

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ ПРОГРАММЫ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА КОРРЕКЦИЮ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ.

Тарасевич А.Ф.\* , Кобзарь И.Г.\*\* , Николенко О.Е.\*\*

\*ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им.  
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

\*\* ООО Многопрофильный медицинский центр «ЛАНЦЕТ»

Современная система здравоохранения основана на парадигме, ориентированной на заболевание, которая в прошлом принесла много заметных успехов в борьбе с инфекционными заболеваниями. Однако сегодня ведущими причинами смерти являются неинфекционные нарушения «образа жизни», широко представленные метаболическим синдромом, атеросклерозом, раком и нейродегенерацией. Существующая парадигма, ориентированная на болезнь, рассматривает эти расстройства как отдельные болезненные процессы, вызванные и обусловленные целевыми объектами болезни, которые должны быть подавлены или устранены, чтобы избавиться от болезни.

Напротив, парадигма, ориентированная на здоровье, признает нарушения образа жизни как серию гормональных и метаболических реакций на единичное, вызванное образом жизни заболевание дисфункции митохондрий, которая должна быть восстановлена для улучшения здоровья, которую можно определить как оптимизированные митохондриальные функции. С точки зрения здоровья, большинство лекарств нацелены на следствие, а не на болезнь, тогда как метаболические стратегии, такие как голодание и диеты с ограничением углеводов, направлены на восстановление функции митохондрий, смягчение импульса, лежащего в основе нарушений образа жизни и приводящего к ним.

Существенные данные, полученные на людях, указывают на то, что любая стратегия может эффективно смягчить проявления хронических заболеваний. Предварительные данные также указывают на потенциальную пользу при метаболическом синдроме, атеросклерозе, раке и нейродегенерации. Учитывая имеющиеся данные, интеграция метаболических стратегий в современные системы здравоохранения должна быть определена как глобальный приоритет здравоохранения, для смягчения импульса, лежащего в основе нарушений образа жизни и приводящего к этим заболеваниям.

Общеизвестно, что нарушение адаптационных реакций организма являются одним из основных звеньев в патогенезе любого (острого и хронического) патологического процесса, формирующегося под действием стрессовых факторов, в основе которого лежит нарастающий энергетический дефицит клеток и тканей, вследствие нарастания митохондриальной дисфункции.

Генетические, лабораторные и клинические исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что относительная недостаточность энергетического обмена клеток может наблюдаться и у практически здоровых лиц. Поскольку митохондриальный пул каждой клетки (за исключением эритроцитов) являются основой энергетического обмена клеток, любое нарушение в них негативно воздействует на основные функции организма, нарушая его физиологическую адаптацию к внешним и внутренним стрессовым факторам, тем самым иницируя или усугубляя патологические процессы в органах и системах.

Как показывают исследования последних лет, митохондрии выполняют ряд важных внутриклеточных функций. Основная функция митохондрий – образование необходимого и достаточного количества молекул АТФ в биохимических циклах клеточного дыхания из энергетических субстратов – глюкозы и жирных кислот, поступающих с пищей. Энергетические процессы, которые происходят в митохондриях, многообразны и взаимо

координированы. Это цикл трикарбоновых кислот; окисление жирных кислот; карнитиновый цикл; транспорт электронов в дыхательной цепи (с помощью I-IV ферментных комплексов); транспорт протонов и окислительное фосфорилирование (V ферментный комплекс). Доказано, что некоторые компоненты дыхательной цепи (коэнзим Q, цитохромоксидаза), наряду с переносом электронов по цепи, осуществляют помимо I и II ферментных комплексов, перенос протонов из матрикса митохондрий в межмембранное пространство, в результате чего образуется протонный градиент. А в процессе обратного тока протонов внутрь митохондриального матрикса происходит утилизация освобождаемой в дыхательной цепи энергии путем фосфорилирования АДФ в АТФ и другие макроэргические фосфаты и создается энергия биологического окисления. Помимо транспорта электронов и окислительного фосфорилирования, полученных из пирувата, митохондрии обеспечивают еще один процесс с вовлечением окислительно-восстановительных реакций --  $\beta$ -окисление жирных кислот. Свободные жирные кислоты трансформируются в ацетил-КоА и затем образуют эфиры с карнитином. Карнитин-ацетил-КоА переносится через митохондриальную мембрану, ацетил-КоА высвобождается и участвует в  $\beta$ -окислении. Таким образом, в митохондриях осуществляется метаболизм жиров, углеводов и, в меньшей степени белков, что и является основными энергообразующими процессами клетки, поддерживающими интегральный энергостаз каждой клетки и организма в целом.

Кроме образования энергии, в митохондриях происходит регуляция внутриклеточного распределения кальция, синтез и регуляция гема (основной функциональной формы железа), регуляция внутриклеточного обмена серы, образование стероидов и регуляция апоптоза.

Распространенность и неблагоприятные последствия не эффективной работы митохондрий дают основание выделять проблему митохондриальных повреждений. При нарушениях клеточного энергостазы можно говорить о митохондриальной дисфункции. Нет сомнений в том, что нарушения биоэнергетических систем клетки играют первостепенную роль в реализации повреждающих эффектов различных внешних и внутренних факторов. Митохондриальная дисфункция приводит к первичной недостаточности энергообеспечения клеток, нарушению многих других важных внутри и внеклеточных обменных процессов, к дальнейшему развитию клеточного повреждения, вплоть до гибели клетки, что в конечном итоге приводит к тому или иному хроническому заболеванию. Поэтому от структурного и функционального состояния митохондрий зависит не только энергетическое состояние клеток, но и здоровье организма в целом.

## **ДИАГНОСТИКА.**

Поскольку многие прямые исследования, необходимые для диагностики митохондриальной дисфункции, не являются широкодоступными в клинической практике, необходим интегральный подход в оценке всех имеющихся данных. Диагностика нарушения митохондриальной дыхательной цепи требует объединения клинических, биохимических, ферментативных, гистопатологических и молекулярных данных. Несопоставимые данные могут быть оценены как серьезные или незначительные отклонения, а затем рассмотрены с точки зрения опубликованных систем классификации.

### **Анализ крови и мочи.**

Обследование пациента включает следующие анализы крови: лактат, пируват, аминокислоты крови и следующие биохимические показатели: аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, мочевины и билирубин крови. Более селективным является анализ панель окислительный стресс, в которую входит не только определение

антиоксидантов: витаминов С, А, Е, коэнзима Q10, но и двух показателей выраженности оксидативного стресса: малоновый диальдегид и 8-ОН дезоксигуанозин. Анализ мочи на органические кислоты также будет дополнять клиническую картину.

### **Радиологические исследования.**

Поскольку центральная нервная система поражается от 30% до 60% пациентов с митохондриальными заболеваниями, магнитно-резонансная спектроскопия (MRS) являются важными диагностическими инструментами. Результаты МРТ головного мозга могут отображать как относительно специфические аномалии (например, кальцификацию базальных ганглиев), так и неспецифические аномалии (например, изменения белого вещества). MRS мозга может использоваться в качестве альтернативы люмбальной пункции для анализа лактата спинномозговой жидкости для документирования внутримозгового повышения лактата.

### **Тестирование с физической нагрузкой.**

Нагрузочный лактатный тест – это альтернативный метод оценки возможной митохондриальной дисфункции. Ключевыми особенностями митохондриальной дисфункции являются низкий анаэробный порог (указывающий на нарушенное или неэффективное использование кислорода) и повышенный коэффициент респираторного обмена, указывающий на неэффективное использование жирных кислот в качестве источника энергии.

### **Электромиография.**

Большинство пациентов с митохондриальной дисфункцией имеют жалобы на скелетные мышцы, а иногда и симптомы периферической невропатии. Электромиография (ЭМГ) - полезный диагностический тест для выявления миопатических изменений и определения типа периферической невропатии, которая также может быть субклинической.

Метаболическая миопатия все еще может присутствовать, поскольку пациенты с большинством других форм клинической миопатии (например, воспалительными миопатиями) обычно имеют диагностические отклонения при тестировании ЭМГ.

### **Биопсия мышц.**

Биопсия скелетных мышц позволяет проводить гистопатологию, электронную микроскопию, энзимологию дыхательной цепи и тестирование мтДНК при соблюдении специального протокола обработки образцов.

### **Гистопатология мышц и электронная микроскопия.**

Определенные гистопатологические особенности являются специфическими индикаторами митохондриальной дисфункции. Например, наличие множества рваных красных волокон с модифицированным трихромным окрашиванием по Гомори указывает на нарушение функции митохондрий с компенсаторной митохондриальной пролиферацией.

Электронная микроскопия может показать аномальные митохондрии с увеличенными размерами и аномальными кристами.

### **Энзимология дыхательной цепи мышц.**

Энзимология дыхательной цепи проводится на замороженной ткани скелетных мышц. Активность ферментных комплексов, участвующих в образовании аденозинтрифосфата (АТФ), измеряется и выражается относительно цитрат-синтазы, фермента-маркера. При отклонении от нормы характер результатов по ферментам часто помогает выяснить основную генетическую причину и, таким образом, направляет дальнейшие исследования.

## **Молекулярный анализ.**

В зависимости от клинических и патологических особенностей, тестирование ядерной ДНК (ядДНК) или митохондриальной ДНК (мтДНК) (или обеих) может быть показано для подтверждения наличия определенного наследственного митохондриального заболевания. В случае подозрения синдром материнской наследственности, анализируется мтДНК. Для этого анализа предпочтительна мтДНК скелетных мышц из-за ее относительного обилия и сохранения мутаций мтДНК с течением времени. В отличие от тестирования мтДНК, тестирование яДНК можно проводить в любом типе ядерных клеток или ткани, причем наиболее часто используется периферическая кровь. Ожидается, что успехи в молекулярной технологии и идентификация новых ядерных генов улучшат диагностическую ценность в будущем.

## **КОРРЕКЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

### **1. Питание**

Минимизировать до 50 – 70 грамм в сутки сахара и простых углеводов. Достоверность: не вызывает сомнений.

Сбалансированное поступление жиров, белков и углеводов. Костные бульоны, достаточность животного белка, не менее 1,0 грамма на 1 кг массы тела и насыщенных жиров, не менее 0,5 грамма на 1 кг массы тела. Кроме этого, не менее 70 грамм разнообразные овощи (смотрите ниже), семейство капустных, серосодержащие продукты (лук, чеснок). Для митохондрий крайне опасны две ситуации: дефицит белка и наличие избыточного количества простых углеводов в питании.

Прерывистое голодание и ограничение калорий. Достоверность: не вызывает сомнений. Множество обзоров показало, что результаты ограничения калорий с точки зрения здоровья митохондрий имеют положительный эффект, который проявляется в виде снижения генерации АФК. Другие исследования обнаружили увеличение митохондриального биогенеза и увеличение Sirt3, которое модулирует активность различных митохондриальных ферментов.

Кето диета. Достоверность: высокая. Во множестве исследований была показана антиоксидантная активность такой диеты в виде уменьшения количества ROS и других свободных радикалов не митохондриального генеза.

Достоверность эффективности: высокая.

### **2. Физическая активность**

Важно ежедневно обеспечивать оксигенацию, микроциркуляцию и микролимфоциркуляцию мышечной ткани. Аэробная активность в течение 20-40 мин, 4-5 раз в неделю в виде активных действий (ходьба, плавание, бег). Единственным контролем адекватности нагрузки будет ваше дыхание. Если вы идете быстрым шагом, но при этом вам хватает дыхания через нос и вы не переходите на дыхание через рот, то это означает, что вы находитесь в аэробной зоне, что приводит к активации митохондриогенеза. Достоверность эффективности: высокая.

### **3. Сон**

Не менее 7-8 часов сна, при этом засыпайте не позднее 23-00. Достоверность эффективности: высокая. 36-часовая депривацией сна мгновенно отражается на биомаркерах окислительного стресса и вызывает повреждения мышц у молодых здоровых мужчин.

Лишения сна увеличивает уровни CXCL9 - монокина, который увеличивает лимфоцитарную инфильтрацию и активирует воспаления с помощью NLRP3. И конечно же, адекватный сон обеспечивает секрецию мелатонина (см. ниже "Мелатонин").

#### **4. Стресс Менеджмент**

Достоверность эффективности максимально высокая. От того, как долго и на сколько глубоко вы находитесь в стрессе, настолько организм переполнен гормонами стресса, будет зависеть выраженность и степень повреждения ферментных комплексов дыхательной цепи митохондрий в тканях. Вспоминаются слова Конфуция: «То, что вы можете воспринимать спокойно, больше не управляет вами».

Для понимания - психологический стресс повышает уровни провоспалительных цитокинов, такими как IL-6, которые в свою очередь обладают ингибирующим действием на некоторые функции митохондрий [6]

Различные техники "mindfulness", такие как медитация, дыхательные упражнения, управляемое воображение и т. д. снижают уровень стресса БЕЗ УВЕЛИЧЕНИЯ количества воспалительных цитокинов.

#### **5. Магний, Медь**

Достоверность эффективности: высокая. Роль магния и меди в эффективной работе митохондриальных ферментов подтверждена множеством исследований, опубликованных в последние годы. Недавний прогресс в области исследований транспортеров Mg<sup>2+</sup> привел к идентификации плазматической мембраны транспортера Mg<sup>2+</sup>, митохондриальной системы оттока Mg<sup>2+</sup>, митохондриального канала притока Mg<sup>2+</sup> Mrs2 и митохондриального экспортера Mg<sup>2+</sup>. Существенный прогресс был также достигнут в отношении регуляции гомеостаза Mg<sup>2+</sup> всего тела. Эти открытия пролили новый свет на важность Mg<sup>2+</sup> в клеточной физиологии, включая функции митохондрий. Было продемонстрировано, что митохондрии способны как к накоплению Mg<sup>2+</sup>, так и к высвобождению Mg<sup>2+</sup>. Таким образом, митохондрии представляют собой важный внутриклеточный запас Mg<sup>2+</sup>. Доступность меди в контексте ее вставки в сайт Cu A во время сборки цитохром-с оксидазы очень важен, поскольку этот биохимический путь неразрывно связан с регуляцией клеточного гомеостаза меди. Митохондрии содержат два известных купроэнзима, медные участки которых созревают в межмембранном пространстве: цитохром-с оксидаза и супероксиддисмутаза. Сложный биогенез опирается на более чем 30 дополнительных белков, которые действуют коллективно, чтобы координировать упорядоченное включение структурных субъединиц с синтезом, доставкой и вставкой протетических групп.

#### **6. Аскорбиновая кислота**

Достоверность эффективности: умеренная.

Аскорбиновая кислота является хорошо известным антиоксидантом, содержащимся во фруктах и овощах, и эффективно защищает ткани от окислительного повреждения. Это

важный антиоксидант, способный подавлять активные формы кислорода, однако его транспорт через митохондрии и функции недостаточно изучены. Митохондриальная фракция аскорбиновой кислоты имеет решающее значение для регуляции редокс-статуса этих органелл и для выживания клеток. Аскорбиновая кислота индуцирует апоптозную гибель клеток при более высоких концентрациях за счет своей прооксидантной активности и при более низких концентрациях; благодаря своим антиоксидантным свойствам он предотвращает активацию апоптоза, вызванного оксидантами. Допустимые формы перорально: липосомный + аскорбат натрия (sodium ascorbate) или аскорбиновая кислота. Дозировки. Взрослые – 0,5 -1 г в день.

## **7. Мелатонин**

Достоверность эффективности: высокая.

Мелатонин защищает митохондрии, удаляя активные формы кислорода (АФК), ингибируя переходную пору митохондриальной проницаемости и активируя разобщающие белки. Таким образом, мелатонин поддерживает оптимальный потенциал митохондриальной мембраны и сохраняет митохондриальные функции. Кроме того, митохондриальный биогенез и динамика также регулируются мелатонином. В большинстве случаев мелатонин снижает деление митохондрий и усиливает их слияние. Митохондриальная динамика демонстрирует колебательный паттерн, который соответствует циркадианному секреторному ритму мелатонина в пинеалоцитах и, возможно, в других клетках. Недавно было обнаружено, что мелатонин способствует митофагии и улучшает гомеостаз митохондрий. Типичная дозировка мелатонина варьируется в широких пределах от 0,3 до 3 мг.

## **8. Витамин D**

Достоверность эффективности умеренная.

Рецептор витамина D опосредует многие геномные и не геномные эффекты витамина D. Недавно открытые митохондриальные эффекты витамина D были охарактеризованы во многих типах клеток. Два наиболее важных фермента, ответственных за активацию или инактивацию 25ОНD, 1 $\alpha$ -гидроксилаза и 24-гидроксилаза, локализованы в митохондриях. Функциональные последствия митохондриального рецептора витамина D еще четко не определены, но могут быть связаны с экспрессией митохондриальных генов, регуляцией катионов, окислительной функцией или тканеспецифическими функциями тромбоцитов или мышц. Доза 2.000 м.е. под контролем анализа крови.

## **9. Кверцетин**

Достоверность эффективности умеренная.

Кверцетин важный флавоноид, повсеместно присутствующий в рационе в различных фруктах и овощах. Он традиционно рассматривается как мощный антиоксидант и противовоспалительная молекула. Тем не менее, недавние исследования показали, что кверцетин может оказывать свое благотворное влияние независимо от его способности поглощать свободные радикалы. Внимание было обращено на влияние кверцетина на ряд митохондриальных процессов. В настоящее время кверцетин признан фитохимическим веществом, которое может модулировать пути, связанные с митохондриальным биогенезом, потенциалом митохондриальной мембраны, окислительным дыханием и

анаболизмом АТФ, внутримитохондриальным окислительно-восстановительным статусом и, следовательно, митохондриально-индуцированным апоптозом.

Дозы: 500 мг 1-2 раза в день.

## **10. NAC (N-acetyl cysteine)**

Достоверность эффективности умеренная.

N-ацетилцистеин (NAC) может быть защитным средством для предотвращения митохондриальной дисфункции, учитывая его способность увеличивать митохондриальный глутатион и контролировать уровни S-глутатионилирования, обратимой посттрансляционной модификации. Это механизм, способный связать митохондриальный энергетический метаболизм и окислительно-восстановительный гомеостаз. Кроме этого, N-ацетилцистеин индуцируют биоэнергетику митохондрий, окислительно-восстановительное состояние, динамику и митофагические изменения.

## **11. Глутатион**

Достоверность эффективности умеренная.

Среди многочисленных ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем, присутствующих в митохондриях, митохондриальный глутатион выступает в качестве основной линии защиты для поддержания соответствующей окислительно-восстановительной среды митохондрий. Способность митохондриального глутатиона действовать напрямую или в качестве кофактора в реакциях, катализируемых другими митохондриальными ферментами, делает его присутствие необходимым для предотвращения или восстановления окислительных модификаций, которые могут привести к митохондриальной дисфункции и впоследствии к гибели клеток. Поскольку митохондриальные окислительно-восстановительные нарушения играют центральную роль во многих заболеваниях, жизненно важно поддерживать оптимальные уровни митохондриального глутатиона, концентрации которого коррелируют с концентрацией в цитоплазме клетки.

## **12. Коэнзим Q10**

Коэнзим Q10 классически рассматривается как важный эндогенный антиоксидант и ключевой компонент митохондриальной дыхательной цепи. Для этой второй функции молекулы CoQ, по-видимому, динамически сегментированы в пуле, присоединенном и поглощенном суперкомплексами I + III, и в свободном пуле, доступном для комплекса II или любого другого митохондриального фермента, который использует CoQ в качестве кофактора. Таким образом, этот свободный от CoQ пул используется ферментами, которые связывают митохондриальную дыхательную цепь с другими путями, такими как биосинтез пиримидинов,  $\beta$ -окисление жирных кислот и катаболизм аминокислот, метаболизм глицина, метаболизм пролина, глиоксилата и аргинина, и метаболизм окисления сульфидов.

## **13. Куркумин**

Достоверность эффективности высокая.

Было показано, что куркумин обладает значительными митохондриально-защитными свойствами против широкого спектра патофизиологических состояний. Несколько лет исследований показали, что куркумин обладает несколькими защитными и терапевтическими свойствами, в том числе антиоксидантными, противовоспалительными, антипролиферативными. Куркумин усиливает активность слияния, снижает механизм деления и увеличивает биогенез митохондрий. Куркумин может улучшать митохондриальный потенциал и синтез АТФ, а также восстанавливать слияние митохондрий, вероятно, за счет усиления экспрессии белка PGC-1 $\alpha$ . Однако токсичность более высоких доз, общая плохая абсорбция и быстрое выведение из организма являются основными ограничениями терапевтического потенциала куркумина.

#### 14. Полифенолы и Полипrenoлы

Достоверность эффективности умеренная.

Полифенолы представляют собой самую большую группу фитохимических веществ, широко распространенных в царстве растений, содержащихся в изобилии во фруктах и овощах, и классически описываются как антиоксиданты благодаря их хорошо известной способности устранять свободные радикалы и активные формы кислорода. Однако за последнее десятилетие появляется все больше данных о способности полифенолов выполнять несколько важных биологических действий в дополнение к их антиоксидантной активности. Особое внимание уделено способности полифенолов модулировать митохондриальные процессы. Таким образом, некоторые полифенолы в настоящее время признаны молекулами, способными модулировать пути, которые регулируют, среди прочего, митохондриальный биогенез, синтез АТФ и термогенез.

#### Список литературы:

1. Жигунова А.К. Кардиопротекторный препарат АТФ-лонг® и его влияние на метаболические процессы в миокарде // Украинский медицинский вестник. 2012; № 3 (89): 24-29
2. Игамбердиев А.У. Уникальная генетическая система митохондрий// Соросовский образовательный журнал. 2000; №1: 32—36.
3. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. Биоэнергетика и метаболизм. Москва. Бином. В трех томах. Том 2., 2014. – 636 с.
4. Могилев В.Е. Биохимические основы мышечной деятельности: учебное пособие. Хабаровск: ДВГАФК, 2014.— 68 с.
5. Клембовский А.И. Сухоруков В.С. Проблема энергетической дисфункции клеток при патологии человека (патогенез и коррекция) // Вестник Российской академии естественных наук. 2007: № 4: 62-69.
6. Лукьянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. – Воронеж: Изд-во «Истоки», 2004. - стр. 8-51
7. Шабельникова Е.И. Морфофункциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена: автореферат на соискание степени канд.мед.наук. – М., 2005.
8. Рылова Н.В., Биктимирова А.А. Особенности энергообмена у юных спортсменов // Практическая медицина. – 2013. том 75, №6 – стр. 30-34
9. Розенталь В.М., Индивидуальное питание. Москва. Архитектура-С; 2005



10. Walker UA, Collins S, Byrne E. Respiratory chain encephalomyopathies: A diagnostic classification. *Eur Neurol* 1996;36:260-267.
11. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, et al. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002;59:1406-1411.
12. Morava E, van den Heuvel L, Hol F, et al. Mitochondrial disease criteria: Diagnostic applications in children. *Neurology* 2006;67:1823-1826.
13. Wong LJ, Scaglia F, Graham BH, et al. Current molecular diagnostic algorithm for mitochondrial disorders. *Mol Genet Metab* 2010;100:111-117.
14. Kolisek M., Launay P., Beck A., et al. SLC41A1 is a novel mammalian Mg<sup>2+</sup> carrier. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(23):16235–16247. doi: 10.1074/jbc.M707276200.
15. Kolisek M., Nestler A., Vormann J., Schweigel-Röntgen M. Human gene SLC41A1 encodes for the Na/Mg<sup>2+</sup> exchanger. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. 2012;302(1):C318–C326. doi: 10.1152/ajpcell.00289.2011.
16. Mastrototaro L., Smorodchenko A., Aschenbach J. R., Kolisek M., Sponder G. Solute carrier 41A3 encodes for a mitochondrial Mg<sup>2+</sup> efflux system. *Scientific Reports*. 2016;6, article 27999 doi: 10.1038/srep27999.
17. Kolisek M., Zsurka G., Samaj J., Weghuber J., Schweyen R. J., Schweigel M. Mrs2p is an essential component of the major electrophoretic Mg<sup>2+</sup> influx system in mitochondria. *EMBO Journal*. 2003;22(6):1235–1244. doi: 10.1093/emboj/cdg122.
18. Cui Y., Zhao S., Wang X., Zhou B. A novel Drosophila mitochondrial carrier protein acts as a Mg<sup>2+</sup> exporter in fine-tuning mitochondrial Mg<sup>2+</sup> homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1863(1):30–39. doi: 10.1016/j.bbamer.2015.10.004.
19. H de Baaij J. H. The art of magnesium transport. *Magnesium Research*. 2015;28(3):85–91. doi: 10.1684/mrh.2015.0388.
20. Kubota T., Shindo Y., Tokuno K., et al. Mitochondria are intracellular magnesium stores: investigation by simultaneous fluorescent imagings in PC12 cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005;1744(1):19–28. doi: 10.1016/j.bbamer.2004.10.013.
21. Shindo Y., Fujii T., Komatsu H., et al. Newly developed Mg<sup>2+</sup>-selective fluorescent probe enables visualization of Mg<sup>2+</sup> dynamics in mitochondria. *PloS One*. 2011;6(8, article e23684) doi: 10.1371/journal.pone.0023684.
22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25135833>
23. <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/10/2066/htm#B10-ijerph-15-02066>
24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187924/#:~:text=Melatonin%20protects%20mitochondria%20by%20scavenging,potential%20and%20preserves%20mitochondrial%20functions.>
25. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012821562300034>
26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26740171/>
27. <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/10/909/htm>
28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8289611/>