

МЕТАБОЛІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ В МІТОХОНДРІЯХ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ ШЛЯХ ОМОЛОДЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ



Е.Г. МАНЖАЛІЙ

д. мед. н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, президент Української печінкової фундації, виконавчий директор Інституту глобального довголіття, керівник гепатологічного центру клініки Verum Expert, м. Київ
ORCID: 0000-0003-0920-4627

В.В. ДУНАЄВСЬКА

к. мед. н., лікар гінеколог-онколог Національного інституту раку, старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-2949-7623

О.М. БАКА

науковий співробітник відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань, завідувачка гастроентерологічного відділення ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-6512-2605

Контакти:

Манжалій Єліна Георгіївна
НМУ ім. О.О. Богомольця,
кафедра пропедевтики
внутрішньої медицини №2
01601, Київ, бул. Шевченка, 13
Тел. +38 (097) 236 68 71;
+38 (044) 234 69 75
email: elinam@ukr.net

ВСТУП

Для організму, що старіє, характерне зниження інтенсивності пластичного обміну на фоні зменшення інтенсивності загального обміну речовин, уповільнення самооновлення білків. Це призводить до зменшення швидкості поділу клітин і порушення їхньої регенерації. Якщо у 20–30-річної людини середня вага всіх м'язів складає 36 кг, то в 70–80-річної через атрофію м'язової тканини вона набагато нижча – 23–24 кг. Зменшується також вміст білків і кількість нервових клітин у корі головного мозку, а рівень ліпоїдів збільшується. Через уповільнення розмноження та загибель клітин кісток відбувається їхнє розрідження й зменшення міцності (старечий остеопороз). Сповільнюється синтез еритроцитів, погіршується загоєння ран [1–5].

Іншою важливою особливістю організму, що старіє, є зниження інтенсивності окисних процесів. У стані спокою споживання кисню 70-річною людиною становить 60% від об'єму кисню, споживаного 20–30-річною (у розрахунку на 1 кг маси тіла) [5–8].

Зменшення синтезу білків і загальне зниження інтенсивності дії окисних ферментів взаємопов'язане. Оскільки останні є білками, то сповільнюється і їхній синтез, що призводить до зниження інтенсивності процесів біологічного окислення. З іншого боку, зі зниженням інтенсивності окисних процесів зменшується виробництво енергії, необхідної для синтезу білка і ДНК [9].

На рівні клітин старіння проявляється такими порушеннями, як:

- пошкодження ДНК;
- дисфункція мітохондрій, що призводить до збільшення утворення активних форм кисню і зниження синтезу аденозинтрифосфату (АТФ);
- окисне пошкодження білків та інших макромолекул;
- неналежне згортання білків та їхня агрегація;
- глікозилювання білків;
- активація синтезу прозапальних цитокінів;
- вкорочення теломер;
- припинення клітинного поділу;
- різке скорочення популяції стовбурових клітин.

РОЛЬ МІТОХОНДРІЙ У ПРОЦЕСАХ СТАРІННЯ

Мітохондрії – це клітинні органели, основна функція яких полягає у виробництві

енергії у вигляді молекули АТФ. Порушення енергетичного обміну розглядається як один із провідних патологічних процесів, що призводить до незворотних наслідків і загибелі організму [10–13].

Життєдіяльність організму з підтриманням усіх фізіологічних функцій і біохімічних процесів можлива лише за умови його постійного енергозабезпечення. Однак під дією деяких факторів синтез енергії порушується. Вікові зміни, вплив токсинів, ультрафіолетових променів, медикаментів, шкідливої їжі та стресу провокують утворення вільних радикалів і кінцевих продуктів глікозилювання (advanced glycation end products, AGE). AGE – це група гетерогенних молекул, які утворюються в результаті неферментативного глікозилювання (зв'язування з вуглеводами) білків, жирів і нуклеїнових кислот. Ці сполуки не тільки надходять із їжею, але й можуть утворюватися в організмі у результаті підвищення концентрації глюкози в крові або оксидативного стресу. Збільшення рівня AGE в організмі призводить до розвитку запалення у нервовій системі, дистрофічних процесів у сітківці, артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту, анемії, хронічних захворювань нирок і ниркової недостатності, остеопорозу й переломів кісток, зниження маси м'язової тканини й сили м'язів, зниження еластичності шкіри та розвитку зморшок [14–17, 23].

Влив таких негативних факторів на роботу мітохондрій спричиняє клітинну мітохондріальну дисфункцію й прискорену загибель клітини внаслідок втрати нею енергосинтетичних і детоксикаційних функцій. Це явище зумовлене розвитком гострого кисневого голодування тканин. Дефіцит кисню – акцептора електронів у мітохондріальному дихальному ланцюгу призводить до глибокого пригнічення біоенергетичної функції мітохондрій, що асоціюється зі швидшим укороченням довжини теломер і прискореним старінням клітин та організму в цілому [18–20].

Порушення в системі клітинного енергоутворення є важливим елементом патогенезу багатьох захворювань. На думку низки авторів, підтримання життя в екстремальних умовах можливе доти, доки дефіцит енергії не досягне критичних значень [21, 22, 24, 25].

Виснаження клітинних енергетичних резервів нижче допустимого рівня супроводжується розвитком у клітині незворотних процесів і загибеллю організму. Тому для підтримання нормальної активності та життєдіяльності клітин необхідні спеціальні субстрати, такі як ксилітол (Ксилат), що впливають на метаболізм процесів енергоутворення.

ОСНОВНІ ЕТАПИ КАТАБОЛІЗМУ ПОЖИВНИХ РЕЧОВИН

Розщеплення складних поживних речовин на простіші є необхідною умовою подальшого використання їх у клітині як джерела енергії та пластичного матеріалу. На рисунку 1 представлений складний процес розщеплення поживних речовин, який забезпечує поступове вивільнення енергії та її акумуляцію у вигляді АТФ [26].

У катаболізмі основних поживних речовин (вуглеводів, білків і жирів) можна виділити три основні стадії:

- Перша стадія – великі молекули під впливом складних ферментативних систем розщеплюються на простіші: вуглеводи – до гексоз і пентоз, ліпіди – до гліцерину і жирних кислот, а з білків утворюється близько 20 амінокислот.

- Друга стадія – подальше розщеплення утворених з'єднань. Із 20 різних амінокислот утворюється лише кілька кінцевих продуктів, а саме: ацетил-коензим А (ацетил-КоА), α-кетоглутарова і щавелевооцтова кислоти. Жирні кислоти в процесі β-окислення перетворюються на ацетил-КоА, а гексози розщеплюються до пірвіноградної кислоти, яка потім у процесі окисного декарбоксілювання також перетворюється на ацетил-КоА. Метаболіти, що утворилися на другій стадії розпаду поживних речовин (ацетил-КоА, α-кетоглутарова, щавелевооцтова кислоти), входять у третю стадію, яка є для них спільною і на якій вони в кінцевому підсумку окислюються до вуглекислого газу та води.

- Третя стадія – термінальне окислення поживних речовин, у процесі якого вивільнюється основна маса енергії, здійснюється в мітохондріях через цикл трикарбонових кислот і мітохондріальний дихальний ланцюг. Цикл трикарбонових кислот – загальний кінцевий шлях окисного катаболізму всіх видів клітинного

«палива» в аеробних умовах. У цьому циклі під дією специфічних дегідрогеназ відбуваються процеси дегідрування субстратів, відновлювальні еквіваленти від яких (протони й електрони) надходять до мітохондріального дихального ланцюга. Дегідрування, а саме відщеплення молекул водню від інтермедіатів циклу Кребса, відбувається переважно за допомогою дегідрогеназ, простетичною групою яких є нікотинамідаденіндинуклеотид (НАДН), і лише дегідрування бурштинової (янтарної) кислоти здійснюється флавінаденіндинуклеотид-залежною дегідрогеназою (сукцинат-дегідрогеназою). Дихальний ланцюг – поліферментна система, локалізована на внутрішній мембрані мітохондрій, основними компонентами якої є НАДН-залежні дегідрогенази, флавопротеїни і цитохроми (рис. 1), – це фінальний етап катаболізму поживних речовин [27].

Підвищення біогенезу мітохондрій, а також збільшення швидкості й ефективності мітохондріального метаболізму, як, наприклад, при дієті з обмеженням калорій, сприяє покращенню енергозабезпечення клітин та подовженню життя [28–31].

НАСЛІДКИ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Мітохондріальна дисфункція, що характеризується втратою ефективності в електронно-транспортному ланцюгу та зменшенням синтезу високоенергетичних молекул, таких як АТФ, є характерною ознакою старіння та, по суті, усіх хронічних захворювань [32].

У процесі старіння спостерігається фрагментація мітохондрій та зміни їхнього об'єму. Ступінь цих змін зазвичай корелює з біологічним віком. Проте ці параметри не можуть бути використа-

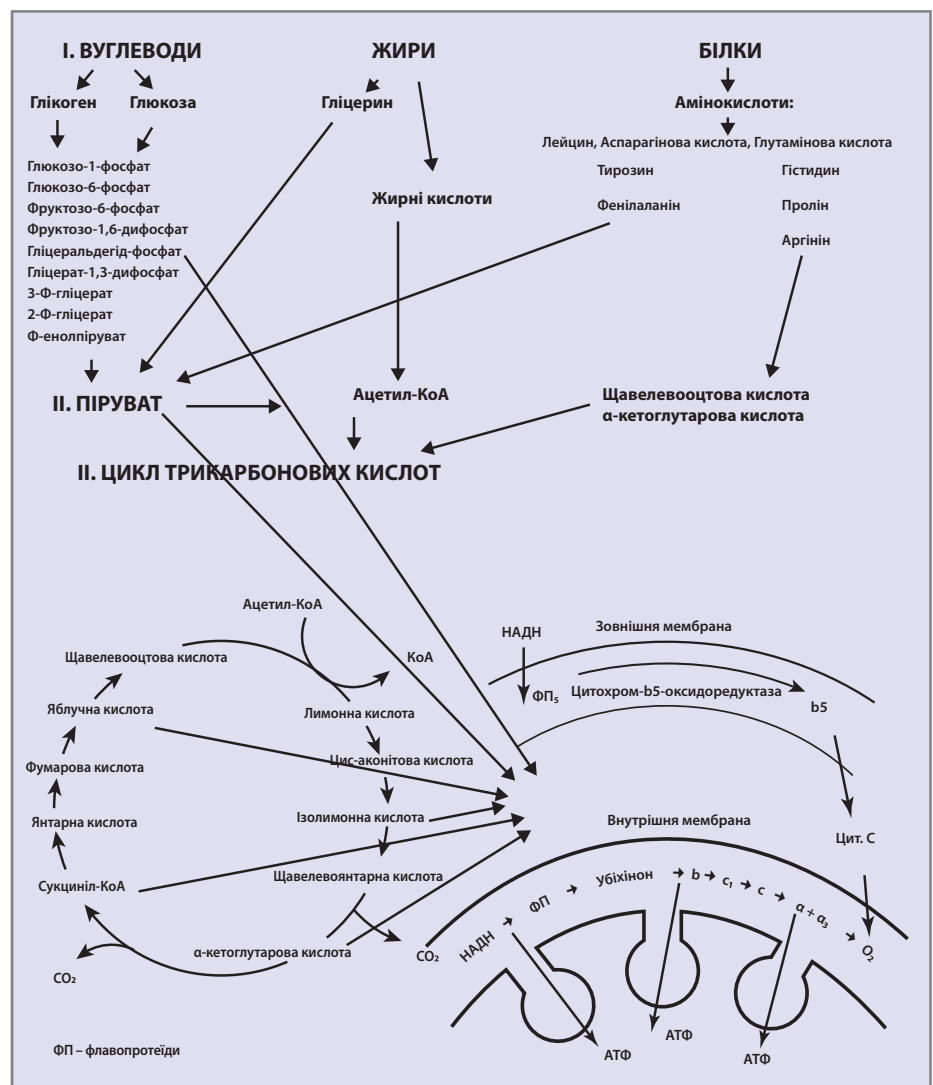


Рисунок 1. Катаболізм основних поживних речовин

ні для передбачення тривалості життя, оскільки вони є не причиною, а швидше наслідком процесу старіння. Слід додати, що накопичення мутантних копій матричної ДНК (мДНК) і дисфункціональних мітохондрій, яке відбувається з віком, пов'язане передусім зі зниженням клітинної аутофагії, мітофагії та здатності видаляти пошкоджені нефункціональні розгорнуті білки [33].

Слід також згадати, що в кожній клітині людини, на відміну від усього двох копій ядерної ДНК, знаходяться ще сотні й навіть тисячі копій мДНК. Із досягненням високої частоти шкідливих мутацій мДНК при старінні (через те що пошкоджені й неефективні мітохондріальні клони поступово витісняються із клітини здорові й ефективні, що називається клональною експансією мутованої мДНК) ризик розвитку мітохондріальної дисфункції зростає.

Із віком також розвивається дисфункція мітохондріальних пристосувальних реакцій, що може бути пов'язано з низькою ефективністю роботи НАДН-дегідрогеназного комплексу – НАДН-убіхінон-оксидоредуктази, який каталізує перенесення електронів від НАДН до убіхінону/коензиму Q_{10} (CoQ_{10}), результатом чого є зниження транспорту електронів і збільшення кількості активних форм кисню (рис. 2). Зниження рівня CoQ_{10} відіграє дуже важливу роль у процесах старіння, оскільки він є антиоксидантом і на від-

міну від інших антиоксидантів виробляється в організмі.

R. Stout та співавт. показали, що дисфункція мітохондрій й оксидативний стрес сприяють старінню шкіри, оскільки мітохондрії відіграють важливу роль у виробництві енергії, клітинній сигналізації, загоєнні ран, пігментації, ангіогенезі та рості волосся, а також у захисті від інфекцій. Також мітохондріальна дисфункція в поєднанні з порушенням механізмів відновлення призводить до порушення функції сітківки та втрати її клітин, наслідком чого є погіршення зору [34, 35].

Крім того, при старінні організму внаслідок порушення основних ланок метаболізму з'являється невідповідність між отриманою енергією та необхідною. Наприклад, порушення вуглеводного обміну характеризується посиленням глюконеогенезу, підвищенням рівня гліколізу та розвитком інсулінорезистентності. За нормальних умов глюкоза є основним джерелом утворення АТФ у мітохондріях, однак за інсулінорезистентності вона не може в необхідній кількості проникати всередину клітини. Нестача глюкози змушує клітину перебудовуватися на інші шляхи енергозабезпечення, насамперед окислення жирних кислот. Однак окислення жирів є енерговитратним процесом, що потребує наявності АТФ, тому без енергії, яку поставляють вуглеводи, жири окислюються

не в повному обсязі – з утворенням кетонових тіл. Після виснаження буферного резерву кислотолужна рівновага порушується, і розвивається метаболічний ацидоз [36].

Слід зазначити, що стабілізації метаболічних процесів у пацієнтів із діабетом сприяє Ксилат, при застосуванні якого підвищується толерантність до глюкози. Ксилат має дуже низький глікемічний індекс, що забезпечує повільне, але стійке енергопродукування. Даний засіб безпечний і не чинить негативного впливу на центральну нервову систему, обмін гормонів і нейротрансмітерів [37].

Також при діабеті аеробний гліколіз змінюється анаеробним, що є причиною виникнення лактатацидозу. Ще однією причиною збільшення рівня молочної кислоти є ефект Варбурга, а саме перемикання основного шляху енергопродукції в клітині з мітохондріального окисного фосфорилування на менш ефективний анаеробний гліколіз, що характерно для пухлинних клітин. За цього ефекту клітини виробляють енергію переважно за допомогою дуже інтенсивного гліколізу з подальшим утворенням молочної кислоти. При цьому гліколіз залишається пріоритетним шляхом енергозабезпечення, навіть за умови надлишку кисню. При накопиченні молочної кислоти, яка утворюється при анаеробному гліколізі, у крові розвивається лактатацидоз, що викликає різкі порушення клітинного метаболізму [38].

Існує безліч можливих пояснень ефекту Варбурга:

- пошкодження мітохондрій під час малігнізації;
- вимикання мітохондріальних генів, що беруть участь у запуску апоптозу клітин;
- швидка клітинна проліферація;
- підвищення експресії мітохондріальної гексокінази, відповідальної за стимуляцію гліколізу;
- синтез M2-ізоформи піруваткінази – ферменту, який також може бути відповідальний за розвиток даного ефекту.

Загалом ефект Варбурга можна розглядати як адаптаційний синдром, зумовлений необхідністю підтримки вироблення пухлинних клітин в умовах обмежених можливостей для утворення АТФ. Багато речовин, що інгібують ефект Варбурга, на даний час є предметом інтенсивних досліджень

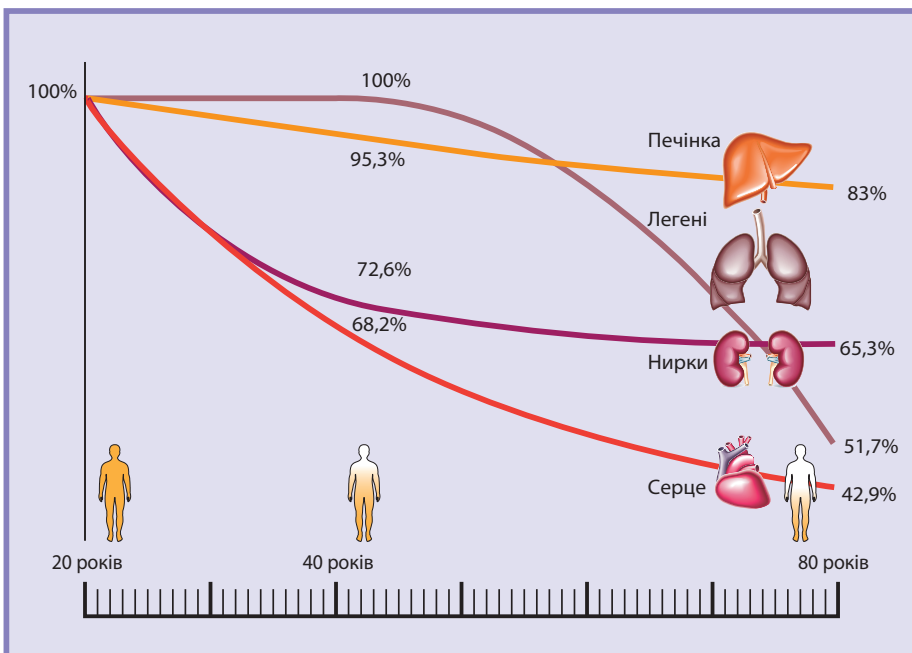


Рисунок 2. Вміст коензиму Q_{10} в організмі людини залежно від віку

як протипухлинні агенти (SB 204990, 2-дезоксид-D-глюкоза, 3-бромпіруват, 5-тіоглюкоза, дихлороцтова кислота), що потенційно можуть поліпшити результати лікування онкологічних хворих [39].

Перспективним засобом впливу на метаболічну регуляцію при різних патологічних станах та процесах старіння є засіб на основі ксилітолу – Ксилат. Завдяки здатності пригнічувати гіперактивний аеробний гліколіз за рахунок часткового заміщення глюкози Ксилат може бути засобом енергетичного забезпечення в онкологічних пацієнтів. До того ж, він має потужні антикетогенні властивості, зумовлені наступними ефектами препарату [40]:

- Ксилат шляхом метаболізму через пентозофосфатний цикл може бути джерелом тригліцерофосфату й тим самим зменшувати кількість вільних жирних кислот, здатних окислюватися в ацетил-КоА. При цьому метаболізм відбувається незалежно від глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, яка є неактивною при стресі, шоку та цукровому діабеті;
- підвищує інтенсивність гліколізу, посилює утворення пірвіноградної кислоти, що є джерелом щавелевооцтової кислоти, яка сприяє окисленню ацетил-КоА у циклі Кребса;
- сприяє підвищенню в печінці вмісту АТФ та інших аденілнуклеотидів;
- чинить стимулюючу дію на білковосинтетичну функцію печінки, зменшує кількість вільних жирних кислот у крові, знижує рівень плазматичного калію, збільшуючи його вміст у гепатоцитах, сприяє жовчовидільній функції;
- підсилює утворення глікогену в печінці, що знижує мобілізацію жиру на периферії й тим самим зменшує формування кетонів тіл;
- стимулює секрецію ендогенного інсуліну, що має особливо позитивний ефект при метаболічному синдромі;
- індукує виділення ферментів підшлункової залози, особливо ліпази і трипсину.

Таким чином, Ксилат є потужним регулятором метаболізму мітохондрій, застосування якого сприяє нормалізації процесів обміну речовин та синтезу енергії. Терапія Ксилатом для підтримання енергетичного балансу клітин рекомендована курсом 1 раз на 3 місяці протягом 5 днів по 400 мл зі швидкістю 50–70 крапель на хвилину.

Ксилат належить до групи багатокомпонентних поліфункціональних гіперосмолярних розчинів, який при внутрішньовенному введенні швидко включається у загальний метаболізм і чинить виражену антикетогенну, гемодинамічну, дезінтоксикаційну, реологічну, енергетичну, залужнюючу та осмодіуретичну дію. Його застосування дозволяє зменшити інтоксикацію й покращити мікроциркуляцію, що особливо важливо для якісного та активного довголіття.

ВИСНОВОК

Ефективних заходів для уповільнення старості не так уже й багато, і спрямовані вони лише на кілька клітинних процесів, зокрема на сигналізацію поживних речовин, ефективність роботи мітохондрій, протеостаз та аутофагію. Активація метаболізму мітохондрій є перспективним напрямком профілактики старіння, оскільки дає змогу збалансувати обмінні процеси не лише в клітинах, а й в організмі в цілому [41].

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alfarouk, K.O., Verdusco, D., Rauch, C., et al. "Glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and dissemination. A new pH-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question." *Oncoscience* 1.12 (2014).
2. Arai, Y., Hirose, N., Kawamura, M., et al. "Lipid and lipoprotein profile of Japanese centenarians—high prevalence of hypo beta lipoproteinemia." *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 34 (1997): 202–8.
3. Bar-Or, D., Carrick, M., Tanner, A., et al. "Overcoming the Warburg Effect: Is It the Key to Survival in Sepsis?" *Journal of Critical Care* (2018).
4. Brunet, A., Berger, S.L. "Epigenetics of Aging and Aging-related Disease." *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 69 Suppl 1 (2014): S17–S20.
5. Berhane, F., Fite, A., Daboul, N., et al. "Plasma Lactate Levels Increase during Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp and Oral Glucose Tolerance Test." *Journal of Diabetes Research* (2015).
6. Bar-Or, D., Rael, L.T., Madayag, R.M., et al. "Stress Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Insight Into Possible Molecular Pathways." *Frontiers in Medicine: Intensive Care Medicine & Anesthesiology* (2019).
7. Boccardi, V., Paolisso, G. "Telomerase activation: A potential key modulator for human healthspan and longevity." *Ageing research reviews* 15 (2014): 1–5.
8. Chen, Z., Liu, M., Li, L., Chen, L. "Involvement of the Warburg Effect in Non-tumor Diseases Processes." *Journal of Cell Physiology* 233.4 (2018).
9. Дудинская, Е.Н. Гипогликемия: управление рисками при сахарном диабете // Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* — 2013. — №1. — С. 89–98.
10. Dudinskaya, E.N., Tkacheva, O.N. "Hypoglycemia: Managing Diabetes Risk." *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 1 (2013): 89–98/
11. Chemyaeva, I., Mykytyuk, M., Karachentsev, Y., Kravchun, N. "Level of urikemia in patients with diabetes mellitus and anthropometric indices; Clinical and biochemical correlations." *Problemi Endokrinnoi Patologii* 2 (2019): 73–80.
12. Garfin, P.M., Min, D., Bryson, J.L., et al. "Inactivation of the RB family prevents thymus involution and promotes thymic function by direct control of Foxn1 expression." *The Journal of experimental medicine* 210.6 (2013): 1087–97.
13. Gormeli, K.N., Orak, M., Ustundag, M. "Relation between Stress Hyperglycemia and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction." *Eurasian Journal of Medicine & Oncology* 2.3 (2018): 138–41.
14. Gunkov, S., Tatarchuk, T.F., Zhminko, P.A., Regeda, S. "Effect of manganese and nickel on prolactin levels in women with polycystic ovary syndrome." *Georgian medical news* 289 (2019): 21–5.
15. Gesing, A., Al-Regaiey, K.A., Bartke, A., Masternak, M.M. "Growth Hormone Abolishes Beneficial Effects of Calorie Restriction in Long-Lived Ames Dwarf Mice." *Experimental gerontology* 58 (2014): 219–29.
16. Hiebert, P.R., Boivin, W.A., Abraham, T., et al. "Granzyme B contributes to extracellular matrix remodeling and skin aging in apolipoprotein E knockout mice." *Experimental gerontology* 46.6 (2011): 489–99.
17. Hill, S., Van Remmen, H. "Mitochondrial stress signaling in longevity: A new role for mitochondrial function in aging." *Redox Biology* 2 (2014): 936–44.
18. Islam, M.S. "Effects of Xylitol as a Sugar Substitute on Diabetes-related Parameters in Nondiabetic Rats." *Journal of Medicinal Food* 14.5 (2011): 505–11.
19. Fujikawa, T., Berglund, E.D., Patel, V.R., et al. "Leptin engages a hypothalamic neurocircuitry to permit survival in the absence of insulin." *Cell Metab* 18.3 (2013).
20. Joris Deelen, et al. "Genome-wide association meta-analysis of human longevity identifies a novel locus conferring survival beyond 90 years of age." *Hum Mol Genet* 23.16 (2014): 4420–32.
21. Jing Ye, et al. "Transcriptional outcome of telomere signaling." *Nature Reviews Genetics* 15 (2014): 491–503.
22. Kim, J.W., Dang, C.V. "Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect." *Cancer Res* 66.18 (2006).
23. Kopchick, J.J., List, E.O., Kelder, B., et al. "Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: Discovery of GH receptor antagonists and clinical indications." *Molecular and cellular endocrinology* 386.1 (2014): 34–45.
24. Manzhali, E.G. "Metabolic regulation in mitochondria as a promising path rejuvenation of the body." *Medical Aspects of Women's Health* 3.138 (2021).
25. El Mesallamy, H.O., Hamdy, N.M., Mostafa, D.M., Amin, A.I. "The Serine Protease Granzyme B as an Inflammatory Marker, in Relation to the Insulin Receptor Cleavage in Human Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus." *Journal of Interferon & Cytokine Research* 34.3 (2014): 179–86.
26. Long, Y.C., Tan, T.M., Takao, I., Tang, B.L. "The biochemistry and cell biology of aging: metabolic regulation through mitochondrial signaling." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 306.6 (2014): E581–E591.
27. Madonna, R., Taylor, D.A., Geng, Y.J., et al. "Transplantation of mesenchymal cells rejuvenated by the overexpression of telomerase and myocardin promotes revascularization and tissue repair in a murine model of hindlimb ischemia." *Circulation research* 113.7 (2013): 902–14.
28. Mitchell, T.R., Zhu, X.D. "Methylated TRF2 associates with the nuclear matrix and serves as a potential biomarker for cellular senescence." *Aging (Albany NY)* 6.4 (2014): 248–63.
29. Motswaledi, M.S., Kasvosve, I., Oguntibeju, O.O. "The Role of Red Blood Cells in Enhancing or Preventing HIV Infection and Other Diseases." *BioMed Research International* (2013).
30. Nelson Chau. "Let-7 Coordinately Suppresses Components of the Amino Acid Sensing Pathway to Repress mTORC1 and Induce Autophagy." *Cell Metabolism* 20.4 (2014): 626.

30. Packer, M.

"Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure." *Circulation* 136.16 (2017).

31. Potter, M., Newport, E., Morten, K.J.

"The Warburg Effect: 80 Years on." *Biochemical Society Transactions* 44 (2016): 1499–505.

32. Ruan, Q., Qian, F., Yu, Z.

"Effects of polymorphisms in immunity-related genes on the immune system and successful aging." *Current opinion in immunology* 29 (2014): 49–55.

33. Regmi, S.G., Rolland, S.G., Conradt, B.

"Age-dependent changes in mitochondrial morphology and volume are not predictors of lifespan." *Aging (Albany NY)* 6.2 (2014): 118–30.

34. Galic, S., Sachithanandan, N., Kay, T.W., Steinberg, G.R.

"Suppressor of cytokine signalling (SOCS) proteins as guardians of inflammatory responses critical for regulating insulin sensitivity." *Biochemical Journal* 461.2 (2014): 177–88.

35. Steinhilber, V., Thorleifsson, G., Sulem, P., et al.

"Identification of low-frequency and rare sequence variants associated with elevated or reduced risk of type 2 diabetes." *Nature genetics* 46.3 (2014): 294–8.

36. Sanders, J.L., Minster, R.L., Barmada, M.M., et al.

"Heritability of and mortality prediction with a longevity phenotype: The Healthy Aging Index." *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 69.4 (2014): 479–85.

37. Tan, Q., Soerensen, M., Kruse, T.A., et al.

"A novel permutation test for case-only analysis identifies epistatic effects on human longevity in the FOXO gene family." *Aging Cell* 12 (2013): 690–4.

38. Tedone, E., Arosio, B., Gussago, C., et al.

"Leukocyte telomere length and prevalence of age-related diseases in semisupercentenarians, centenarians and centenarians' offspring." *Experimental gerontology* 58 (2014): 90–5.

39. Wijsman, C.A., Rozing, M.P., Streefland, T.C., et al.

"Familial longevity is marked by enhanced insulin sensitivity." *Aging Cell* 10.1 (2011): 114–21.

40. Zhang, Z., Burnley, P., Coder, B., Su, D.M.

"Insights on FoxO1 biological significance and usages of the "nude" mouse in studies of T-lymphopoiesis." *Int J Biol Sci* 8.8 (2012): 1156–67.

41. Zook, E.C., Krishack, P.A., Zhang, S., et al.

"Overexpression of Foxo1 attenuates age-associated thymic involution and prevents the expansion of peripheral CD4 memory T cells." *Blood* 118.22 (2011): 5723–31.

МЕТАБОЛІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ В МИТОХОНДРІЯХ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ ШЛЯХ ОМОЛОДЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ

Огляд літератури

Е.Г. Манжалій, д. мед. н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 НМУ ім. О.О. Богомольця, президент Української печінкової фундації, виконавчий директор Інституту глобального довголіття, керівник гепатологічного центру клініки Verum Expert, м. Київ

В.В. Дунаєвська, к. мед. н., лікар гінеколог-онколог Національного інституту раку, старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

О.М. Бака, науковий співробітник відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань, завідувачка гастроентерологічного відділення ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Вчені всього світу шукають засоби для досягнення якісного й активного довголіття. Складність цих пошуків пов'язана з відсутністю єдиної концепції механізмів старіння, проблемою екстраполяції результатів досліджень геропротекторів із модельних організмів на людей. Тому сучасна медицина може поки що лише сповільнити процес старіння. Утім доведено, що порушення в роботі мітохондрій є важливою ланкою патогенезу старіння, тому регуляція їх метаболізму є перспективним шляхом омолодження організму. Зменшення синтезу білків і загальне зниження інтенсивності дії окисних ферментів є взаємопов'язаними. Зі зниженням інтенсивності окисних процесів зменшується виробництво енергії, необхідної для синтезу білка і ДНК. Із віком також розвивається дисфункція мітохондріальних протосувальних реакцій, що може бути пов'язано з низькою ефективністю роботи НАДН-дегідрогеназного комплексу – НАДН-убіхінон-оксидоредуктази, який каталізує перенесення електронів від НАДН до убіхінону/коензиму Q_{10} , результатом чого є зниження транспорту електронів і збільшення кількості активних форм кисню. Зниження рівня коензиму Q_{10} відіграє дуже важливу роль у процесах старіння, оскільки він є антиоксидантом і на відміну від інших антиоксидантів виробляється в організмі. Підвищення біогенезу мітохондрій, а також збільшення швидкості й ефективності мітохондріального метаболізму, як, наприклад, при дієті з обмеженням калорій, сприяє покращенню енергозабезпечення клітин та подовженню життя. Засіб на основі ксилітолу Ксилат шляхом метаболізму через пентозофосфатний цикл може бути джерелом тригліцерофосфату й тим самим зменшувати кількість вільних жирних кислот, здатних окислюватися в ацетил-КоА, сприяє підвищенню в печінці вмісту аденозинтрифосфатної кислоти та інших аденілуکلєотидів, чинить виражену антикетогенну дію. Його застосування дозволяє зменшити інтоксикацію й покращити мікроциркуляцію, що особливо важливо для якісного і активного довголіття.

Активізація метаболізму мітохондрій є перспективним напрямком профілактики старіння, оскільки дає змогу збалансувати обмінні процеси не лише у клітинах, а й в організмі в цілому.

Ключові слова: мітохондріальна дисфункція, старіння, омолодження організму, ксилітол, Ксилат.

METABOLIC REGULATION IN MITOCHONDRIA AS A PROSPECTIVE WAY OF BODY REJUVENATION

Literature review

E.G. Manzhaliy, associate professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, O.O. Bogomolets National Medical University, president of the Ukrainian Liver Foundation, CEO of Global Longevity Institute, chief of Hepatology department in clinic Verum Expert, Kyiv

V.V. Dunaevskaya, PhD, gynecologist-oncologist, National Cancer Institute, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

O.M. Baka, researcher, Department of Diagnostics and Treatment of Metabolic Diseases, head of the Gastroenterology Department, SSI «CIMT of the NAS of Ukraine», Kyiv

Scientists around the world are looking for ways to achieve high-quality and active longevity. The complexity of these searches is associated with the lack of unified concept of aging mechanisms, the problem of extrapolating the results of studies of geroprotectors from model organisms to humans. Therefore, modern medicine can only slow down the aging process so far. Nevertheless, it has been proven that disturbances in the functioning of mitochondria are an important link in the pathogenesis of aging; therefore, regulation of their metabolism is a promising way of rejuvenating the body. A decrease in protein synthesis and a general decrease in the intensity of the oxidative enzymes action are interrelated. Energy production for the protein and DNA synthesis decreases with a decrease in the intensity of oxidative processes. Dysfunction of mitochondrial adaptive reactions also develops with age, which may be associated with the low efficiency of the NADH dehydrogenase complex – NADH ubiquinone oxidoreductase, which catalyzes the transfer of electrons from NADH to ubiquinone/coenzyme Q_{10} , resulting in a decrease in electron transport and an increase of active oxygen forms. Coenzyme Q_{10} reducing plays a very important role in the aging process, as it is an antioxidant and, unlike other antioxidants, is produced in the body. An increase in mitochondrial biogenesis, as well as an increase in the rate and efficiency of mitochondrial metabolism (with a calorie restricted diet for example) helps to improve the energy supply of cells and prolong life.

A drug based on xylitol Xylate can be a source of triglycerophosphate by metabolism through the pentose phosphate cycle and thereby reduce the amount of free fatty acids that can be oxidized into acetyl-CoA, increases the content of adenosine triphosphate acid and other adenine nucleotides in liver, and has a pronounced antiketogenic effect. It can reduce intoxication and improve microcirculation, which is especially important for high-quality and active longevity.

Activation of mitochondrial metabolism is a promising direction in the aging prevention, since it allows balancing metabolic processes not only in cells, but also in body as a whole.

Keywords: mitochondrial dysfunction, aging, body rejuvenation, xylitol, Xylate.

МЕТАБОЛІЧЕСЬКА РЕГУЛЯЦІЯ В МИТОХОНДРІЯХ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ ПУТЬ ОМОЛОЖЕННЯ ОРГАНІЗМА

Обзор литературы

Э.Г. Манжалій, д. мед. н., доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины №2 НМУ им. А.А. Богомольца, президент Украинской печеночной фундації, исполнительный директор Института глобального долголетия, руководитель гепатологического центра клиники Verum Expert, г. Киев

В.В. Дунаевская, к. мед. н., врач гинеколог-онколог Национального института рака, старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Е.М. Бака, научный сотрудник отдела диагностики и лечения метаболіческих заболеваний, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», г. Киев

Ученые всего мира ищут средства для достижения качественного и активного долголетия. Сложность этих поисков связана с отсутствием единой концепции механизмов старения, проблемой экстраполяции результатов исследований геропротекторов с модельных организмов на людей. Поэтому современная медицина может пока только замедлить процесс старения. Тем не менее доказано, что нарушения в работе митохондрий являются важным звеном патогенеза старения, поэтому регуляция их метаболизма – перспективный путь омоложения организма. Уменьшение синтеза белков и общее снижение интенсивности действия окислительных ферментов взаимосвязаны. Со снижением интенсивности окислительных процессов уменьшается производство энергии, необходимой для синтеза белка и ДНК. С возрастом также развивается дисфункция митохондриальных протосувальных реакций, что может быть связано с низкой эффективностью работы НАДН-дегидрогеназного комплекса – НАДН-убихинон-оксидоредуктазы, который катализирует перенос электронов от НАДН к убихинону/коэнзиму Q_{10} , результатом чего является снижение транспорта электронов и увеличение количества активных форм кислорода. Снижение уровня коэнзима Q_{10} играет очень важную роль в процессах старения, поскольку он является антиоксидантом и в отличие от других антиоксидантов вырабатывается в организме. Повышение биогенеза митохондрий, а также увеличение скорости и эффективности митохондриального метаболизма, как, например, при диете с ограничением калорий, способствует улучшению энергообеспечения клеток и продлению жизни.

Средство на основе ксилитола Ксилат путем метаболизма через пентозофосфатный цикл может быть источником триглицерофосфата и тем самым уменьшать количество свободных жирных кислот, способных окисляться в ацетил-КоА, способствует повышению в печени содержания аденозинтрифосфатной кислоты и других аденілуکلєотидов, оказывает выраженное антикетогенное действие. Его применение позволяет уменьшить интоксикацию и улучшить микроциркуляцию, что особенно важно для качественного и активного долголетия.

Активізація метаболізму митохондрий являється перспективним напрямком профілактики старення, поскольку позволяет сбалансировать обменные процессы не только в клетках, но и в организме в целом.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, старение, омоложение организма, ксилитол, Ксилат.