

УДК 577.24

## РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В СТАРЕНИИ КЛЕТОК

Ивко О.М.

*АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»,  
г. Санкт-Петербург*

В обзоре рассматриваются основные молекулярно-клеточные аспекты старения, связанные с митохондриальной дисфункцией. Основной функцией митохондрий является захват богатых энергией субстратов и их окислительное расщепление с образованием  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , сопряженное с синтезом АТФ. Одним из последствий разрушения митохондрий при клеточном старении, помимо синтеза активных форм кислорода, является высвобождение митохондриальной ДНК (мтДНК). Уровень мтДНК в плазме крови увеличивается у лиц старше 50 лет, что коррелирует с повышением концентрации провоспалительных цитокинов. Это является одной из причин умеренного воспалительного ответа, развивающегося при старении (inflamm-aging). При апоптозе клеток из гибнущих митохондрий в кровь поступают молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением – DAMPs (damage-associated molecular pattern). DAMPs способствуют развитию множества воспалительных заболеваний, включая сепсис, синдром системного воспалительного ответа, ишемическое повреждение тканей.

Ключевые слова: митохондрии, старение, inflamm-aging, апоптоз.

## THE ROLE OF MITOCHONDRIES IN CELL SENESCENCE

Ivko O.M.

*Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg*

The review describes the main molecular and cellular aspects of aging, which is connected with mitochondrial dysfunction. The base mitochondrial function is to obtain the reach of energy substrates and its oxidative degradation with synthesis of  $\text{CO}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$ . This process is matched with ATP synthesis. One of the consequence of mitochondrial degradation during cell senescence, in addition to active forms of oxygen synthesis, is the release of mitochondrial DNA (mtDNA). The level of mtDNA in blood plasma increases after 50 years old and correlates with the pro-inflammation cytokines concentration. This is one of the reason of the moderate inflammation response, which releases during aging (inflamm-aging). DAMPs (damage-associated molecular pattern) penetrate from mitochondries into the blood during cell apoptosis. DAMPs promote the development of many inflammation diseases: sepsis, syndrome of system inflammation response, tissue ischemic destruction.

Key words: mitochondries, aging, inflamm-aging, apoptosis.

**Введение.** Митохондрии - органеллы, обеспечивающие синтез энергии, необходимый для поддержания функциональной активности клеток. При клеточном старении функции митохондрий могут нарушаться, что приводит к окислительному стрессу. Как правило, в клетке содержится около 2000 митохондрий, общий объем которых может составлять до 25% от общего объема клетки. Митохондрии содержат две мембраны, разделенные межмембранным пространством - гладкую внешнюю и складчатую внутреннюю, которая имеет очень большую поверхность. Складки внутренней мембраны глубоко входят в матрикс митохондрий, образуя поперечные перегородки - кристы [2].

В состав мембраны митохондрий входят интегральные мембранные белки. Во внешнюю мембрану включены порины, образующие поры, которые позволяют проникать внутрь мембраны веществам с молекулярной массой до 10 кДа. Внутренняя мембрана митохондрий является непроницаемой для большинства молекул. Исключение составляют  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $H_2O$ . Внутренняя мембрана имеет высокое (до 75%), содержание белков. К ним относятся транспортные белки-переносчики, ферменты, компоненты дыхательной цепи и АТФ-синтаза. Матрикс также обогащен белками, которые по большей части относятся к ферментам цитратного цикла [1].

Основной функцией митохондрий является захват богатых энергией субстратов из цитоплазмы и их окислительное расщепление с образованием  $CO_2$  и  $H_2O$ , сопряженное с синтезом АТФ. Таким образом, митохондрии являются «силовой станцией» клетки, поскольку за счет окислительной деградации питательных веществ в них синтезируется большая часть необходимой клетке энергии в виде АТФ.

В митохондриях протекают следующие метаболические процессы [1, 2]: превращение пирувата в ацетил-КоА, катализируемое пируватдегидрогеназным комплексом (цитратный цикл); синтез АТФ в дыхательной цепи; расщепление жирных кислот путем  $\beta$ -окисления и частично с участием цикла мочевины; депонирование ионов кальция - поддержание концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме на уровне ниже, чем 1 мкмоль/л. Количество митохондрий в клетке, их форма и количество крист является переменным и зависит от типа рассматриваемой клетки. Количество крист в митохондриях прямо пропорционально интенсивности окислительных процессов в клетке, так количество крист в кардиомиоцитах значительно больше, чем количество крист в митохондриях клеток кожного эпителия. Следовательно, вариации митохондрий зависят от функционального состояния клеток, что позволяет считать эти органеллы крайне изменчивыми и пластичными.

**Роль митохондрий в процессе старения организма.** В 1920 г. Раймонд Пёрл отметил, что уровень метаболизма в теле человека обратно пропорционален возрасту. Основываясь на данном утверждении, Дэнхем Гарман в 1950 г. предложил теорию старения, связанную с действием свободных радикалов. Предположение Гармана состояло в том, что образование активных форм кислорода (АФК), которые синтезируются в митохондриях, ведет к повреждению белков, липидов и ДНК клеток. Эти повреждения аккумулируются и приводят к такому процессу, как старение. Несмотря на то, что теория Гармана подверглась критике, существует связь между физиологией митохондрий и старением. Более того, работа данного органоида тесно связана с развитием воспаления и ряда заболеваний [1, 2].

При апоптозе или повреждении собственных клеток вырабатываются так называемые молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением – DAMPs (damage-associated molecular pattern). Митохондрии в эукариотической клетке появились несколько миллиардов лет назад вследствие эндосимбиоза  $\alpha$ -протеобактерий, поэтому свободно циркулирующие компоненты митохондрий могут быть распознаны в организме, как DAMPs. Предполагаемые митохондриальные DAMPs включают митохондриальную ДНК (мтДНК), N-формильные пептиды, генерируемые путем трансляции белка, кодируемого митохондриями, и уникальные виды липидов, например, кардиолипин, митохондриальный транскрипционный фактор А (TFAM), аденозинтрифосфат, активные формы кислорода [2].

Свободно циркулирующая мтДНК вызывает иммунный ответ, опосредованный влиянием на Toll-like рецепторы 9 (TLR9), а белки митохондрий через формилпептидный рецептор 1, активируют нейтрофилы. Повышенный уровень циркулирующей мтДНК, достаточен, чтобы вызвать увеличение синтеза цитокинов моноцитами [9]. Кроме того, установлено, что у пациентов с выраженными воспалительными процессами идет достоверное увеличение уровней циркулирующей мтДНК [7]. Митохондриальные АФК модифицируют основные пути иммунной сигнализации, включая индуцируемый гипоксией фактор 1 альфа (HIF1 $\alpha$ ) и транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B [4, 5]. Митохондриальные DAMPs способствуют развитию множества воспалительных заболеваний, включая сепсис, синдром системного воспалительного ответа, ишемическое повреждение и старение. Одним из последствий разрушения митохондрий вследствие старения, помимо АФК, является высвобождение мтДНК. Уровни мтДНК в плазме постепенно увеличиваются после пятого десятилетия жизни, соотносятся с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, RANTES, IL-1ra) [16]. Эти данные указывают на то, что мтДНК может способствовать выработке провоспалительных цитокинов при старении.

DAMP и связанные с патогеном молекулярные структуры –PAMP также могут активировать сборку воспалительного высокомолекулярного белкового комплекса, который активирует каспазу-1 [8]. Через стимуляцию NLRP3 происходит активация каспазы-1, что, в свою очередь, ведет к протеолитической активации цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  и IL-18 [3]. Интересно, что активация каспазы-1 также может вызывать повреждение митохондрий [26].

Существует также доказательство того, что митохондриальный кардиолипин может напрямую связывать и активировать NLRP3 [6]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что АФК, образующиеся в митохондриях, участвуют в активации NLRP3 [27], хотя абсолютная потребность в окислителях неясна, так же, как и точный механизм или мишень, которые зависят от окислительно-восстановительной модификации [25]. Высвобождение

мтДНК в цитозоль также может активировать воспаление [22]. Старение можно отнести к хроническому, слабому воспалению (inflamm-aging). Это утверждение особенно верно для пожилых людей, которые стареют стремительнее и демонстрируют более высокий уровень циркулирующих медиаторов воспаления, таких как С-реактивный белок, IL-6 и фибриноген [23].

Вышеописанные взаимоотношения существуют даже в отсутствие связанных с ними возрастных заболеваний (например, рака, сердечно-сосудистых заболеваний и пр.), что предполагает потенциальную причинно-следственную связь между активацией иммунной системы и ускоренным старением. Исследование функциональной активности Т-клеток пожилых людей показывает, что, хотя базовые уровни продукции цитокинов повышены, ответы на стимуляцию цитокинами снижаются [20]. Вероятно, это происходит из-за хронической активации JAK-STAT в иммунных клетках пожилых пациентов, чей уровень медиаторов воспаления увеличен [20].

Помимо стимуляции TLR9 мтДНК, существует другой способ, с помощью которого мтДНК может активировать иммунную систему. Учитывая ее эволюционное происхождение, подобно чужеродной бактериальной и вирусной ДНК, мтДНК может также распознаваться циклической GMP-AMP-синтетазой (сGAS), цитозольным сенсором двухцепочечной ДНК. После связывания с ДНК, сGAS индуцирует передачу сигналов через белок STING, что приводит к активации фактора транскрипции IRF3. В свою очередь, IRF3 стимулирует выработку IFNs I [7].

Наконец, существуют и другие значимые способы участия митохондрий в воспалении. Метаболиты трикарбоновых кислот (ТКА), вырабатываемые в ходе аэробного метаболизма митохондрий, способны формировать иммунный ответ. Активация макрофагов эндотоксином грамотрицательных бактерий - липополисахаридом переключает их метаболизм с окислительного фосфорилирования на гликолиз. Было показано, что этот метаболический сдвиг приводит к накоплению сукцината.

Увеличение сукцината может стабилизировать HIF-1 $\alpha$  (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа) путем ингибирования активности фермента пролилгидроксилазного домена (PHD), который обычно регулирует стабильность HIF-1 $\alpha$ . Эта сукцинат-зависимая индукция HIF-1 $\alpha$ , в свою очередь, может регулировать выработку IL-1 $\beta$ .

Митохондриальный сукцинат также может действовать, как хемокин, поскольку специфические рецепторы сукцината, связанные с G-белком, существуют как на иммунных, так и на неиммунных клетках [18]. Помимо своей роли в стабилизации HIF-1 $\alpha$ , накопление сукцината в условиях стимуляции ЛПС также может запускать процесс обратного транспорта

электронов [15]. Этот обратный поток электронов из митохондриального комплекса II в комплекс I производит АФК.

Обратный перенос электронов увеличивается с возрастом животных и может быть полезным, продлевая продолжительность жизни в определенных условиях [19]. Однако, в контексте стимуляции LPS макрофагов, сочетание высокого потенциала мембраны митохондрий, наряду с окислением сукцината, стимулирует выработку митохондриальных АФК, вызывая провоспалительный ответ [15].

Следует отметить, что пожилые люди более подвержены различным вирусным инфекциям. Интерфероны типа I (IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ ) являются необходимыми цитокинами, участвующими в противовирусном ответе хозяина. Секретирующиеся многочисленными типами клеток, такими как лимфоциты, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки, остеобласты и другие, интерфероны 1-ого типа ограничивают распространение вируса путем индукции противовирусного ответа, стимулируют представление антигена и функции NK-клеток, способствуют антиген-специфическим Т- и В-клеточным ответам и развитию иммунологической памяти.

RLRs (RIG-I и MDA5) представляют собой цитозольные рецепторы, которые распознают вирусную РНК. Связывая вирусную РНК, RIG-I и MDA5 мобилизуют митохондриальный противовирусный сигнальный белок MAVS [10, 12]. Интегрированный в наружную мембрану митохондрий, MAVS собирается в прионоподобные агрегаты, что сопровождается связыванием с RIG-I или MDA5.

Агрегаты MAVS служат основой для синтеза различных факторов, ассоциированных с рецептором фактора некроза опухолей (TRAFs), что приводит к фосфорилированию и ядерной транслокации регуляторных факторов интерферона (IRFs) [13]. Далее MAVS, IRF3, IRF5 и IRF7 связываются со своими промоторами, что приводит к синтезу интерферонов типа I [11].

Тенденция к увеличению средней продолжительности жизни населения подчеркивает необходимость глубокого изучения механизмов, связанных с возрастным снижением функционирования иммунной системы. Наиболее подвержены возрастным изменениям такие клетки иммунной системы, как Т-лимфоциты. Т-лимфоциты являются ключевым звеном адаптивной иммунной системы. Возрастные изменения костного мозга и микроокружения тимуса приводят к снижению выхода Т-лимфоцитов.

Микроокружение стромы тимуса является ключевым фактором в регуляции атрофии данного органа. Некоторые исследования также показывают, что кинетика инволюции тимуса не является равномерной в течение всей жизни, но данный процесс можно разделить на

отдельные фазы, которые, вероятно, контролируются различными молекулярными механизмами [8, 21, 24].

Связанное со старением снижение иммунной функции делает пожилых людей более уязвимыми для инфекционных заболеваний и увеличивает риск возникновения опухолей. Изменения в функции Т-клеток могут быть связаны со снижением митохондриальной функции. Т-клетки играют центральную роль в осуществлении адаптивных иммунных реакций. Способность Т-клеток выполнять эту роль зависит от быстрой клеточной пролиферации и дифференцировки. Эти процессы сопровождаются увеличением размера ДНК, ее ремоделированием, активацией транскрипционных факторов, а также повышением экспрессии поверхностных белков, что требует высокого энергетического потребления. Для выполнения этой задачи продукты метаболизма активно транспортируются через клеточную мембрану.

Наряду с этим Т-клетки подвергаются метаболическому перепрограммированию во время их дифференцировки. Было показано, что покоящиеся Т-клетки, такие как наивные Т-лимфоциты и клетки памяти, прежде всего используют высокоэффективное окислительное фосфорилирование, тогда как в эффекторных Т-лимфоцитах катаболические реакции представлены аэробным гликолизом. Таким образом, модуляция метаболических путей и потребностей Т-клеток увеличивает их способности выполнять функции конкретных субпопуляций Т-клеток.

В присутствии кислорода образуется пируват, который полностью окисляется в митохондриях для получения энергии во многих типах клеток [24]. В Т-клетках значительная часть глюкозы не окисляется, а ферментируется в лактат из пирувата лактатдегидрогеназой. Этот процесс осуществляется, несмотря на присутствие кислорода, и называется аэробным гликолизом или Варбургским метаболизмом.

Хотя данный метаболизм рассматривается как энергетически неэффективный, скорость гликолиза в 10–100 раз выше, чем окисление глюкозы митохондриями, что дает эквивалентные количества АТФ [8]. Дополнительная выгода метаболизма Варбурга лежит в путях, которые являются точками разветвления гликолиза (например, пентозофосфатного пути). Высокая продукция АТФ, синтезированной за счет усиленного гликолиза индуцирует пролиферацию Т-клеток.

Исследования лимфоидной ткани при старении показывают развитие прогрессивно снижающейся митохондриальной дыхательной функции из-за снижения потенциала митохондриальной мембраны и нарушенной митофагии [21].

В результате нарушения окислительного фосфорилирования снижается продукция АТФ, что ограничивает гликолиз, биосинтез, активацию и пролиферацию Т-клеток.

Помимо участия в биоэнергетике, митохондрии также участвуют в активации Т-клеток путем модулирования вторичных мессенджеров. В активированных Т-клетках митохондрии локализуются в иммунном синапсе и в локусе, где они регулируют поток  $Ca^{2+}$  [17]. В ответ к этому потоку кальция усиливается выработка АФК через комплекс III дыхательной цепи, что приводит к усилению работы ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) и последующей продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2).

У стареющих Т-клеток наблюдается снижение передачи сигналов  $Ca^{2+}$ , что может быть отчасти связано с дефицитом регуляции митохондриального кальциевого обмена [14]. Это приводит к нарушениям в работе иммунного синапса и ведет к снижению передачи сигналов и активации Т-клеток.

**Заключение.** Таким образом, роль митохондрий заключается не только в осуществлении клеточного метаболизма, но и в развитии иммунного ответа при старении в результате каскада биохимических реакций. Исследование роли митохондрий в процессах нормального и патологического старения может иметь важное значение для широкого круга проблем биogerонтологии.

### Литература

1. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия. 2-е изд. М.: Мир. 2004. – 469 с.
2. Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию. 4-е изд. М.: ИКЦ "Академкнига", 2004. - 495 с.
3. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signaling // Nat Rev Immunol. - 2016. – Vol. 16, N 7. P. 407–420.
4. Brunel J.K. Oxygen sensing requires mitochondrial ROS but not oxidative phosphorylation / J.K. Brunel, E.L. Bell, N.M. Quesada, K. Vercauteren, V. Tiranti, Zeviani M., Scarpulla R.C., Chandel N.S. // Cell Metab. - 2005. Vol. 1. - P. 409–414.
5. Chandel N.S. Role of oxidants in NF-kappa B activation and TNF-alpha gene transcription induced by hypoxia and endotoxin / N.S. Chandel, W.C. Trzyna, D.S. McClintock, P.T. Schumacker // J. Immunol. – 2000. Vol. 165. P. 1013–1021.
6. Iyer S.S. Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation / S.S. Iyer, H. Qiong, J.R. Janczy, E.I. Elliott, Z. Zhong, A.K. Oliver, J.S. Jeffrey, V. Knepper-Adrian, R. Han, L. Qiao, S.C. Eisenbarth, W.M. Nauseef, S.L. Cassel, F.S. Sutterwala // Immunity. – 2013. “Vol. 39, N 2. – P. 311–323.

7. Ji Y. J. The role of mitochondria in aging / Y. J. Ji, B. Arnon, L. Jie, F. Toren // *Journal of Clinical Investigation*. – 2018. – Vol. 128, N 9. – P. 3662–3670.
8. Jones R.G., Thompson C.B. Revving the engine: Signal transduction fuels T cell activation // *Immunity*. - 2007. – Vol. 27. – P. 173–178.
9. Krysko D.V. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation / D.V. Krysko, P. Agostinis, O. Krysko, A.D. Garg, C. Bachert, B.N. Lambrecht, P. Vandenabeele // *Trends Immunol.* - 2011. – Vol. 32, N 4. P. 157–164.
10. Kumar H. Essential role of IPS-1 in innate immune responses against RNA viruses / H. Kumar, T. Kawai, H. Kato, S. Sato, K. Takahashi, C. Coban, M. Yamamoto, S. Uematsu, K.J. Ishii, O. Takeuchi, S. Akira // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203. – P. 1795–1803.
11. Lazear H.M. IRF-3, IRF-5, and IRF-7 coordinately regulate the type I IFN response in myeloid dendritic cells downstream of MAVS signaling / H.M. Lazear, A. Lancaster, C. Wilkins, M.S. Suthar, A. Huang, S.C. Vick, L. Clepper, L. Thackray, M.M. Brassil, H.W. Virgin, J. Nikolich-Zugich, A.V. Moses, M. Jr. Gale, K. Früh, M.S. Diamond // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9. P. e1003118.
12. Lin R.T. Dissociation of a MAVS/IPS-1/VISA/Cardif-1KK epsilon molecular complex from the mitochondrial outer membrane by hepatitis C virus NS3-4A proteolytic cleavage / R.T. Lin, J. Lacoste, P. Nakhaei, Q. Sun, L. Yang, S. Paz, P. Wilkinson, I. Julkunen, D. Vitour, E. Meurs, J. Hiscott // *J. Virol.* – 2006. - Vol. 80. – P. 6072–6083.
13. Liu B.Y., Gao C.J. Regulation of MAVS activation through post-translational modifications // *Curr. Opin. Immunol.* – 2018. – Vol. 50. – P. 75–81.
14. Mather M.W., Rottenberg H. The inhibition of calcium signaling in T-lymphocytes from old mice results from enhanced activation of the mitochondrial permeability transition pore // *Mech. Ageing Dev.* – 2002. – Vol. 123. – P. 707–724.
15. Mills E.L. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages / E.L. Mills, B. Kelly, A. Logan, A.S.H. Costa, M. Varma, C.E. Bryant, P. Touloumoussis, J.H.M. Däbritz, E. Gottlieb, I. Latorre, S.C. Corr, G. McManus, D. Ryan, H.T. Jacobs, M. Szibor, R.J. Xavier, T. Braun, C. Frezza, M.P. Murphy, L.A. O'Neill // *Cell*. – 2016. – Vol. 167, N 2. – P. 457–470.e13.
16. Pinti M. Circulating mitochondrial DNA increases with age and is a familiar trait: Implications for “inflamm-aging” / M. Pinti, E. Cevenini, M. Nasi, S. De Biasi, S. Salvioli, D. Monti, S. Benatti, L. Gibellini, R. Cotichini, M.A. Stazi, T. Trenti, C. Franceschi, A. Cossarizza // *Eur. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 44. – P. 1552–1562.



17. Quintana A. T cell activation requires mitochondrial translocation to the immunological synapse / A. Quintana, C. Schwindling, A.S. Wenning, U. Becherer, J. Rettig, E.C. Schwarz, M. Hoth // Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 2007. – Vol. 104. – P. 14418–14423.
18. Rubic T. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity / T. Rubic, G. Lametschwandtner, S. Jost, S. Hinteregger, J. Kund, N. Carballido-Perrig, C. Schwärzler, T. Junt, H. Voshol, J.G. Meingassner, X. Mao, G. Werner, A. Rot, J.M. Carballido // Nat. Immunol. – 2008. – Vol. 9, N 11. – P. 1261–1269.
19. Scialo F. Mitochondrial ROS produced via reverse electron transport extend animal lifespan / F. Scialo, A. Sriram, D. Fernández-Ayala, N. Gubina, M. Löhmus, G. Nelson, A. Logan, H.M. Cooper, P. Navas, J.A. Enríquez, M.P. Murphy, A. Sanz // Cell Metab. – 2016. – Vol. 23, N 4. – P. 725–734.
20. Shen-Orr S.S. Defective signaling in the JAK-STAT pathway tracks with chronic inflammation and cardiovascular risk in aging humans / S.S. Shen-Orr, D. Furman, B.A. Kidd, F. Hadad, P. Lovelace, Y.W. Huang, Y. Rosenberg-Hasson, S. Mackey, F.A. Grisar, Y. Pickman, H.T. Maecker, Y.H. Chien, C.L. Dekker, J.C. Wu, A.J. Butte, M.M. Davis // Cell Syst. – 2016. – Vol. 3, N 4. – P. 374–384.e4.
21. Shestov A.A. Quantitative determinants of aerobic glycolysis identify flux through the enzyme GAPDH as a limiting step / A.A. Shestov, X.J. Liu, Z. Ser, A.A. Cluntun, Y.P. Hung, L. Huang, D. Kim, A. Le, G. Yellen, J.G. Albeck, J.W. Locasale // eLife. – 2014. – Vol. 3. – P. e03342.
22. Shimada K. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis / K. Shimada, T.R. Crother, J. Karlin, J. Dagvadorj, N. Chiba, S. Chen, V.K. Ramanujan, A.J. Wolf, L. Vergnes, D.M. Ojcius, A. Rentsendorj, M. Vargas, C. Guerrero, Y. Wang, K.A. Fitzgerald, D.M. Underhill, T. Town, M. Arditi // Immunity. – 2012. – Vol. 36, N 3. – P. 401–414.
23. Soysal P. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis / P. Soysal, B. Stubbs, P. Lucato, C. Luchini, M. Solmi, R. Peluso, G. Sergi, A.T. Isik, E. Manzato, S. Maggi, M. Maggio, A.M. Prina, T.D. Cosco, Y.T. Wu, N. Veronese // Ageing Res. Rev. – 2016. – Vol. 31. – P. 1–8.
24. Tarasenko T.N. Cytochrome c Oxidase Activity Is a Metabolic Checkpoint that Regulates Cell Fate Decisions During T Cell Activation and Differentiation / T.N. Tarasenko, S.E. Pacheco, M.K. Koenig, J. Gomez-Rodriguez, S.M. Kapnick, F. Diaz, P.M. Zerfas, E. Barca, J. Sudderth, R.J. DeBerardinis, R. Covian, R.S. Balaban, S. DiMauro, P.J. McGuire // Cell Metab. – 2017. – Vol. 25. – P. 1268.

25. van der Burgh R., Boes M. Mitochondria in autoinflammation: cause, mediator or bystander? // Trends Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 26, N 5. – P. 263–271.
26. Yu J. Inflammasome activation leads to caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy / J. Yu, H. Nagasu, T. Murakami, H. Hoang, L. Broderick, H.M. Hoffman, T. Horng // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2014. – Vol. 111, N 43. – P. 15514–15519.
27. Zhou R. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation / R. Zhou, A.S. Yazdi, P. Menu, J. Tschopp // Nature. – 2011. – Vol. 469, N 7329. – P. 221–225.