics10050489.
64. Bonuccelli G., Brooks D. R., Shepherd S., Sotgia F., Lisanti M. P. Antibiotics that target mitochondria extend lifespan in *C. elegans*. *Aging (Albany NY).* 2023; 15 (21): 11764–11781. doi: 10.18632/aging.205229.
65. Owusu-Ansah E., Song W., Perrimon N. Muscle mitohormesis promotes longevity via systemic repression of insulin signaling. *Cell.* 2013; 155 (3): 699–712. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.021.

66. Durieux J., Wolff S., Dillin A. The cell-non-autonomous nature of electron transport chain-mediated longevity. *Cell*. 2011; 144 (1): 79–91. doi: 10.1016/j.cell.2010.12.016.
67. Mouchiroud L., Houtkooper R. H., Moullan N., Katsyuba E., Ryu D., Cantó C., Mottis A., Jo Y. S., Viswanathan M., Schoonjans K., Guarente L., Auwerx J. The NAD (+)/sirtuin pathway modulates longevity through activation of mitochondrial UPR and FOXO signaling. *Cell*. 2013; 154 (2): 430–441. doi: 10.1016/j.cell.2013.06.016.
68. Bennett C. E., Vander Wende H., Simko M., Klum S., Barfield S., Choi H., Pineda V. V., Kaerberlein M. Activation of the mitochondrial unfolded protein response does not predict longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun*. 2014; 5: 3483. doi: 10.1038/ncomms4483.
69. Ashleigh T., Swerdlow R. H., Beal M. F. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis. *Alzheimers Dement*. 2023; 19 (1): 333–342. doi: 10.1002/alz.12683.
70. Lindström V., Gustafsson G., Sanders L. H., Howlett E. H., Sigvardson J., Kasrayan A., Ingelsson M., Bergström J., Erlandsson A. Extensive uptake of α -synuclein oligomers in astrocytes results in sustained intracellular deposits and mitochondrial damage. *Mol Cell Neurosci*. 2017; 82: 143–156. doi: 10.1016/j.mcn.2017.04.009.
71. Шварцман А. Л., Сенкевич К. А., Емельянов А. К., Пчелина С. Н. Прионные свойства альфа-синуклеина. Молекулярная биология. 2019; 53 (3): 380–387. doi: <https://doi.org/10.1134/S0026898419030182>. [Schwarzman A. L., Senkevich K. A., Emelyanov A. K., Pchelina S. N. Prion properties of alpha-synuclein. *Molecular Biology*. 2019; 53 (3): 380–387. doi: <https://doi.org/10.1134/S0026898419030182>. (in Russian)]
72. Di Maio R., Barrett P. J., Hoffman E. K., Barrett C. W., Zharikov A., Borah A., Hu X., McCoy J., Chu C. T., Burton E. A., Hastings T. G., Greenamyre J. T. α -Synuclein binds to TOM20 and inhibits mitochondrial protein import in Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 2016; 8 (342): 342ra78. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf3634.
73. Gottschalk W. K., Lutz M. W., He Y. T., Saunders A. M., Burns D. K., Roses A. D., Chiba-Falek O. The broad impact of TOM40 on neurodegenerative diseases in aging. *J Parkinsons Dis Alzheimers Dis*. 2014; 1 (1): 12. doi: 10.13188/2376-922X.1000003.
74. Pramstaller P. P., Schlossmacher M. G., Jacques T. S., Scaravilli F., Eskelson C., Pepivani L., Hedrich K., Adel S., Gonzales-McNeal M., Hilker R., Kramer P. L., Klein C. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Ann Neurol*. 2005; 58 (3): 411–422. doi: 10.1002/ana.20587.
75. Paldino E., Balducci C., La Vitola P., Artioli L., D'Angelo V., Giampà C., Artuso V., Forloni G., Fusco F. R. Neuroprotective effects of doxycycline in the R6/2 mouse model of huntington's disease. *Mol Neurobiol*. 2020; 57 (4): 1889–1903. doi: 10.1007/s12035-019-01847-8.
76. Yano H., Baranov S. V., Baranova O. V., Kim J., Pan Y., Yablonska S., Carlisle D. L., Ferrante R. J., Kim A. H., Friedlander R. M. Inhibition of mitochondrial protein import by mutant huntingtin. *Nat Neurosci*. 2014; 17 (6): 822–831. doi: 10.1038/nn.3721.
77. Lautenschläger J., Wagner-Valladolid S., Stephens A. D., Fernández-Villegas A., Hockings C., Mishra A., Manton J. D., Fantham M. J., Lu M., Rees E. J., Kaminski C. F., Kaminski Schierle G. S. Intramitochondrial proteostasis is directly coupled to α -synuclein and amyloid β 1-42 pathologies. *J Biol Chem*. 2020; 295 (30): 10138–10152. doi: 10.1074/jbc.RA119.011650.
78. Ji T., Zhang X., Xin Z., Xu B., Jin Z., Wu J., Hu W., Yang Y. Does perturbation in the mitochondrial protein folding pave the way for neurodegeneration diseases? *Ageing Res Rev*. 2020; 57: 100997. doi: 10.1016/j.arr.2019.100997.
79. Beck J. S., Mufson E. J., Counts S. E. Evidence for Mitochondrial UPR Gene Activation in Familial and Sporadic Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2016; 13 (6): 610–614. doi: 10.2174/1567205013666151221145445.
80. Cooper J. E., Machiela E., Dues D. J., Spielbauer K. K., Senchuk M. M., Van Raamsdonk J. M. Activation of the mitochondrial unfolded protein response promotes longevity and dopamine neuron survival in Parkinson's disease models. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 16441. doi: 10.1038/s41598-017-16637-2.
81. Shen Y., Ding M., Xie Z., Liu X., Yang H., Jin S., Xu S., Zhu Z., Wang Y., Wang D., Xu L., Zhou X., Wang P., Bi J. Activation of Mitochondrial Unfolded Protein Response in SHSY5Y Expressing APP Cells and APP/PS1 Mice. *Front Cell Neurosci*. 2020; 13: 568. doi: 10.3389/fncel.2019.00568.
82. Counts S. E., Kelly S. C., Weinberg R. B., Beck J. S. Mitochondrial unfolded protein response (mtupr) dysfunction during the progression of alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2017; 13 (7): P674–P675. doi: 10.1016/j.jalz.2017.06.830.
83. Martinez B. A., Petersen D. A., Gaeta A. L., Stanley S. P., Caldwell G. A., Caldwell K. A. Dysregulation of the mitochondrial unfolded protein response induces non-apoptotic dopaminergic neurodegeneration in *C. elegans* models of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2017; 37 (46): 11085–11100. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1294-17.2017.
84. Stoilova T., Colombo L., Forloni G., Tagliavini F., Salmona M. A new face for old antibiotics: tetracyclines in treatment of amyloidoses. *J Med Chem*. 2013; 56 (15): 5987–6006. doi: 10.1021/jm400161p.
85. Dominguez-Mejide A., Parrales V., Vasili E., González-Lizárraga F., König A., Lázaro D. E., Lannuzel A., Haik S., Del Bel E., Chehin R., Raisman-Vozari R., Michel P. P., Bizat N., Outeiro T. F. Doxycycline inhibits α -synuclein-associated pathologies *in vitro* and *in vivo*. *Neurobiol Dis*. 2021; 151: 105256. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105256.
86. González-Lizárraga F., Socías S. B., Ávila C. L., Torres-Bugeau C. M., Barbosa L. R., Binolfi A., Sepúlveda-Díaz J. E., Del-Bel E., Fernandez C. O., Papy-Garcia D., Itri R., Raisman-Vozari R., Chehin R. N. Repurposing doxycycline for synucleinopathies: remodelling of α -synuclein oligomers towards non-toxic parallel beta-sheet structured species. *Sci Rep*. 2017; 7: 41755. doi: 10.1038/srep41755.
87. Tagliavini F., Forloni G., Colombo L., Rossi G., Girola L., Canciani B., Angeretti N., Giampaolo L., Peressini E., Awan T., De Gioia L., Ragg E., Bugiani O., Salmona M. Tetracycline affects abnormal properties of synthetic PrP peptides and PrP (Sc) *in vitro*. *J Mol Biol*. 2000; 300 (5): 1309–1322. doi: 10.1006/jmbi.2000.3840.
88. González-Lizárraga F., Ploper D., Ávila C. L., Socías S. B., Dos-Santos-Pereira M., Machin B., Del-Bel E., Michel P. P., Pietrasanta L. I., Raisman-Vozari R., Chehin R. CMT-3 targets different α -synuclein aggregates mitigating their toxic and inflammogenic effects. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 20258. doi: 10.1038/s41598-020-76927-0.
89. Sun Y., Liu W. Z., Liu T., Feng X., Yang N., Zhou H. F. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis. *J Recept Signal Transduct Res*. 2015; 35 (6): 600–604. doi: 10.3109/10799893.2015.1030412.
90. Tikka T., Fiebich B. L., Goldsteins G., Keinänen R., Koistinaho J. Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia. *J Neurosci*. 2001; 21 (8): 2580–2588. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-08-02580.2001.
91. de Los Reyes Corrales T., Losada-Pérez M., Casas-Tintó S. JNK pathway in CNS pathologies. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (8): 3883. doi: 10.3390/ijms22083883.
92. Shieh J. M., Huang T. F., Hung C. E., Chou K. H., Tsai Y. J., Wu W. B. Activation of c-Jun N-terminal kinase is essential for mitochondrial membrane potential change and apoptosis induced by doxycycline in melanoma cells. *Br J Pharmacol*. 2010; 160 (5): 1171–1184. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00746.x.
93. Albensi B. C. What is nuclear factor kappa B (NF- κ B) doing in and to the mitochondrion? *Front Cell Dev Biol*. 2019; 7: 154. doi: 10.3389/fcell.2019.00154.
94. Alexander-Savino C. V., Hayden M. S., Richardson C., Zhao J., Poligone B. Doxycycline is an NF- κ B inhibitor that induces apoptotic cell death in malignant T-cells. *Oncotarget*. 2016; 7 (46): 75954–75967. doi: 10.18632/oncotarget.12488.
95. Fan T. J., Han L. H., Cong R. S., Liang J. Caspase family proteases and apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2005; 37 (11): 719–727. doi: 10.1111/j.1745-7270.2005.00108.x.
96. Scarabelli T. M., Stephanou A., Pasini E., Gitti G., Townsend P., Lawrence K., Chen-Scarabelli C., Saravolatz L., Latchman D., Knight R., Gardin J. Minocycline inhibits caspase activation and reactivation, increases the ratio of XIAP to smac/DIABLO, and reduces the mitochondrial leakage of cytochrome C and smac/DIABLO. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43 (5): 865–874. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.050.
97. Wu Z., Zou X., Zhu W., Mao Y., Chen L., Zhao F. Minocycline is effective in intracerebral hemorrhage by inhibition of apoptosis and autophagy. *J Neurol Sci*. 2016; 371: 88–95. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.025.
98. Chen M., Ona V. O., Li M., Ferrante R. J., Fink K. B., Zhu S., Bian J., Guo L., Farrell L. A., Hersch S. M., Hobbs W., Vonsattel J. P., Cha J. H., Friedlander R. M. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nat Med*. 2000; 6 (7): 797–801. doi: 10.1038/77528.
99. Zhu S., Stavrovskaya I. G., Drozda M., Kim B. Y., Ona V., Li M., Sarang S., Liu A. S., Hartley D. M., Wu D. C., Gullans S., Ferrante R. J., Przedborski S., Kristal B. S., Friedlander R. M. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature*. 2002; 417 (6884): 747–8. doi: 10.1038/417074a.
100. Wang X., Zhu S., Drozda M., Zhang W., Stavrovskaya I. G., Cattaneo E., Ferrante R. J., Kristal B. S., Friedlander R. M. Minocycline inhibits caspase-independent and -dependent mitochondrial cell death pathways in models of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100 (18): 10483–10487. doi: 10.1073/pnas.1832501100.
101. Mitroshina E. V., Vedunova M. V. The role of oxygen homeostasis and the HIF-1 factor in the development of neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (9): 4581. doi: 10.3390/ijms25094581.
102. Ataie-Kachoe P., Pourgholami M. H., Bahrami-B F., Badar S., Morris D. L. Minocycline attenuates hypoxia-inducible factor-1 α expression correlated with modulation of p53 and AKT/mTOR/p70S6K/4E-BP1 pathway in ovarian cancer: *in vitro* and *in vivo* studies. *Am J Cancer Res*. 2015; 5 (2): 575–88.
103. Cinelli M. A., Do H. T., Miley G. P., Silverman R. B. Inducible nitric oxide synthase: regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*. 2020; 40 (1): 158–189. doi: 10.1002/med.21599.

104. McLarnon J. G. Glial-derived neuroinflammation induced with amyloid-beta-peptide plus fibrinogen injection in rat hippocampus. *Curr Alzheimer Res.* 2023; 20 (7): 515–522. doi: 10.2174/1567205020666230912113501.
105. Milano S., Arcoleo E., D'Agostino P., Cillari E. Intraperitoneal injection of tetracyclines protects mice from lethal endotoxemia downregulating inducible nitric oxide synthase in various organs and cytokine and nitrate secretion in blood. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41 (1): 117–121. doi: 10.1128/AAC.41.1.117.
106. Huang T. Y., Chu H. C., Lin Y. L., Lin C. K., Hsieh T. Y., Chang W. K., Chao Y. C., Liao C. L. Minocycline attenuates experimental colitis in mice by blocking expression of inducible nitric oxide synthase and matrix metalloproteinases. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 237 (1): 69–82. doi: 10.1016/j.taap.2009.02.026.
107. Czabotar P. E., Garcia-Saez A. J. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023; 24 (10): 732–748. doi: 10.1038/s41580-023-00629-4.
108. Wang J., Wei Q., Wang C. Y., Hill W. D., Hess D. C., Dong Z. Minocycline up-regulates Bcl-2 and protects against cell death in mitochondria. *J Biol Chem.* 2004; 279 (19): 19948–19954. doi: 10.1074/jbc.M313629200.
109. Yong V. W., Power C., Forsyth P., Edwards D. R. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2 (7): 502–511. doi: 10.1038/35081571.
110. Lau A. C., Duong T. T., Ito S., Wilson G. J., Yeung R. S. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 activity improves coronary outcome in an animal model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2009; 157 (2): 300–309. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03949.x.
111. Wu Y., Chen Y., Wu Q., Jia L., Du X. Minocycline inhibits PARP 1 expression and decreases apoptosis in diabetic retinopathy. *Mol Med Rep.* 2015; 12 (4): 4887–4894. doi: 10.3892/mmr.2015.4064.
112. Kempuraj D., Thangavel R., Natteru P. A., Selvakumar G. P., Saeed D., Zahoor H., Zaheer S., Iyer S. S., Zaheer A. Neuroinflammation induces neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Spine.* 2016; 1 (1): 1003.
113. Solomon A., Rosenblatt M., Li D. Q., Liu Z., Monroy D., Ji Z., Lokeshwar B. L., Pflugfelder S. C. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41 (9): 2544–2557.
114. Amin R., Quispe C., Docea A. O., Ydyrys A., Kulbayeva M., Durna Daştan S., Calina D., Sharifi-Rad J. The role of Tumour Necrosis Factor in neuroinflammation associated with Parkinson's disease and targeted therapies. *Neurochem Int.* 2022; 158: 105376. doi: 10.1016/j.neuint.2022.105376.
115. Teismann P., Tieu K., Choi D. K., Wu D. C., Naini A., Hunot S., Vila M., Jackson-Lewis V., Przedborski S. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100 (9): 5473–5478. doi: 10.1073/pnas.0837397100.
116. Li C. H., Cheng Y. W., Liao P. L., Yang Y. T., Kang J. J. Chloramphenicol causes mitochondrial stress, decreases ATP biosynthesis, induces matrix metalloproteinase-13 expression, and solid-tumor cell invasion. *Toxicol Sci* 2010; 116: 140–150. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq085>.
117. Loeb M. B., Molloy D. W., Smieja M., Standish T., Goldsmith C. H., Mahony J., Smith S., Borrie M., Decoteau E., Davidson W., McDougall A., Gnarp J., O'Donnell M., Chernesky M. A randomized, controlled trial of doxycycline and rifampin for patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52 (3): 381–387. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52109.x.
118. Molloy D. W., Standish T. I., Zhou Q., Guyatt G.; DARAD Study Group. A multicenter, blinded, randomized, factorial controlled trial of doxycycline and rifampin for treatment of Alzheimer's disease: the DARAD trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013; 28 (5): 463–470. doi: 10.1002/gps.3846.
119. Sheng S., Zhao S., Zhang F. Insights into the roles of bacterial infection and antibiotics in Parkinson's disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 939085. doi: 10.3389/fcimb.2022.939085.
120. Gao L., Shuai Y., Wen L., Zhang H., Zhang Y., Zhang X. Benefit and safety of antibiotics for Alzheimer's disease: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (47): e31637. doi: 10.1097/MD.00000000000031637.
121. Perry E. A., Bennett C. F., Luo C., Balsa E., Jedrychowski M., O'Malley K. E., Latorre-Muro P., Ladley R. P., Reda K., Wright P. M., Gygi S. P., Myers A. G., Puigserver P. Tetracyclines promote survival and fitness in mitochondrial disease models. *Nat Metab.* 2021; 3 (1): 33–42. doi: 10.1038/s42255-020-00334-y.
122. Мазунин И. О., Володько Н. В. Митохондрии: жизнь в клетке и ее последствия. *Природа.* 2010; 10: 3–14. [Mazunin I. O., Volod'ko N. V. Mitochondria: life within a cell and its consequence. *Priroda.* 2010; 10: 3–14. (in Russian)]

Поступила / Received 08.04.2025

Принята в печать / Accepted 28.04.2025

Информация об авторах

Ольга Валерьевна Кисиль — к. х. н., ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4799-1318

Мария Эмильевна Зверева — д. х. н., профессор кафедры химии природных соединений химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7432-1574

Евгения Николаевна Олсуфьева — д. х. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2598-913X

About the authors

Olga V. Kisil — Ph. D. in Chemistry, Scientific Secretary, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4799-1318

Maria I. Zvereva — D. Sc. in Chemistry, Professor, Department of Chemistry of Natural Compounds, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7432-1574

Evgeniya N. Olsufyeva — D. Sc. in Chemistry, Professor, Chief Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2598-913X