Ли Ноу,
Эгоистичная митохондрия. Как сохранить здоровье и отодвинуть старость

Посвящается тайным ангелам исцеления, вам, Эрин, Айдан и Хадсон

Информация, содержащаяся в данной книге, получена из источников, рассматриваемых издательством как надежные. Тем не менее, имея в виду возможные человеческие или технические ошибки, издательство не может гарантировать абсолютную точность и полноту приводимых сведений и не несет ответственности за возможные ошибки, связанные с использованием книги.

Научный редактор *Галина Вирясова*, научный сотрудник НИИ ФХБ им. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова, выпускающий редактор блога

доказательной медицины «Медфронт»

Mitochondria and the Future of Medicine
The Key to Understanding Disease, Chronic Illness, Aging, and Life Itself
LEE KNOW, ND

© 2018 by LEE KNOW
© Перевод на русский язык ООО Издательство «Питер», 2020
© Издание на русском языке ООО Издательство «Питер», 2020
© Серия «New Med», 2020

* * *

Для непосвященных тема митохондрий может показаться сухой и скучной, но книга доктора Ли Ноу открывает перед нами живой и увлекательный мир, доступный даже тем, у кого нет биологического образования. Бесплодие, старение, онкология и неврологические болезни – во всем этом митохондрии играют важную роль. По большому счету наше здоровье и уязвимость перед болезнями зависят от них. Доктор Ли Ноу раскрывает перед нами сокровенные тайны жизни и смерти.

Стивен Сенефф, старший научный сотрудник лаборатории кибернетических исследований и искусственного интеллекта MIT

В 1991 году, когда мое здоровье серьезно пошатнулось, мир митохондрий стал путеводной звездой на пути к выздоровлению. На протяжении последних 25 лет все больше и больше исследователей и клиницистов проникаются интересом к этим крошечными электростанциям и называют себя «митохондриаками». Доктор Ли Ноу проливает яркий свет на жизнь этих в свое время незаслуженно игнорируемых органелл и рассказывает, как заботиться о самой важной метаболической системе нашего организма.

Доктор Наша Винтерс, соавтор книги «Метаболический подход к лечению рака»

«Эгоистичная митохондрия. Как сохранить здоровье и отодвинуть старость» – это лучшая книга о связи митохондрий и здоровья человека. Если говорить об излечении от хронической болезни и увеличении продолжительности жизни, то не будет преувеличением сказать, что работа доктора Ли Ноу определит будущее медицины.

Ари Риттен, автор бестселлеров и создатель проекта Energy Blueprint, направленного на определение научных стратегий улучшения здоровья и увеличения жизненной силы

В книге «Эгоистичная митохондрия. Как сохранить здоровье и отодвинуть старость» доктор Ли Ноу срывает покров таинственности с царства митохондрий, научное исследование которого прогрессирует семимильными шагами. Он ясно и емко описывает структуру и функции митохондрий, предлагая множество примеров, доказывающих, что здоровые митохондрии – ключ к общему здоровью нашего организма. Откидывая любые фантазии и неподъемные задачи, Ли Ноу выделяет рациональное зерно в диетических концепциях и открывает реальный путь к восстановлению наших митохондрий, а значит, к здоровью в пожилом возрасте.

Мириам Каламиан, автор книги «Кетогенная диета для лечения рака»

Предисловие к русскому изданию

Василина Сергеева, научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Медико-генетического научного центра имени академика Н. П. Бочкова, Москва

Книга, которую вы держите в руках, – это увлекательный научный рассказ о самых важных составляющих живой клетки – о митохондриях. Возможно, вы помните из школьного курса биологии, что митохондрия – это энергетическая станция клетки. Но что именно она делает? Как она появилась в эукариотической клетке? Во всех ли типах клеток человека бывают митохондрии?

Из книги Ли Ноу «Эгоистичная митохондрия» вы узнаете о происхождении митохондрий, их функциях, о том, что бывает, когда митохондрии работают плохо, и о том, как улучшить их «здоровье». В книге объясняется связь большого количества заболеваний (диабет второго типа, рак, шизофрения, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая усталость, биполярное расстройство, болезнь Паркинсона и другие) с дисфункцией митохондрий, а также приводятся рекомендации, касающиеся диеты и физических упражнений для улучшения состояния митохондрий в вашем организме.

В журналах и интернете постоянно встречается информация о супердиетах и БАДах, которые помогут похудеть в короткие сроки и сохранить молодость. Неподготовленному читателю часто сложно разобраться, где правда, а где вымысел, что полезно, а что может нанести организму непоправимый урон. Эта книга поможет вам понять природу вещей и разобраться в данном вопросе.

Хочется отметить, что автор подробно разбирает основы молекулярной и клеточной биологии, которые необходимы для понимания процессов, происходящих в митохондриях, а также проводит аналогии с жизненными примерами, чтобы облегчить понимание человеку, далекому от биологии.

Несмотря на то что Ли Ноу является натуропатом, а эта область сейчас не признана традиционной медициной, с научной точки зрения все факты, изложенные в книге, являются корректными и подтверждены ссылками на серьезные научные исследования.

1
Сила
Происхождение и эволюция митохондрий в физиологической системе человека

Без мидихлориан жизнь не может существовать, и мы никогда не узнали бы, что такое Сила. Они непрерывно общаются с нами, указывая путь Силы. Когда ты научишься усмирять свой разум, то обязательно услышишь, что они говорят.

Звездные войны, Эпизод 1, «Скрытая угроза». Квай-Гон Джинн – Энакину Скайуокеру

Давным-давно, в далекой-далекой галактике существовали обладавшие коллективным разумом микроскопические формы жизни, находящиеся внутри клеток всех живых существ.
Количество *мидихлориан* свидетельствует о способности воспринимать и использовать в своих целях вездесущее энергетическое поле, известное как Сила. Высокая концентрация мидихлориан позволяет входить в контакт с Силой и управлять ею. В обычном человеке насчитывается максимум 2500 мидихлориан на одну клетку, а у джедаев их содержание намного больше. Самая большая концентрация мидихлориан была обнаружена у джедая Энакина Скайуокера (свыше двадцати тысяч на клетку).

Являясь неотъемлемой частью жизни, мидихлорианы присутствуют во всех мирах, где она есть. Более того, можно сказать, что они – условие существования жизни. Если в организме пребывает достаточное количество мидихлориан, это позволяет чувствовать Силу. Такая связь может быть усилена медитативным успокоением ума. Медитируя, будущий джедай позволяет мидихлорианам «говорить» и транслировать волю Силы.

Я уверен, что многие из читателей сейчас думают: «Совсем рехнулся! Что за бред он несет?» Хотя, конечно, фанаты научной фантастики и люди, выросшие на «Звездных войнах», припомнят, что мидихлорианы – плод творческого воображения Джорджа Лукаса… или нет?

Концепция мидихлориан впервые была сформулирована Лукасом еще в 1977 году. Тогда он засел за работу вместе с одним из членов своей команды и продиктовал основополагающие положения, проясняющие концепции его вселенных. Среди них была и концепция мидихлориан (несмотря даже на то, что у Лукаса не было времени или возможности представить ее на суд широкой публики до 1999 года, когда на экраны вышел первый эпизод «Звездных войн» – «Скрытая угроза»). Объяснение того, почему некоторые люди чувствуют Силу, а другие – нет, занимало Лукаса с самого начала, пусть он около 20 лет оставлял проблему неразрешенной.

Тема мидихлориан, симбиотически существующих с человеческим организмом, красной нитью проходит сквозь «Скрытую угрозу». Поразительно, но описание мидихлориан в целом совпадало с научными представлениями о митохондриях – органеллах, которые обеспечивают энергией клетки в нашем реальном мире. Считается, что, подобно мидихлорианам, митохондрии в свое время были самостоятельными организмами, которые затем населили живые клетки и стали их частью. Даже сейчас митохондрии, обладая собственной ДНК, в ряде случаев ведут себя как независимая форма жизни.

Многие из читателей изучали митохондрии на уроках биологии. Учителя часто называют их «крошечными электростанциями», живущими внутри клетки и генерирующими практически всю необходимую ей энергию. В зависимости от типа клеток в каждой из них, как правило, живут от нескольких сотен до пары тысяч митохондрий. Они используют кислород из воздуха, которым мы дышим, чтобы сжигать калории, находящиеся в съедаемой нами пище, и обеспечивать организм полезной энергией.

Возможно, вы слышали о *митохондриальной Еве*. Это «матерь матерей» – женщина, от которой современное человечество предположительно унаследовало митохондриальную ДНК. Дело в том, что ДНК митохондрий наследуется только по материнской линии.

Считается, что митохондриальная Ева жила в Африке примерно 170 тысяч лет назад. Это не означает, что она была первым человеком. Речь идет о том, что она – наиболее близкий к нам по времени прародитель всех живущих ныне людей.

Митохондрии обладают собственной ДНК («генами»), которые в природе передаются только от матери к дочери (передача идет через материнские яйцеклетки, тогда как сперматозоиды лишены этой функции), и это дает возможность составить родословную человечества). Митохондриальная ДНК – это в своем роде «генетическая фамилия», мтДНК. В отличие от западной традиции, согласно которой фамилия передается по отцовской линии (и может измениться по самым разным причинам, включая брак), линия фамильной мтДНК остается неизменной, позволяя нам проследить происхождение человечества, идя по прямому (женскому) пути. Это

также означает, что мы можем подтвердить или опровергнуть наличие родственных связей между теми или иными людьми.

Исследование мтДНК приносит огромную пользу в рамках криминологической экспертизы, позволяя идентифицировать живых людей или трупы. Одной из причин высокой эффективности исследования мтДНК является генетическое богатство митохондрий. Тогда как в каждой клетке находится только по две копии каждой нити *ядерной ДНК* (яДНК), расположенной в ядре, которое представляет собой центр управления всей внутриклеточной системой, геном каждой митохондрии представлен пятью-десятью копиями. В клетке есть только одно ядро, на которое приходится «орда» митохондрий. Отсюда следует, что в каждой клетке присутствуют многие тысячи копий одной и той же мтДНК.

Медиков интересует прежде всего «митохондриальная теория старения». Рассмотрим ее позже, а сейчас отметим, что, в соответствии с этой концепцией, старение и связанные с ним болезни обусловлены постепенной деградацией митохондрий. Дело в том, что во время нормального клеточного дыхания – процесса, в ходе которого митохондрии расщепляют употребляемую нами пищу с помощью вдыхаемого нами кислорода, формируются *свободные радикалы* – активные молекулы кислорода, лишившиеся парного электрона и в процессе поиска старающиеся отобрать недостающий электрон у других молекул, входящих в состав клеток и тканей.

Свободные радикалы кислорода разрушают находящиеся рядом структуры, включая как ядерную, так и митохондриальную ДНК. Они атакуют каждую из наших клеток десятки тысяч раз в сутки. Бóльшая часть нанесенного ими ущерба потихоньку компенсируется за счет мощных восстановительных механизмов клетки, но иногда эти нападения могут привести к непоправимым последствиям – перманентным мутациям ДНК. Так как волны атак со стороны свободных радикалов практически непрерывно накатывают на внутриклеточные структуры, со временем происходит накопление этих мутаций. Когда степень ущерба достигает порогового значения, клетка умирает. С каждой новой умершей клеткой происходит медленная дегенерация соответствующей ткани. Многие возрастные болезни дегенеративного плана и даже само старение обусловлены процессом неуклонного разрушения тканей, вызванного атаками на митохондрии свободных радикалов кислорода, производимых самими митохондриями.

Существует ряд врожденных или приобретенных митохондриальных заболеваний, поражающих метаболически активные ткани (мышцы, сердце, мозг и т. д.) и вызывающих самые разные симптомы (в зависимости от локализации в наибольшей степени охваченных разрушительными процессами тканей). Некоторые из этих болезней могут быть известны читателю.

В 2015 году члены палаты общин парламента Великобритании проголосовали за легализацию спорного метода лечения бесплодия посредством процедуры замещения митохондрий (*переноса ядерного генома*). Суть одобренной технологии состоит в экстракорпоральном оплодотворении, в котором принимает участие материал от трех разных доноров, что позволяет предотвратить передачу наследственных митохондриальных заболеваний от матери ребенку. Сначала готовят два набора клеток: яйцеклетки бесплодной женщины, содержащие дефектные митохондрии, и яйцеклетки здоровой и способной к деторождению женщины-донора с митохондриями, ДНК которых не несет опасных мутаций. Затем из материнской яйцеклетки (ооцита) здоровой женщины извлекаются ядро (однако в яйцеклетке остается все остальное, включая здоровые митохондрии). После этого ядро из зиготы (оплодотворенной яйцеклетки) бесплодной женщины переносится в здоровую донорскую яйцеклетку. Во всем остальном мире перенос ядерного генома запрещен из этических и практических соображений, однако Соединенное Королевство продолжает выделяться на общем фоне, позволяя детям рождаться от трех генетических родителей (ядерная ДНК наследуется от матери и отца, а митохондриальная ДНК – от донора, или третьего родителя). В 2016 году на территории Великобритании была выдана первая лицензия на перенос ядерного генома, что привело к созданию всех законных условий для появления первого ребенка от одного отца и двух матерей. (Я пишу о *законных условиях*, потому что впервые этот метод был применен в 2015 году в Мексике в подпольных условиях, а ребенок с тремя генетическими матрицами был рожден в 2016 году).

При всем этом на протяжении последних 20 лет один из самых важных вопросов, связанных с миром митохондрий, не привлекал особого внимания прессы. Речь идет о роли, которую митохондрии играют в процессе апоптоза, то есть запрограммированной гибели клеток или, другими словами, клеточного самоубийства. Смысл апоптоза состоит в самоуничтожении клетки ради блага организма как целого.

До определенного момента ученые считали, что апоптоз инициируется ядерной ДНК. Однако в середине 90-х у них открылись глаза: в ходе исследований было доказано, что апоптоз запускается и управляется митохондриями. Значение этого открытия для медицины очень велико, причем прежде всего для борьбы с раком. Клетки, как мы отметили выше, постоянно стареют или подвергаются атакам, что приводит к мутациям их ДНК. Когда мутации накапливаются в клетке, которая хочет бесконтрольно самовоспроизводиться, возникает зловещее новообразование – раковая опухоль. Современная наука считает основной причиной онкологических заболеваний отказ клеток умирать по приказу единой системы организма.

Из сказанного выше следуют и более глубокие выводы. Без запрограммированной клеточной смерти сложные многоклеточные

организмы никогда бы не смогли достичь необходимого для контролируемой эволюции уровня внутренней направленности и организованности, а привычный мир был бы совершенно неузнаваем. Я понимаю, что это звучит странно, но при чтении раздела «Эволюция эукариотических клеток» все станет на свои места.

К этому следует присовокупить тот факт, что комплексные (многоклеточные) организмы состоят из клеток, имеющих ядро (*эукариот*) и превосходящих по размеру и сложности одноклеточные бактерии (которые не имеют ядра). Вскоре вы поймете, что без митохондрий эукариотические клетки просто не могут удовлетворить свои потребности в энергии.

Хотя я не хочу вдаваться в вопрос эволюционной теории пола, то есть говорить о том, как появились мужчины и женщины, митохондрии могут ответить и на этот вопрос. Секс между мужчиной и женщиной, несмотря на доставляемое им удовольствие, – неэффективный способ репродукции. В мире людей для рождения одного ребенка требуется два родителя (хотя здесь, конечно, возможны варианты). Для вегетативного же размножения достаточно единственной «материнской» особи – отец тут не только бесполезен, но и вреден, так как требует дополнительных ресурсов (по странному совпадению, я пишу эти строки в День отца). Более того, наличие двух полов означает, что каждый из нас может зачать детей, занимаясь сексом с представителями лишь половины человеческой популяции. Столь явная расточительность приводит к бессмысленной трате энергии с математической точки зрения. Логичнее было бы, если бы каждый мог зачать детей от каждого вследствие существования единого пола или бесчисленного числа полов.

Однако наличию двух полов в человеческом мире есть разумное объяснение, и его дают митохондрии: тогда как женщины специализируются на передаче своих митохондрий потомству (через яйцеклетки), функция мужчин заключается в блокировании их передачи (митохондрии сперматозоида при оплодотворении *не* проникают внутрь клетки или разрушаются в ней). Мы подробно рассмотрим эту тему в главе 2 (раздел «Митохондрии и бесплодие»).

Экскурс в науку о живой клетке

Я должен предупредить вас: сейчас мы затронем вопросы, которые несколько сложны для понимания, особенно если у вас нет научной подготовки. Чтобы максимально убедительно показать значимость митохондрий и важность исследования, описанного в книге, нам нужно рассмотреть некоторые научные детали. Прояснив по крайней мере базовые понятия из курса клеточной биологии, мы будем разговаривать на одном языке. Поэтому, я думаю, быстрый научный обзор, сделанный «пунктиром», стоит того, чтобы посвятить ему несколько лишних

страниц. Если он утомит вас частными подробностями, отвлекитесь от них и сконцентрируйтесь на главном. Определенный же уровень детализации предназначен для читателей с научной подготовкой, которым будет полезно оценить сложность рассматриваемых феноменов. Итак, начнем.

Клетка – это простейшая индивидуальная форма жизни, и, соответственно, она представляет собой базовую единицу биологии. Самыми простыми клетками являются одноклеточные организмы, в число которых входят бактерии. Они чрезвычайно малы, редко превышают несколько тысячных миллиметра в диаметре. Чаще всего бактерии похожи на сферы или палочки, однако есть и исключения. От внешней среды они защищены крепкой, но водопроницаемой оболочкой. Внутри этой оболочки находится клеточная мембрана – необычно тонкая и нежная, но обладающая существенной водонепроницаемостью. Бактерии используют мембрану для генерации энергии. Именно бактериальная мембрана со временем стала внутренней мембраной митохондрий, вероятно, самой важной мембраной человеческого тела.

Внутри бактериальной клетки находится *цитоплазма* – желеобразная масса, в которой «гудит рой» бесчисленных биомолекул. Самые крупные из них очень сложно рассмотреть даже с помощью мощного микроскопа, увеличивающего изображение в миллион раз. Среди такого рода молекул – легендарные молекулы ДНК, состоящие из двух полинуклеотидных цепей и открытые Уотсоном и Криком более чем полвека назад. Эти две длинные цепи закручены одна вокруг другой в виде двойной спирали. Если же идти еще дальше, то рассмотреть что-либо практически не представляется возможным. Однако биохимический анализ показывает: бактерии – простейшая из форм жизни – столь сложны, что мы до сих пор многого не знаем об организации их невидимых глубин.

Люди состоят из других типов клеток[1]. Хотя они и считаются базовой единицей жизни, размер человеческих клеток в сотни тысяч раз превышает размер бактерий, и это позволяет нам увидеть там много интересного. В частности, внутри клеток человеческого организма находятся очень важные структуры, называемые мембранными *органеллами* и включающие в себя самые разные белки. Органеллы для клетки – то же самое, что органы для человеческого тела. Подобно сердцу, печени, почкам и т. д., они выполняют четко определенные функции. Кроме того, в цитоплазме присутствуют все виды крупных и мелких везикул, а также густая трехмерная сетевая система микротрубочек, которые называются *цитоскелетом,* или клеточным каркасом. Функция цитоскелета – поддержание и адаптация формы клетки ко внешним воздействиям. Наконец, в каждой клетке человеческого организма есть ядро, которое, как считают ученые, является ее управляющим центром. Такие клетки называются *эукариотическими*. Все растения, животные, водоросли – по

сути, все живое, доступное человеческому глазу, состоит из эукариотических клеток, а в каждой из них есть свое собственное ядро.

Внутри же ядра клетки находится ДНК. Хотя ДНК эукариотической клетки имеет точно такую же двойную спиралевидную структуру, что и ДНК бактерий, есть кардинальные различия в их организации. Бактерии характеризуются кольцевой ДНК, состоящей из длинных перекрученных петель. Кольцевая ДНК похожа на деформированный и спутанный клубок ниток, у которых нет начала и конца. В каждой бактерии присутствует множество копий ДНК, но все это – копии одних и тех же генов. В эукариотических же клетках обычно есть некоторое количество хромосом – линейных, а не циркулярных. Это не значит, что нити ДНК в ядре эукариотических клеток являются прямыми. Просто они обладают различимыми концами. В отличие от кольцевой ДНК, каждая хромосома содержит в себе разные гены. Человеческий геном состоит из 23 пар хромосом, всего в клетке человеческого организма – 46 хромосом. В ходе деления клетки хромосомы удваиваются, будучи соединенными в центре и образуя знаменитую *X*-образную форму, известную нам из школьных уроков биологии.

Хромосомы состоят не только из ДНК. Они покрыты особыми белками, среди которых находятся *гистоны* (упаковка ДНК), защищающие ее от вредоносных воздействий извне и при этом выполняющие функции генетических стражей. Гистоны – отличительный признак именно эукариотических хромосом, тогда как ДНК бактериальных хромосом лишена гистонного щита и, можно сказать, обнажена перед внешними воздействиями.

Каждая из двух полинуклеотидных цепей, закрученных одна вокруг другой в спираль ДНК, является копией другой. Когда они разъединяются в процессе деления клетки, каждая из цепей сохраняет информацию, необходимую для воссоздания полноценной двойной спирали в новой клетке. Как соотносятся между собой ДНК, гены и белки? Геном – это некоторая информация, которая определяет молекулярную структуру белков, из которых построен организм, а также (косвенно) алгоритм развития и общий план строения организма. ДНК же – носитель этой информации. Точно так же, как слова русского языка формируются лишь из 33 букв, каждый из *генов* состоит всего из четырех молекулярных букв. Специфика конкретного гена определяется их последовательностью.

Геном (который может состоять более чем из миллиона букв) – это полная совокупность генов организма. Каждый ген (обычно состоящий из тысяч букв) в сущности является шифром того или иного белка. Белок – это цепочка из комплексов, называемых *аминокислотами*. Именно конкретная последовательность аминокислот детерминирует функциональные свойства каждого белка.

Мутации возникают при изменении последовательностей генетических букв и приводят к трансформации аминокислоты или структуры белка. К счастью, природа выстроила достаточно прочную систему предохранительных механизмов: несколько комбинаций букв могут сформировать один и тот же белок, и, соответственно, мутации не всегда приводят к деструктивным изменениям в функциях или структуре белка.

Это важно, потому что белки – основа жизни. Их формы и функции практически безграничны, и известная нам жизнь без них не могла бы существовать. Понимание функциональных особенностей белков позволяет отнести их к той или иной из широких категорий, таких как ферменты, гормоны, антитела и нейротрансмиттеры.

Процесс синтеза белков от начала и до конца контролируется рядом других белков, среди которых наиболее важными являются *транскрипционные факторы*. Хотя ДНК содержит гены, на самом деле они неактивны, и их *экспрессия* регулируется именно транскрипционными факторами, которые активируют тот или иной специфический неактивный участок ДНК, в результате чего синтезируется конкретный белок. При этом, вместо того чтобы воздействовать непосредственно на ДНК, клетка обращается к ее копиям под названием РНК. Есть разные типы РНК, и каждый из них выполняет свои функции. Первый из них – матричная (информационная) РНК (мРНК). Она представляет собой точную копию соответствующей последовательности генов ДНК. Молекулы мРНК выходят из ядра в цитоплазму через поры в ядерной оболочке (мембране). Как только молекула мРНК появляется на поверхности цитоплазматической части ядерной мембраны, она находит одну из тысяч *рибосом* – фабрик по производству белков. Работа рибосом – транслировать зашифрованную в мРНК информацию, синтезируя ту или иную последовательность аминокислот, составляющую конкретный белок.

Надеюсь, вы еще со мной. Я постарался максимально просто изложить материал, блуждая в дебрях которого сотни ученых пытались, пытаются и будут пытаться прояснить подробности вышеприведенного урока биологии. У большинства из вас, уважаемые читатели, формируется (или обновляется) некий фундамент знаний, позволяющий понять значимость митохондрий и их внутреннюю сущность. Что ж, давайте продолжим.

Эволюция эукариотической клетки

Несмотря на то что греческое слово «*эукариотический*» означает «истинно ядерный», содержимое эукариотических клеток помимо собственно ядра включает и иные составные части, например митохондрии. В свое время они являлись самостоятельными

организмами – бактериями, которые вошли в состав других бактерий, но не были ими переварены (как это обычно бывает), а наладили с ними *симбиотические* (партнерские) взаимоотношения, приносящие пользу обеим сторонам. Неудивительно, что митохондриальный геном имеет много общего с альфа-пробактериями – микроорганизмами, приносящими пользу своему хозяину.

Данные научных исследований говорят о том, что вхождение одних бактерий в состав других произошло около двух миллиардов лет назад. Первоначально оба вида представляли собой полностью независимые организмы и обладали всеми генами, необходимыми для независимой жизни. Однако после симбиотического поглощения они начали бесконечные эксперименты как биохимического, так и генетического плана.

Путь проб и ошибок достиг кульминации в период умопомрачительного развития жизни длиной в 1,2 миллиона лет, но в итоге поглощенная бактерия стала специализироваться на выработке энергии (стала митохондрией), а оставшиеся части новообразованной и все еще примитивной эукариотической клетки приобрели специфические структуры и функции. Приобретение митохондрий, как полагают ученые, стало *решающим* моментом в истории жизни, как мы ее знаем. Если это так, то именно митохондриям мы обязаны богатством земной биосферы. Если бы не митохондрии, то жизнь никогда бы не вышла за рамки одноклеточного существования.

Несмотря на то что митохондрии и их «хозяева» когда-то были бактериями, возникшие в результате симбиоза эукариотические клетки характеризуются очень сильными, многообразными и интересными изменениями по сравнению со своим бактериальным прошлым. Во-первых, эукариотические клетки являются настоящими гигантами по сравнению с крошечными бактериями. Объем эукариотических клеток превышает объем бактерий как минимум в десять тысяч, а как максимум в сто тысяч раз.

Во-вторых, как мы уже отмечали, у эукариотической клетки есть ядро. Обычно клеточное ядро представляет собой сферу, окруженную двумя мембранами, состоящими из защитных белков и скрывающими за собой плотную массу ДНК. У бактерий же, наоборот, ядро отсутствует, а их ДНК довольно примитивна и лишена защиты.

Третье отличие заключается в размере геномов (общего набора генов) эукариотических клеток и бактерий. Бактерии обладают гораздо меньшим количеством генов, чем их эволюционировавшие потомки. Кроме того, эукариотические клетки имеют гораздо больше некодирующей ДНК (участков ДНК, которые не участвуют в системе кодирования мРНК, определяющей, какие будут синтезированы белки). Раньше ученые думали, что некодирующая ДНК является мусорной и не приносит пользы. Но новейшие исследования показывают, что

обширные участки некодирующей ДНК (или, по крайней мере, их часть) выполняют множество функций. Как бы то ни было, ДНК эукариотических клеток требует гораздо больше энергии, чем ДНК бактерий, для того чтобы копировать находящуюся в ней информацию и обеспечивать ее копирование.

Наконец, ДНК эукариотических клеток и ДНК бактерий существенно отличаются друг от друга в плане структуры. Хромосома бактерий имеет кольцевую замкнутую структуру. Будучи прикрепленной к клеточной стенке, она предпочитает свободно плавать в цитоплазме. Так как ДНК бактерий не покрыта защитной белковой оболочкой, она всегда готова к репликации (копированию). Гены бактерий объединяются в функциональные кластеры, каждый из которых нацелен на решение определенных задач. Помимо этого, в бактериях находятся *плазмиды* – небольшие молекулы ДНК, физически отдельные от геномных хромосом и способные автономно воспроизводить себя. Они представляют собой двухцепочные кольцевые молекулы. Крошечные кольца плазмид способны к независимому самовоспроизведению и могут сравнительно быстро передаваться от бактерии к бактерии. Напротив, у эукариотических клеток гены расположены на хромосомах случайным образом, более того, они часто разбиты на короткие участки, перемежаемые длинными участками некодирующей ДНК. Чтобы синтезировать какой-либо белок, обширные участки ДНК нужно прочитать много раз. Более того, к тому моменту, когда мРНК эукариотической клетки покидает ядро, она уже разрезана и избавлена от избыточного генетического материала – некодирующих участков. Процесс вырезания определенных участков мРНК называют сплайсингом. После этого кодирующие участки сшиваются вместе и формируют ген, кодирующий искомый белок. Сам по себе доступ к генам является довольно сложным, потому что хромосомы покрыты плотной оболочкой из *гистонов* – белков, о которых мы упоминали выше. Гистоны обеспечивают ДНК определенную степень защиты, но при этом затрудняют связь с ней. Если гены должны реплицироваться (то есть создавать копии самих себя) в целях деления клетки или осуществлять синтез белка, то структура гистонов должна изыскивать возможность для обеспечения доступа к ДНК. Это – работа другого типа белков, о которых мы также говорили выше, – факторов транскрипции.

Чтобы не зацикливаться на этой теме, просто скажу, что бактерии в ходе эволюции обрели поистине примитивную эффективность, тогда как большинство эукариотических клеток являются гигантскими и невероятно сложными живыми системами. Вся эта сложность требует огромного количества энергии.

Высоких расходов энергии требуют и другие аспекты жизнедеятельности эукариотической клетки. Сравним цитоскелет эукариотической клетки и оболочку бактерии, или прокариотической клетки. Несмотря на сходство функций (поддержание структуры клетки), они отличаются друг от друга

в той же степени, что и человеческий скелет – от экзоскелета (панциря черепахи или хитинового покрова насекомого).

Стенки бактериальных клеток варьируют по своей структуре и составу, но в целом представляют собой жесткую оболочку, позволяющую бактерии сохранять свою форму и предотвращающую ее распад при внезапных изменениях внешней среды. Напротив, эукариотические клетки обычно имеют гибкую оболочку, структурную стабильность которой придает внутренний клеточный каркас. Цитоскелет – очень динамичная и постоянно перестраивающаяся структура, которая требует больших энергозатрат. Это дает эукариотическим клеткам огромное преимущество, так как они могут менять форму и очень активно пользуются этой возможностью. Классическим примером этого являются макрофаги (вид белых кровяных клеток), поглощающие враждебные организму частицы, бактерии и остатки погибших клеток.

Практически каждый аспект жизнедеятельности эукариотической клетки – изменение формы, большие размеры, формирование ядра, синтез сложных структур ДНК, многоклеточность организма, из которого они состоят – требуют огромного количества энергии и зависят от митохондрий. Без митохондрий высшие животные вряд ли могли бы существовать, потому что при отсутствии митохондрий возможно только анаэробное дыхание (производство энергии в отсутствии кислорода), которое гораздо менее эффективно, чем используемое митохондриями аэробное дыхание. Митохондрии позволяют клетке производить в 15 раз больше энергии (синтезируя аденозинтрифосфат (АТФ) – универсальный источник энергии для всех биохимических процессов), чем она могла бы получить без «крошечных электростанций». Люди и другие высшие животные выживают и вообще существуют благодаря им.

Митохондрии – источники Силы

Итак, эволюция превратила митохондрии в мельчайшие генераторы энергии для живой клетки. Они являются органеллами, выполняющими функции внутриклеточной пищеварительной системы, вбирающей в себя питательные вещества, расщепляющей и превращающей их в энергию. Этот процесс называется *клеточным дыханием* (*респирацией*), и большая часть химических реакций, вовлеченных в него, происходит в митохондриях.

Митохондрии – очень маленькие органеллы, которые при этом оптимально организованы для выполнения своих сложных функций. Как уже было сказано, в каждой клетке находится от нескольких сотен до нескольких тысяч митохондрий. Точное количество зависит от потребностей клетки. Множество митохондрий обнаружены в сердце и скелетных мышцах, механическая работа которых требует мощного потока энергии, и в большинстве органов, таких как поджелудочная железа, осуществляющая биосинтез инсулина; печень, ответственная за

очищение организма, и, конечно, в головной мозг, чьи нейроны буквально обжираются энергией.

ДУХОВНЫЙ ПОВОРОТ?

Тот факт, что за миллиарды лет эволюции эукариотические клетки появились только единожды – случайное событие с точки зрения теории вероятности, – действительно заставляет думать, что их формирование направлялось высшей силой. Наука и духовность (а также некоторые религии) вполне могут сосуществовать. Эта идея излагается во многих академических и философских работах. Согласно теории конвергентной эволюции, если мы нажмем на кнопку и перезагрузим все вокруг, то через какое-то время (измеряемое миллиардами лет) жизнь вновь придет к тому, чем является сейчас. Дело в том, что, начав развитие заново, жизнь столкнулась бы все с теми же препятствиями, что и раньше, а так как естественный отбор предоставляет ограниченное количество идеальных решений конкретных проблем, с высокой степенью вероятности жизнь пошла бы проторенным путем. Эти рассуждения заставляют меня думать, не подчиняются ли биохимические процессы на других планетах закономерностям конвергентной эволюции?

Несмотря на то что мы коснулись темы, достойной другой книги, отметим вот что: аминокислоты (строительные блоки жизни) были найдены в составе метеоритов, более древних, чем наша Солнечная система. Пирролохинолинхинон (витамин B_{14}), естественное водорастворимое витаминоподобное вещество, о котором мы поговорим в главе 3, был обнаружен в межзвездной пыли. Все это свидетельствует о том, что семена жизни были занесены на Землю из глубин космоса. Мы действительно являемся детьми звезд.

Полагаю, что некоторым читателям психологически трудно принять эту информацию. С эгоцентрической точки зрения человечество уникально. Наше сознание отделяет нас от механического мира физики и химии и, возможно, даже от низших форм жизни. Но факт в том, что фундаментальные сходства между всеми формами жизни превосходят различия. Я пишу это с полным пониманием и признанием противоречий между эволюционной теорией естественного отбора и религией. И хотя я предпочел бы избежать обсуждения таких противоречий, невозможно вести дискуссию об эволюции, не учитывая противодействия самой идее эволюционного развития со стороны многих верующих. Но отрицание реальности эволюции перед лицом множества убедительных доказательств, собираемых на протяжении столетий, – очень слабая позиция. Такая позиция мешает восприятию удивительной и очень интересной истории.

Конечно, в ней есть много слепых пятен, а многие научные концепции спекулятивны, но этого не стоит стыдиться и тем более выплескивать ребенка вместе с водой. К тому же следует помнить, что научные данные

постоянно меняются: чем больше мы знаем, тем больше мы не знаем. И если наблюдение за природой противоречит той или иной теории – неважно, насколько она обоснована, популярна и привычна, – ее следует без церемоний отбросить и приложить все усилия для создания новой и более точной концепции. Именно это произошло с современным научным пониманием митохондрии: множество теорий было предложено, критически осмыслено, проверено, а затем принято в качестве допущения или отвергнуто. Так и должно быть, ибо научная база знаний постоянно претерпевает изменения.

Традиционным религиям важно развиваться, переходя к новой парадигме и включая в свои учения данные об эволюции как о процессе, направляемом высшей силой. Для твердолобых же ученых не менее важно признать, что, хотя мы иногда претендуем на всезнание, на самом деле нам мало что известно («Ничего ты не знаешь, Джон Сноу»). Следует со всем научным смирением помнить, что все наши знания о доступной Вселенной и реальности нашего мира (от фундаментальной химии до невероятно сложной квантовой физики) составляют не более 4 % от общего массива информации (по крайней мере, так утверждает Нил Деграсс Тайсон[2]). Другими словами, у нас нет информации о 96 % постижимого сейчас космоса и окружающей человечество реальности.

Уверенность в знании «всего и вся» напоминает архаичную веру в то, что Земля – плоская.

Является ли эта книга истиной в последней инстанции? Конечно, нет. Как и все теории, которые в свое время считались верными, но затем были признаны полностью или частично ложными. Я всего лишь передаю вам знания, соответствующие уровню современной науки, и с нетерпением ожидаю новых данных, которые либо подтвердят их истинность, либо направят нас по совершенно (или частично) иному пути.

Любая форма жизни, неспособная генерировать собственную энергию, обречена на гибель. Без энергии жизнь существовать не может. Дыхание снабжает кровь кислородом, который затем поступает практически в каждую из триллионов клеток нашего организма. Клетка направляет этот кислород в митохондрии, которые в ходе процесса клеточного (*аэробного*) дыхания используют его для превращения глюкозы, жирных кислот и (иногда) аминокислот в энергию. В это трудно поверить, но, постепенно эволюционируя, мы, жители Земли, стали наиболее могущественными генераторами энергии во всей Вселенной. В своей книге «Энергия, секс и самоубийство: митохондрии и смысл жизни»[3] Ник Лэйн приводит следующие данные: человеческие существа каждую секунду производят в 10 тыс. раз больше энергии (на грамм), нежели Солнце.

Здесь мы вновь сделаем небольшое художественное отступление и обратимся к фильму «Матрица». В этом фильме машины удовлетворяют свои потребности в движущей силе, собирая урожай с фабрик

человеческой энергии. С точки зрения Лэйна, это вполне возможно. Кстати, он указывает на тот факт, что некоторые бактерии, включая азотобактеров[4], превосходят Солнце в 50 млн раз. Отсюда следует вопрос: почему никто не взял азотобактеров и не создал источник чистой органической энергии? Наверняка эта идея, стоящая триллионы долларов, пришла в голову не только мне!

Основа структуры митохондрий

На большинстве иллюстраций митохондрия изображена в виде палочки, хотя она может принимать разнообразные формы. В действительности митохондрии очень гибкие и могут делиться, подобно клеткам, или объединяться, формируя сложные структуры.

Данные исследований говорят о том, что они постоянно находятся в движении, перемещаясь туда, где в них есть нужда. Передвижение митохондрий происходит вдоль микротрубочек, пронизывающих матрикс клетки (речь идет о цитоскелете, который придает клетке форму), при помощи моторных белков.

Метаболически активные клетки сердца, мышц и головного мозга обладают тысячами митохондрий. Яйцеклетка же (ооцит) содержит целую сотню тысяч митохондрий (!), тогда как в сперматозоидах их число обычно не превышает сотню. Красные же кровяные тельца и клетки кожи практически лишены этих генераторов энергии. На долю митохондрий приходится до 10 % массы человеческого тела. В целом их там порядка десяти миллионов миллиардов. Поговорка «сила в цифрах» представляется здесь вполне уместной.

Так как митохондрии в свое время были бактериями, их облик и размеры до сих пор напоминают вид и размеры бактерий. Однако, в отличие от бактерий, они отделены от остальной части внутреннего пространства клетки внешней мембраной (аналогом клеточной оболочки). Внутренняя же их мембрана напоминает мембрану бактерий, но образует многочисленные гребневидные складки – *кристы* (рис. 1.1).

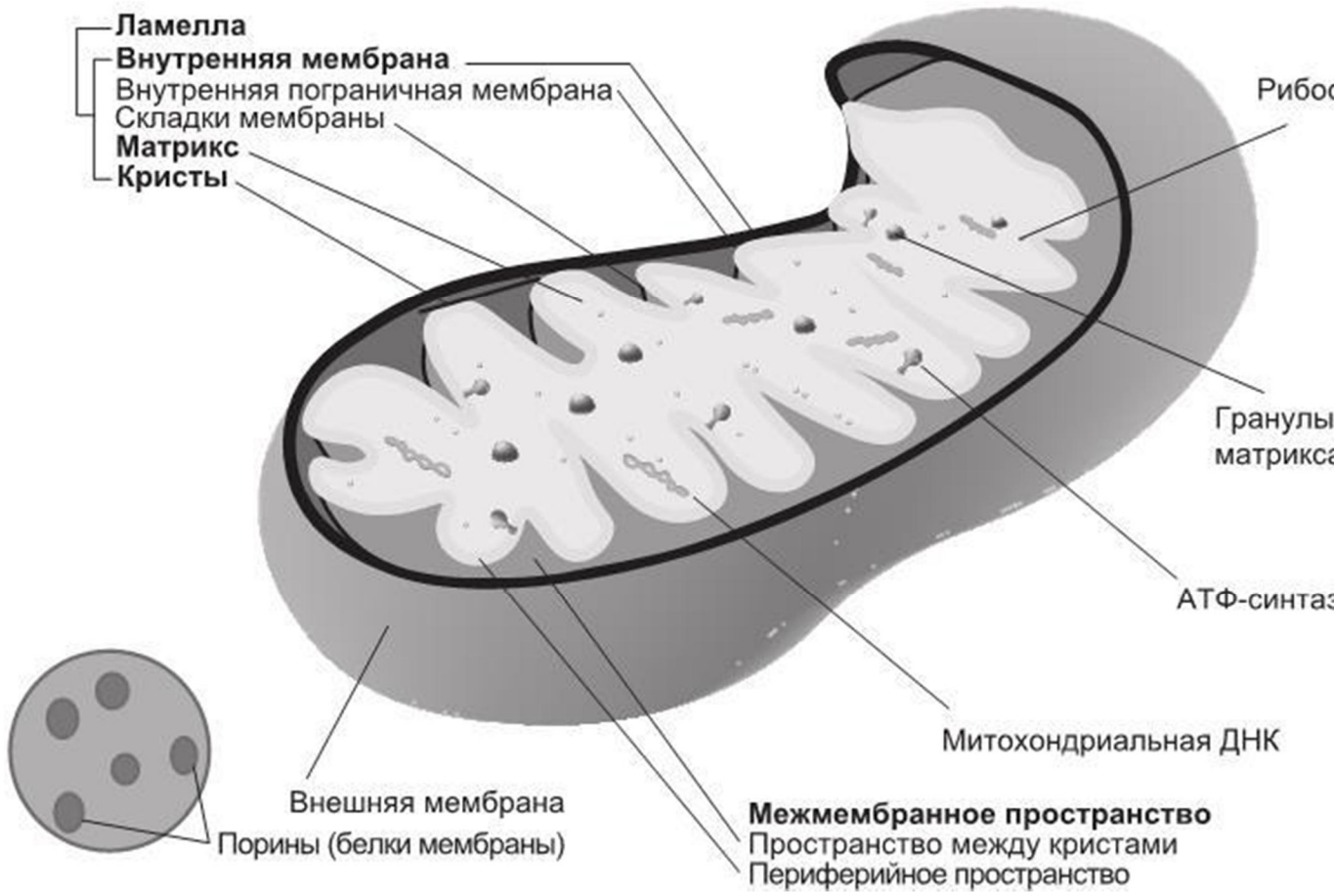

Рис. 1.1. Митохондрия с двумя мембранами – внутренней и внешней. Складки внутренней мембраны увеличивают общую площадь ее поверхности

Кристы придают внутренней мембране характерную измятую форму, что значительно увеличивает поверхность для протекания биохимических реакций и, соответственно, производства энергии. При этом энергия генерируется за счет движения электронов по дыхательной цепи переноса электронов (электрон-транспортной цепи). Электрон-транспортная цепь (ЭТЦ) и ферменты, отвечающие за производство энергии, локализованы на мембране (на ее внутренней стороне) и в самой митохондрии.

Внутреннее пространство митохондрии (матрикс) содержит ферменты цикла трикарбоновой кислоты (ЦТК), по-другому называемого циклом Кребса. Прохождение одного полного цикла трикарбоновой кислоты приводит к образованию трех молекул НАДН и одной молекулы $ФАДН_2$, которые снабжают топливом ЭТЦ. Две ферментные системы расположены в непосредственной близости друг к другу, и поэтому все процессы протекают без задержки.

Основы клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования

Каждый ребенок знает: чтобы жить – нужно дышать и есть. Однако возникает вопрос: *почему* это так? Почему (или как) обеспечение организма кислородом и питательными веществами наполняет нас живительной энергией? Клеточное дыхание – это самая важная из выполняемых митохондриями функций. Ферменты цикла Кребса и ЭТЦ используют молекулы, которые становятся доступными в ходе расщепления пищи, стыкуя их с кислородом (O_2), что приводит к высвобождению энергии. Важно отметить, что митохондрии – единственное место в клетке, где молекулы питательных веществ могут быть окислены для производства нужной для жизни энергии.

Несмотря на то что такое объяснение может удовлетворить большинство, мы должны подробней разобрать этот вопрос, потому что он напрямую выводит нас на тему здоровья и болезней, а ведь ради нее вы и пробираетесь сквозь дебри научного материала.

Давайте начнем с начальной фазы метаболизма глюкозы, которая называется *гликолизом* и происходит в гиалоплазме[5]. Именно здесь глюкоза благодаря серии химических реакций превращается в *пируват* (соль пировиноградной кислоты). Пируват транспортируется в митохондриальный матрикс, где еще одна цепочка реакций превращает его в ацетилкофермент *А*[6]. После этого начинается настоящая магия. Дело в том, что ацетилкофермент *А* дает старт циклу Кребса, в ходе которого происходит финальное высвобождение энергии из пищи, в результате чего синтезируются выдыхаемый нами углекислый газ (CO_2) и два типа молекул: НАДН и ФАДН$_2$. При этом расщепление находящихся в пище жирных кислот высвобождает ацетил-коэнзим А, который опять поступает в цикл Кребса.

Следующая фаза называется *окислительным фосфорилированием* и происходит во внутренней мембране митохондрии. При окислительном фосфорилировании происходит перенос несколькими белковыми комплексами электронов от НАДН и ФАДН$_2$ по ЭТЦ к соединениям-акцепторам в ходе окислительно-восстановительных реакций. В конце ЭТЦ электроны попадают на кислород и восстанавливают его до воды. Энергия, выделяющаяся при каждом этапе движения электронов по дыхательной электрон-транспортной цепи, используется для транспорта протонов (атомов водорода) через матрикс в межмембранное пространство. Это приводит к высокой концентрации протонов между мембранами и их низкой концентрации в матриксе. Разница между уровнями концентрации протонов называется протонным (электрохимическим) *градиентом* и является потенциальной энергией. Эта энергия высвобождается при возвращении протонов обратно в митохондриальный матрикс под влиянием электрохимического

градиента. Возвращение осуществляется через особые каналы, в которых происходит синтез молекулы аденозинтрифосфата (АТФ), представляющей собой универсальный источник энергии и использующейся всеми живыми клетками. Все это можно представить себе так: вода (протоны) перекачивается в резервуар (межмембранное пространство) и накапливается перед плотиной (внутренней мембраной), стремясь вернуться в матрикс. По мере того как вода течет сквозь плотину по специальным каналам, она приводит в движение турбины, в результате чего высвобождается гидроэлектрическая энергия (рис. 1.2).

Это очень эффективный процесс по извлечению скрытой в пище энергии для синтеза АТФ. Все подлинно жизненно важные действия (дыхание и поглощение пищи) осуществляются для того, чтобы обеспечить митохондрии материалом для производства энергии. Если занять депрессивно-редукционистскую позицию, то мы живем, чтобы давать работу нашим митохондриям.

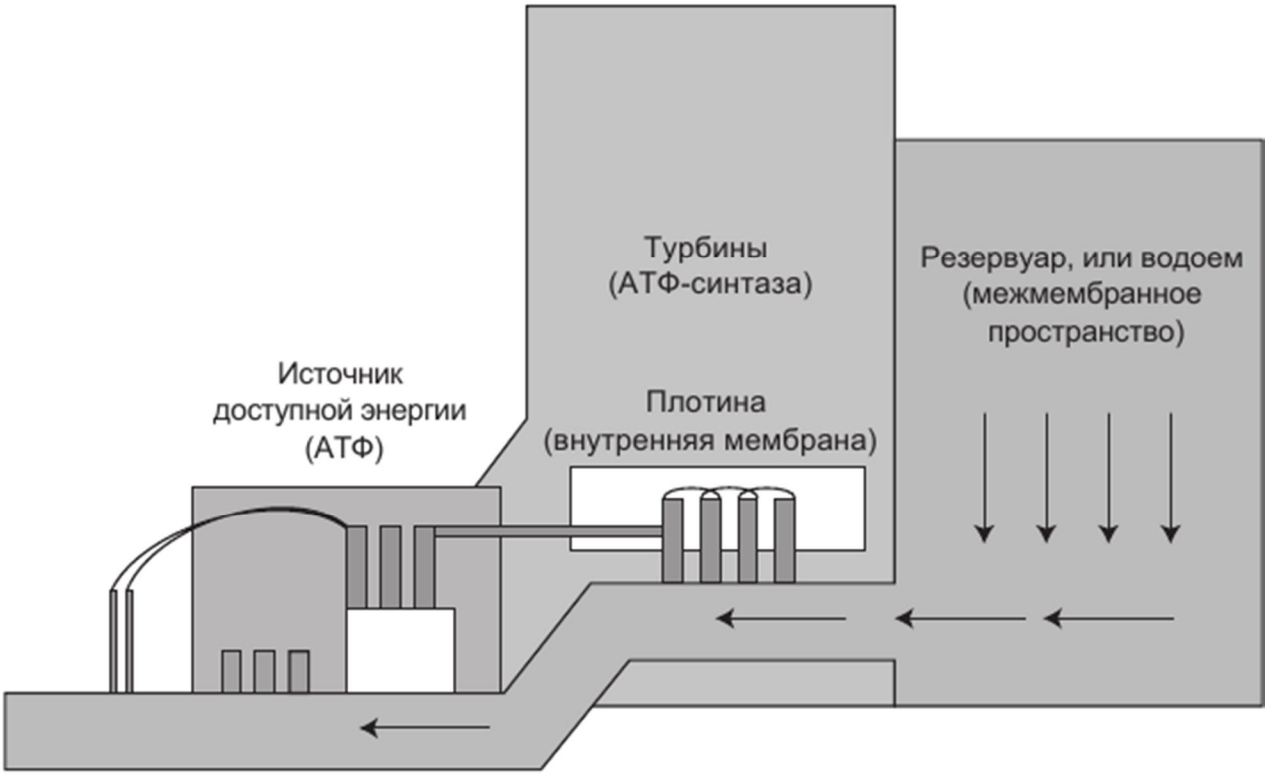

Рис. 1.2. Процесс производства энергии в митохондриях подчиняется тем же базовым принципам, что и работа гидроэлектростанции. По мере того как вода (протоны) перекачивается в резервуар (межмембранное пространство) и накапливается перед плотиной (внутренней мембраной), давление на нее становится все более сильным. Оно заставляет воду пробиваться сквозь находящиеся в плотине каналы, что приводит в действие генерирующие энергию турбины

Игра в «горячую картошку»: электрон-транспортная цепь (ЭТЦ)

В митохондриях находятся четыре мембраносвязанных комплекса: три из них – это *протонные насосы*. Каждый характеризуется чрезвычайно сложной структурой, встроенной во внутреннюю мембрану. На рис. 1.3 показаны компоненты ЭТЦ. Следуя за потоком электронов (е) вниз по ЭТЦ, можно увидеть, куда направляются протоны (Н). Комплекс I забирает электроны у молекул НАДН и передает их коферменту Q10 (CoQ10, обозначенному на рисунке как Q). CoQ10 также получает электроны от комплекса II. Затем CoQ10 передает электроны комплексу III, который, в свою очередь, передает их *цитохрому с*. Цитохром с передает электроны комплексу IV, который принимает их и два иона водорода (Н) и вступает в реакцию с кислородом, что приводит к образованию воды (H_2O).

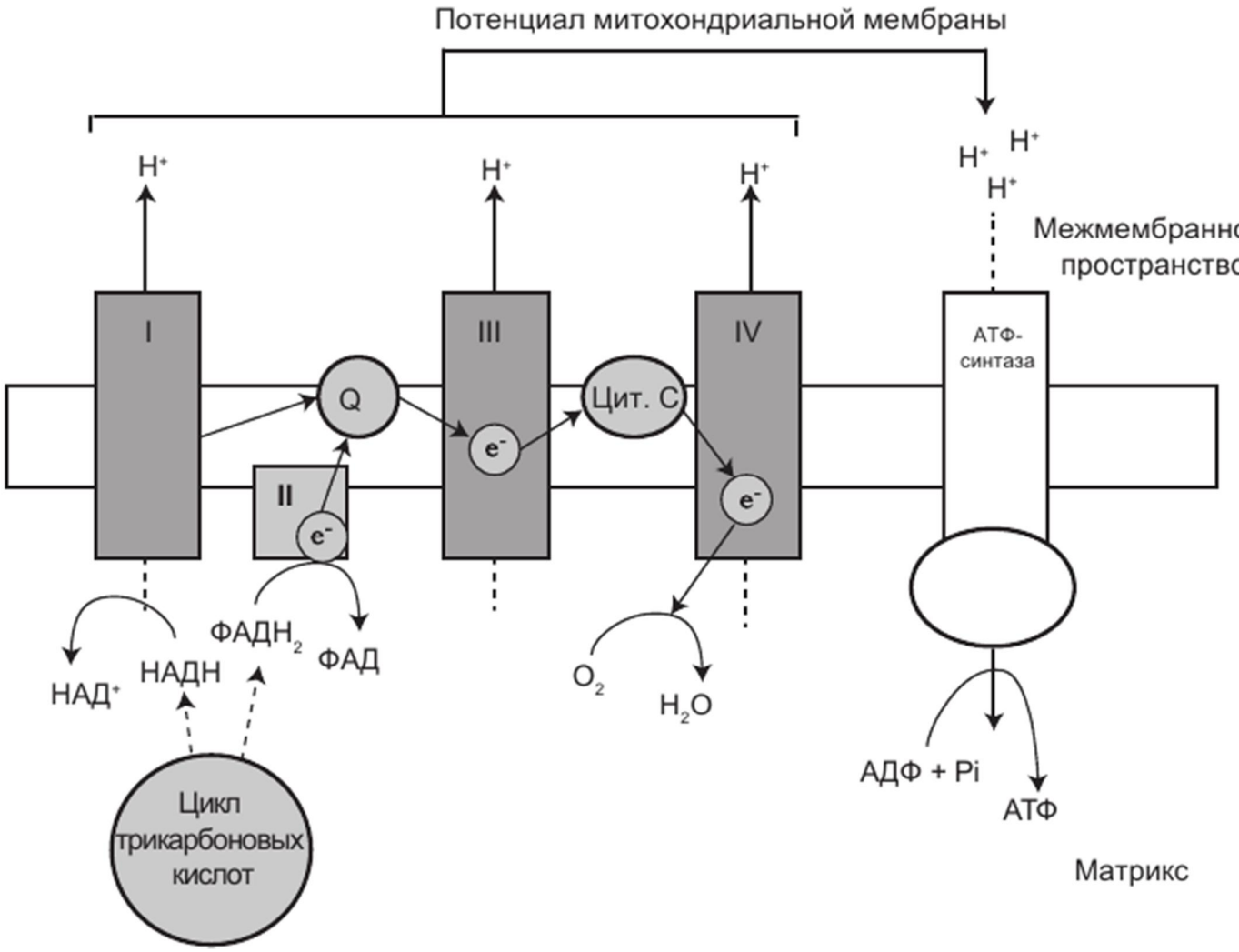

Рис. 1.3. Дыхательная электрон-транспортная цепь (ЭТЦ), включая АТФ-синтазу. Цикл Кребса (ЦТК) производит НАДН и $ФАДН_2$, которые включаются в ЭТЦ на этапе первого и второго комплексов соответственно. Оба комплекса передают электроны (е) коферменту

Q10, после чего электроны продолжают свой путь до тех пор, пока не вступают в реакцию с кислородом (O_2), для того чтобы синтезировать воду (H_2O). Протоны (H+) накачиваются комплексами I, III и IV, создавая градиент концентрации протонов, или протонный градиент. Затем протоны возвращаются с помощью АТФ-синтазы, и в результате синтезируется АТФ

Важно понимать, что передача электронов вниз по ЭТЦ не всегда является на сто процентов эффективной. Небольшая часть электронов сбивается с курса и вовлекается в молекулярную игру «горячая картошка», в результате чего происходит их утечка в матрикс. Такие электроны слишком рано вступают в реакцию с кислородом, что приводит к формированию *супероксида* – потенциально опасного свободного радикала. Свободные радикалы – это молекулы с высокой реакционной способностью. Они играют огромную роль в окислительном стрессе, приводящем к развитию множества болезней и даже старению как таковому (об этом я вкратце расскажу ниже).

ОТРАВЛЕНИЕ УГАРНЫМ ГАЗОМ (МОНООКСИДОМ УГЛЕРОДА)

При отравлении угарным газом этот токсин подменяет кислород в качестве конечного пункта следования электронов, спускающихся по ЭТЦ. Если это происходит, то клеточное дыхание останавливается, так как электроны не могут двигаться дальше. Если угарный газ не удалить из клетки, митохондрии умрут, что в свою очередь приведет к смерти клеток, а затем к гибели всего организма.

Тем, кто знаком с концепцией свободных радикалов, может быть интересно узнать, что электрон-транспортная цепь – это *основной участок* производства эндогенных свободных радикалов (то есть свободных радикалов, возникающих в самом организме, в отличие от внешних вредоносных факторов, таких как промышленные выбросы). Все это вскоре соберется в единый пазл. А пока давайте закончим обзор ЭТЦ и ее компонентов.

Комплекс I – первый шаг в ЭТЦ

Известный также как *НАДН-дегидрогеназа*, комплекс I представляет собой большую молекулу, состоящую из 46 белковых субъединиц. Он забирает два электрона у НАДН и передает их жирорастворимому коферменту убихинону (окисленному CoQ10, или просто Q). В рамках двухшагового процесса CoQ10 восстанавливается до убихинола (QH_2) и проталкивает 4 протона (H) через мембрану, создавая таким образом протонный градиент. Это – *основной участок* в ЭТЦ, откуда электроны ускользают, чтобы сформировать вредоносные супероксиды.

Комплекс II: второй шаг, или короткий путь к ЭТЦ

Этот уникальный комплекс, также называемый *сукцинатдегидрогеназой* (или сукцинат-убихинон-оксидорекдуктазой), прямо участвует как в цикле Кребса, так и в ЭТЦ. Он состоит всего из четырех белковых субъединиц и является единственным комплексом в ЭТЦ, который не выкачивает протоны. Его функция заключается в переносе дополнительных электронов от сукцината к CoQ10 (через ФАДН$_2$). Другие доноры электронов (такие как жирные кислоты) также вводятся в ЭТЦ через ФАДН$_2$.

Комплекс III: близнецы, жонглирующие электронами

Комплекс III, известный как *цитохром-bc1-комплекс*, является *димером*, то есть состоит из двух идентичных и сравнительно простых комплексов. Каждая часть димера включает в себя 11 белковых субъединиц, что в совокупности равняется 22.

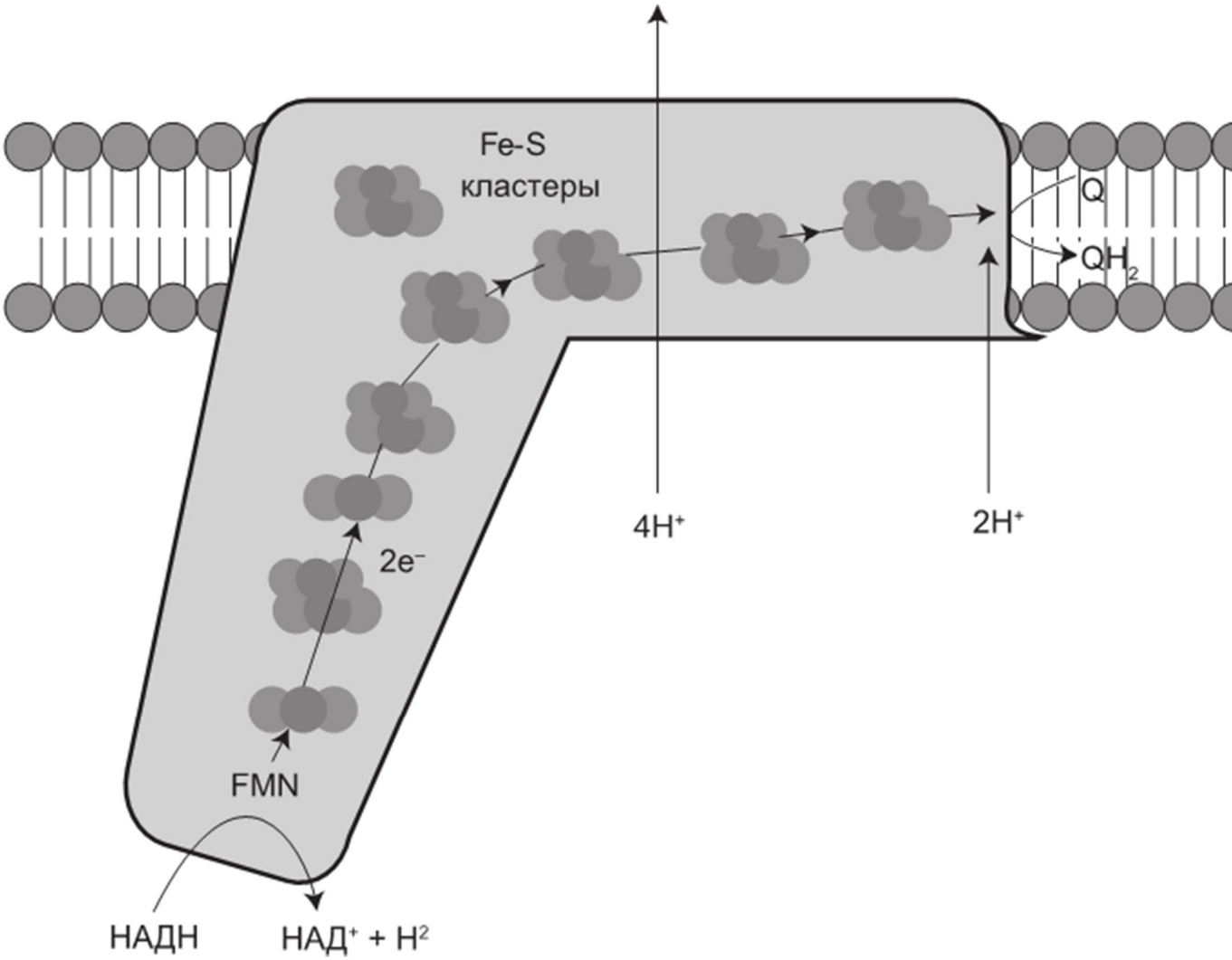

Рис. 1.4. Комплекс I принимает электроны от молекулы НАДН и передает их с помощью железосерных кластеров (Fe-S) коферменту Q10 (Q). В

результате четыре протона (H) выкачиваются из матрикса в межмембранное пространство

Именно здесь протекает цикл Q, многоступенчатый процесс, благодаря которому убихинол (кофермент Q восстановленный) трансформируется в убихинон (окисленный CoQ10). Сеть из четырех протонов выкачивается соответствующим насосом и вносит свой вклад в протонный градиент.

Это второй основной участок в ЭТЦ, где электроны могут выпасть из общей цепи и вместе с кислородом сформировать свободные радикалы в форме супероксида.

Комплекс IV: создатель воды

Комплекс IV, или *цитохром с-оксидаза*, состоит из 13 белковых субъединиц. Он обеспечивает отъем четырех электронов у четырех молекул цитохрома *с* (Cyt c) и передачу их молекулам кислорода (O_2), что приводит к синтезу двух молекул воды. В результате два протона выкачиваются через мембрану, участвуя в создании протонного градиента.

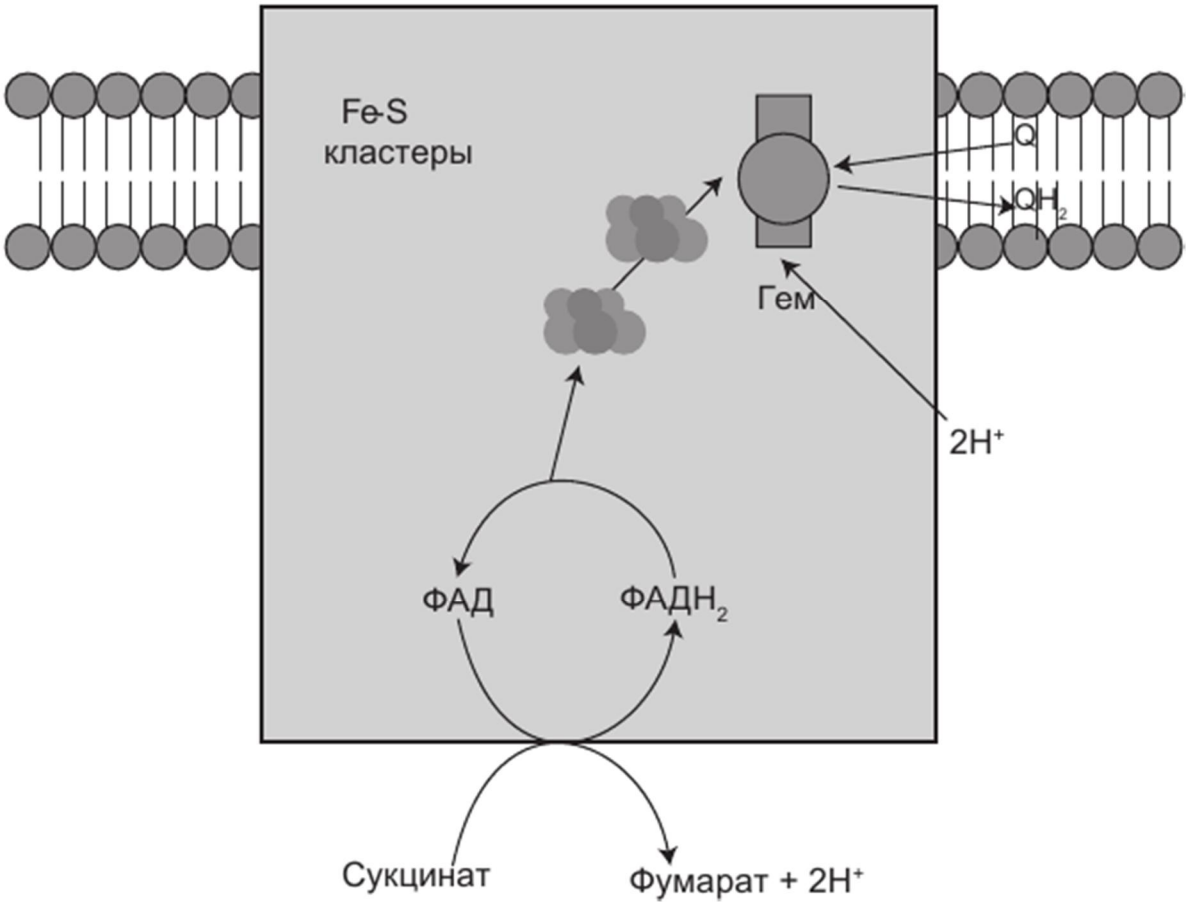

Рис. 1.5. Комплекс II также является частью цикла Кребса, в котором синтезируется ФАДН$_2$. Затем электроны ФАДН$_2$ с помощью железосерных кластеров (Fe-S) передаются коферменту Q10 (Q). Это – единственный комплекс, который не выкачивает протоны

О ТОМ, КАК ВЕРБЛЮДЫ ОБХОДЯТСЯ БЕЗ ВОДЫ В ПУСТЫНЕ

Настало время развеять миф о верблюдах, которые якобы носят запасы воды в своих горбах. На самом деле их горбы являются залежами жира, который не только служит источником большого количества энергии, но и, расщепляясь в ходе окислительного фосфорилирования, превращается в воду под воздействием комплекса IV (приблизительно 1 грамм или миллилитр воды на каждый грамм сжигаемого жира). Отчасти поэтому (есть у них и другие адаптационные механизмы) верблюды могут столь долгое время обходиться без воды.

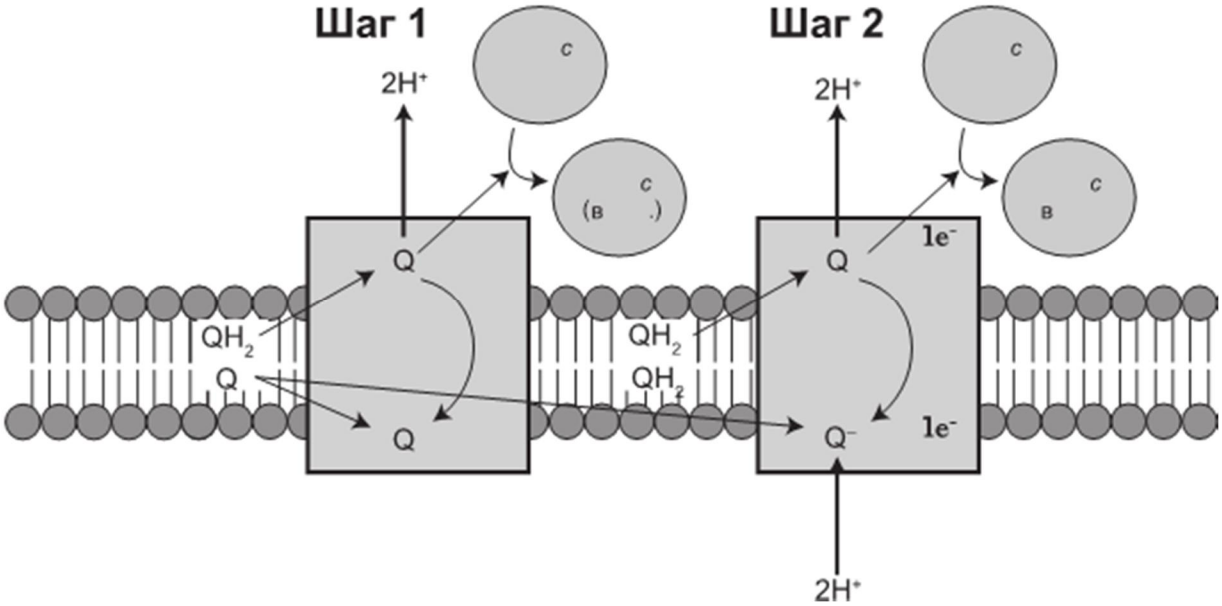

Рис. 1.6. Комплекс III принимает электроны восстановленного кофермента Q_{10} (QH_2) в ходе многоступенчатого процесса под названием Q-цикл. Электроны перемещаются к цитохрому с (Cyt c), после чего четыре протона (H) выкачиваются в межмембранное пространство

ОТРАВЛЕНИЕ ЦИАНИДОМ И СУИЦИД

Цианистый калий – широко известный яд (он использовался при массовом самоубийстве в Джонстауне, Гайана, а также часто выдается военным на случай неизбежного пленения), который убивает за счет остановки ЭТЦ. Цианид-ионы блокируют комплекс IV

(цитохромоксидазу), связываясь с железом, входящим в состав данного фермента, чем препятствуют переносу электронов между цитохром сцитохром с-оксидазой и кислородом и прерывают этот жизненно важный процесс. Сегодня наиболее эффективным противоядием против цианистого калия является гидроксокобаламин (форма витамина B_{12}), который вступает в реакцию с цианидом и образует цианилкобаламин (форма витамина B_{12}, присутствующая в большинстве питательных веществ и легко выводимая из организма почками).

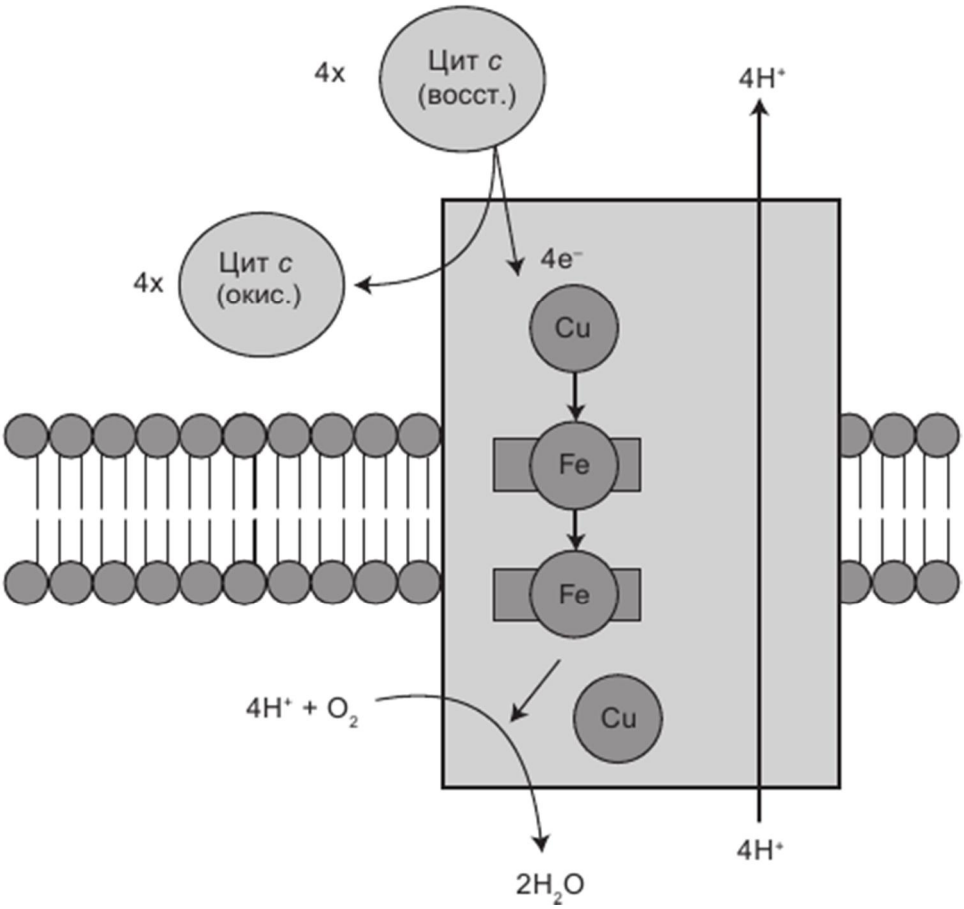

Рис. 1.7. Комплекс IV принимает электроны от цитохрома *c* (Cyt c), выкачивает четыре протона в межмембранное пространство и передает электроны конечному получателю, кислороду (O_2), в целях синтеза безопасной субстанции – воды (H_2O)

Суперкомплексы: оптимизация скорости потока электронов

То, что я рассказал, относится к школьному и вузовскому курсам биологии. В дополнении к четырем комплексам есть еще и АТФ-синтаза (которую некоторые ученые относят к комплексу V). В целом ЭТЦ митохондрий состоит из пяти белковых комплексов, функция которых заключается в синтезе АТФ. Современные биологические исследования выявили несовершенство стандартной теории о свободно плавающих во

внутренней мембране митохондрий дискретных ферментах. Научные данные свидетельствуют о том, что митохондриальные ферменты ЭТЦ собраны в более крупные супрамолекулярные структуры, называемые «цельными суперкомплексами». Наличие этих структур резко повышает качество переноса электронов, так как расстояние, которое электрон должен преодолеть между комплексами, сокращается до нескольких нанометров.

Чтобы еще больше запутать ситуацию, отметим, что в научном мире обсуждается не только существование суперкомплексов, но и их возможное разнообразие. Примером является суперкомплекс *респирасома*, в который входят комплексы I, III и IV. Есть суперкомплексы, в которые входят только комплексы I и III или комплексы III и IV. Такие сочетания комплексов обусловливают доступность пула CoQ10 и цитохрома *c* для этих суперкомплексов.

Есть доказательства того, что некоторые расстройства здоровья связаны с диссоциацией компонентов этих суперкомплексов. Я намеренно не буду указывать на конкретные заболевания, потому что вопрос еще недостаточно изучен, и упоминаю о данных исследованиях, чтобы показать: наши знания в этой области постоянно эволюционируют и расширяются.

АТФ-синтаза: соединение ЭТЦ и окислительного фосфорилирования

АТФ-синтаза (*аденозинтрифосфатаза*, или *комплекс V*) – важный фермент, являющийся финальной ступенью в длинной цепи событий, кульминацией которых становится синтез АТФ.

Именно этот фермент соединяет протонный градиент (возникающий в результате функционирования ЭТЦ и восстановления кислорода до воды) с *фосфорилированием* – процессом добавления фосфатов к аденозиндифосфату (АДФ), который превращается в аденозинтрифосфат (АТФ). Все это называется *окислительным фосфорилированием*.

АТФ-синтаза, будучи крупным ферментом, представляет собой мельчайшую из известных нам машин. В интернете можно найти несколько удачных анимированных иллюстраций ее работы, и я советую вам не пожалеть времени и посмотреть их. Фактически АТФ-синтаза – это роторный двигатель, состоящий из множества крошечных белковых деталей. АТФ-синтаза состоит из двух основных компонентов – главного вала, который пронизывает мембрану насквозь, и прикрепленной к нему вращающейся головки, которая в электронный микроскоп напоминает шляпку гриба. Давление протонов, скопившихся снаружи от мембраны, проталкивает их через вал и вращает головку; три протона, проходящие

через вал, проворачивают головку примерно на 120 градусов, так что она совершает полный оборот за три щелчка. На головке находятся три участка связывания, и именно на них происходит сборка АТФ. С каждым поворотом головки образующееся напряжение создает или разрывает химические связи. Первый участок связывает АДФ; при следующем повороте головки к АДФ присоединяется фосфат и образуется АТФ; третий поворот высвобождает АТФ. У людей для каждого полного оборота головки нужны девять протонов, при этом образуются три молекулы АТФ.

Использование протонных насосов для хранения потенциальной энергии в форме электрохимического градиента, а затем укрощение этой энергии по мере того, как она проходит сквозь мембрану, чтобы создать химическую энергию, может выглядеть довольно странным механизмом. Однако он присущ всем формам земной жизни.

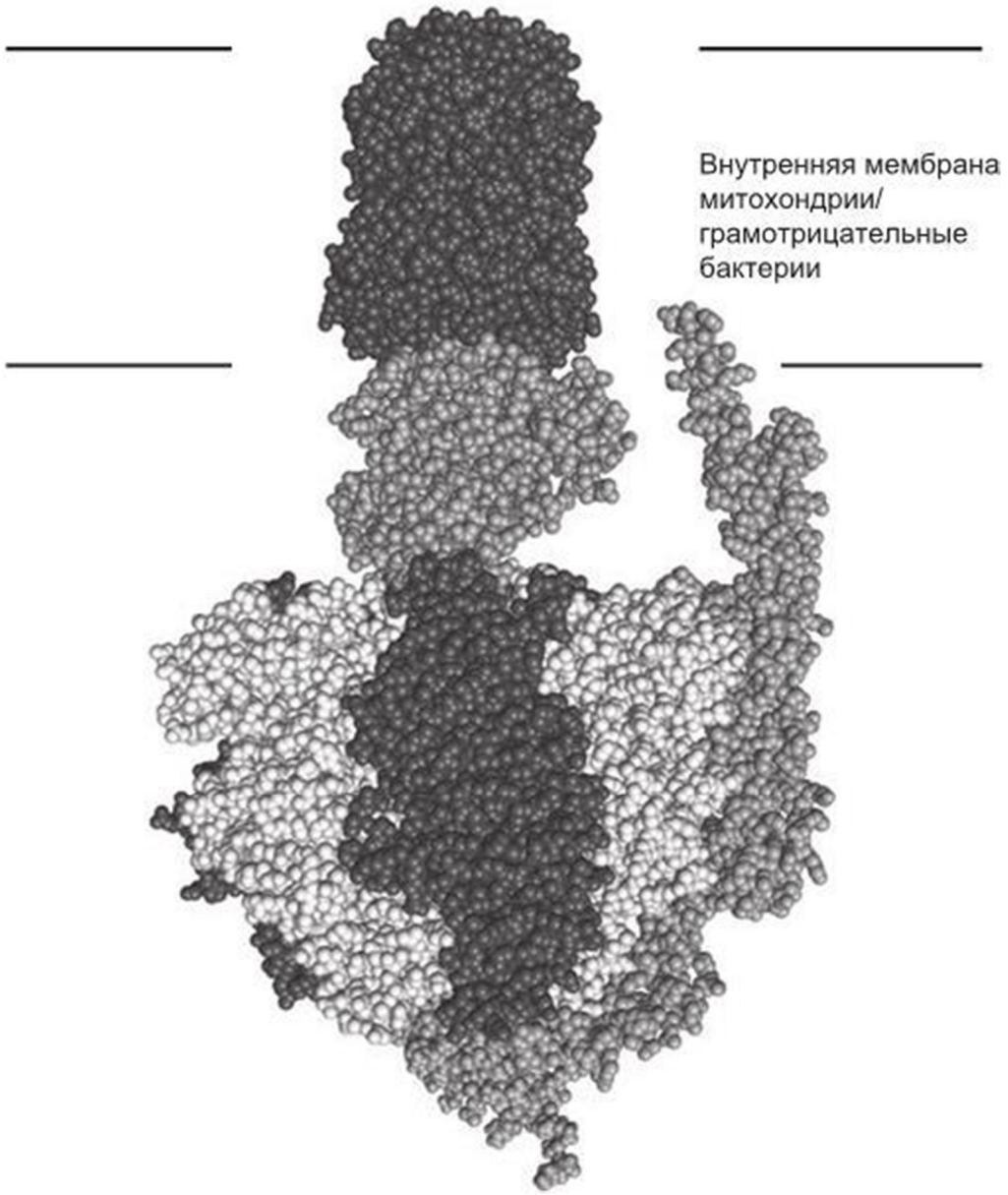

Рис. 1.8. Молекулярное изображение АТФ-синтазы, демонстрирующее ее направленность и сложность

Аналогично происходит и фотосинтез растений, хотя в этом случае солнечная энергия используется для выкачивания протонов через мембрану *хлоропласта*, который представляет собой результат растительной эволюции митохондрий. Бактерии, являясь прародительницами митохондрий, функционируют в этом же ключе. Они создают протонный градиент за счет разницы в концентрациях растворенного вещества по обе стороны мембраны и разницы зарядов и свободно удерживаются с помощью их клеточной стенки. Но, в отличие от людей и млекопитающих, в растительном мире конечным «приемником» электронов, движущихся по ЭТЦ, могут быть самые разные молекулы, а не только кислород. Как бы то ни было, извлекаемая с помощью ЭТЦ энергия используется для выкачивания протонов через мембрану. Этот механизм является столь универсальным, что может считаться отличительным признаком жизни на Земле.

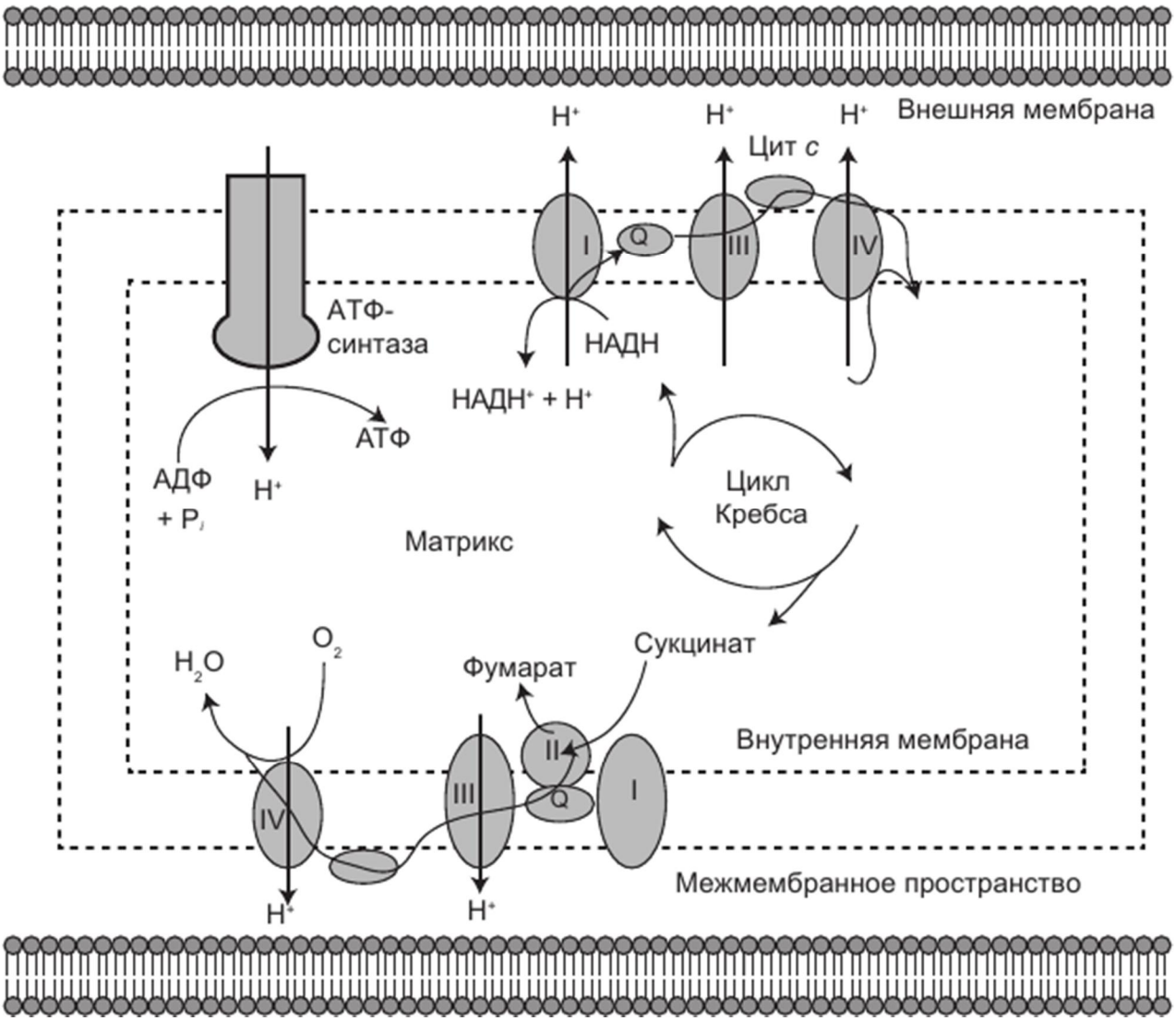

Рис. 1.9. Иллюстрация механизма генерации энергии с помощью окислительного фосфорилирования посредством комплекса I (верхняя половина рисунка) и комплекса II (нижняя половина рисунка)

Митохондриальная ДНК: любопытный реликт древности

После поглощения бактерии, впоследствии ставшей митохондрией, бактерией-хозяином она некоторое время жила на правах паразита. Организм хозяина давал ей практически все, что нужно для выживания, и поэтому она обленилась. Ей не было нужды содержать громоздкую и бесполезную ДНК. В самом деле, зачем кодировать белки, если это с успехом делает хозяйская ДНК? Природа также задалась этим вопросом и со свойственной ей безжалостной эффективностью сделала так, что паразитическая бактерия начала терять лишние гены.

И все бы ничего, только при утрате наиболее важных генов клетка неизбежно умирает. Лэйн в своей книге приводит следующий пример: наши предки-приматы однажды (миллионы лет назад) лишились гена, синтезирующего витамин С. К счастью, их диета была богата фруктами с повышенным содержанием этого витамина. Поэтому потеря данного гена не вызвала катастрофических последствий: древние человекообразные выживали и даже процветали. Но откуда мы знаем, что они в свое время обладали геном витамина С, если его нет у современных людей? Бóльшая часть его находится в мусорной ДНК, и этот рудимент идентичен функционирующему гену рецептора витамина С у других видов.

Утрата бесполезных генов – весьма распространенное явление. Бактерии могут потерять их в течение нескольких часов или дней. Как это помогает выживанию? Деление клеток, обеспечивающее репродукцию бактерий, требует очень большого количества энергии, тогда как бактерии в сравнении с эукариотами производят очень мало энергии. Чем меньше размер бактериальной ДНК, тем меньше энергии требуется для ее копирования для дочерних клеток. Эффективность сброса генетического балласта проявляется в малом количестве мусорного ДНК на главной хромосоме бактерий.

Вы можете возразить, что утрата генов – это *неэффективный* механизм, потому что сброшенные гены могут быть вновь востребованы. Тем не менее отказ от генов бактериями не является столь безрассудным, как это может показаться. Дело в том, что бактерии могут вновь приобрести нужные им (равно как и другие) гены в рамках процесса, называемого *горизонтальным переносом генов*. Бактерии способны подбирать ДНК в окружающей их среде (забирая генетический материал у мертвых клеток или других бактерий) с помощью *бактериальной конъюгации*, которая не сильно отличается от акта совокупления между людьми в плане передачи ДНК. (Ну ладно, возможно, различия здесь существенны, но главное здесь то, что бактерии могут приобретать новые гены и успешно пользуются этой способностью.) Феномен горизонтального переноса генов, позволяющего бактериям получать новый генетический материал, говорит о том, что введение в пищевую цепь генетически модифицированных растений и животных может привести к непредсказуемым последствиям и требует гораздо более углубленных исследований, нежели проведены до сих пор. Бактерии в наших кишечниках или в кишечниках наших домашних животных способны вобрать в себя модифицированные гены. Если это произойдет, то в царствах животных и растений может начаться необратимый хаос (а ведь существует бесконечное число иных возможностей утечки модифицированных генов в мир живой природы).

Процесс потери и приобретения генов сохраняет общую генетическую базу бактерий в состоянии постоянного изменения, что является благоприятным для выживания, так как предупреждает потерю той или

иной колонией всех «избыточных» генов в конкретный момент времени. Какая-то часть входящих в данное сообщество бактерий, как правило, сохраняет эти гены в полностью функциональном состоянии, и, если в них вновь возникает нужда, передает реабилитированный генетический материал остальным членам сообщества посредством механизма горизонтального переноса. Развитая способность бактерий делиться друг с другом генами объясняет такие явления, как очень быстрое распространение резистентности к антибиотикам в рамках больших бактериальных сообществ. Именно поэтому регулирующие организации требуют от компаний-изготовителей пищевых добавок с содержанием пробиотиков доказательств того, что соответствующие пробиотические штаммы не обладают сопротивляемостью к антибиотикам (в противном случае генетическая защита от лекарств может быть передана потенциально патогенным бактериям в кишечнике).

Процесс переноса хромосомных генов при конъюгации гораздо быстрее протекает при участии содержащихся в хромосоме крошечных колец – *плазмид* (я упоминал о них выше), однако бактерии могут передавать гены, являющиеся частью ее основных хромосом, просто это происходит медленнее. Любой ген, который не используется регулярно или в котором сейчас отсутствует потребность, будет отвергнут во имя более быстрой и эффективной репликации.

Будучи потомками бактерий, митохондрии потеряли бóльшую часть своих генов. Но если бы они были всего лишь паразитами, живущими на всем готовом, то почему у них сохранились какие-то гены? Это хороший вопрос, особенно если учесть, что каждая клетка включает в себя от нескольких сотен до нескольких тысяч митохондрий, а каждая из митохондрий скрывает от пяти до десяти копий ДНК. Лэйн глубоко погружается в проблему. Содержащийся в клетке объем митохондриальной ДНК является серьезной проблемой при клеточном делении или при *делении* самих *митохондрий* (*митохондриальном биогенезисе*), так как все эти гены должны быть скопированы. Кроме того, каждая митохондрия должна поддерживать свой собственный аппарат генетической трансляции и синтезирующих белки рибосом. Для наследников бактерий (мы помним, что кредо первых микроорганизмов – максимальная экономия энергии) такой набор функций является, на первый взгляд, чрезмерным.

Помимо этого, наличие в одной клетке митохондрий с разными геномами потенциально влечет за собой катастрофические последствия (это происходит, если, например, митохондрии из отцовского сперматозоида умудряются выжить и сосуществуют с митохондриями из материнской яйцеклетки, что, как правило, приводит к прерыванию энергии). Этого можно было бы избежать, если бы все митохондриальные гены были переданы в ядро и удерживались там.

Другая проблема заключается в том, что открытый и беззащитный генетический материал митохондрий находится в непосредственной

близости к ЭТЦ, в которой формируются и из которой исходят разрушительные свободные радикалы. Они могут повредить мДНК и вызвать мутации, потенциально способные привести к гибели митохондрии (что, в свою очередь, означает повышенную опасность возникновения разных заболеваний, включая рак, о чем мы поговорим позже).

Почему же все митохондриальные гены не переместились в ядро? Факт, что они до сих пор находятся в митохондриях (несмотря на два миллиарда лет эволюции и множество разумных причин, по которым им *следовало бы* туда перейти), говорит о том, что на это обязательно должна быть причина, причем она должна быть фантастически убедительной.

Суть в необходимости контроля процесса окислительного фосфорилирования. Его скорость в значительной степени обусловлена энергетическими потребностями клетки, зачастую меняющимися каждую минуту (в зависимости от того, бодрствуем мы или спим, занимаемся физическими упражнениями или сидим за столом, боремся с болезнью или пышем здоровьем и т. д.). Эти быстро изменяющиеся сценарии требуют от митохондрий адаптировать производство энергии к потребностям клетки, а каждая клетка требует к себе особого подхода (у клеток головного мозга, мышц, кишечника, печени и т. д. – разные уровни потребления энергии).

Для того чтобы эффективно реагировать на эти быстрые изменения, митохондриям приходится поддерживать определенный уровень постоянного контроля ситуации, а значит, сохранять в мДНК соответствующие гены. Реакции, которые происходят в рамках ЭТЦ во внутренней митохондриальной мембране, должны жестко регулироваться на уровне каждой митохондрии. Но это было бы невозможно, равно как и клетка не смогла бы быстро реагировать на резкие изменения во внешней среде, если бы весь процесс не контролировался бы дистанционно генами, расположенными в удалении от клеточного ядра.

Вроде бы пока наши рассуждения осмыслены, не так ли? Давайте теперь обсудим тему спроса и предложения перед тем, как я предложу вам глубже погрузиться в вопрос о том, почему митохондрии сохранили некоторые гены. Не забывайте, что целостный процесс выработки энергии от работы индивидуальных комплексов до производства АТФ АТФ-синтазой похож на последовательность переключения передач в автомобиле, при которой каждая предыдущая передача контролирует скорость движения при следующей. Если потребность клетки в энергии является сильной, то электроны быстро переносятся по ЭТЦ, протоны оперативно выкачиваются через мембрану, протонный градиент резко повышается (резервуар наполняется). Чем выше он, тем сильнее давление, приводящее к производству АТФ АТФ-синтазой.

Однако, если потребность в АТФ практически равна нулю, окислительное фосфорилирование все равно будет продолжаться до того, как в АТФ будут превращены все АДФ и все фосфаты. Так как клетка больше не использует АТФ (которая при сжигании обратно расщепляется на АДФ и фосфаты), АТФ-синтаза прекращает работу из-за дефицита сырья. Если это происходит, то протоны уже не могут пройти сквозь нее, и протонный резервуар наполняется чрезмерно высоко. Когда протонный градиент является слишком высоким, небольшое количество энергии, выделяемое при переносе электронов по ЭТЦ, оказывается недостаточным для выкачивания протонов из матрикса в межмембранное пространство. Недостаточная работа протонного насоса приводит сначала к замедлению, а потом и к остановке переноса электронов по ЭТЦ. Однако не беспокойтесь, механизм вновь начинает работать, когда потребность клетки в энергии повышается и клетка начинает использовать АТФ (в результате чего АТФ-синтаза получает больше АДФ и фосфатов). Все это указывает на важность физических упражнений, при которых клетка активно использует АТФ (мы еще поговорим об этом).

Клетка может испытывать дефицит в кислороде, например при остром нарушении мозгового кровообращения. В этом случае на завершающем этапе ЭТЦ отсутствует «приемник» электронов, и в результате они попадают, так сказать, в «пробку», после чего окислительное фосфорилирование останавливается. В каждой из такого рода ситуаций формирование «пробки» из электронов означает, что они могут ускользнуть и стать причиной появления свободных радикалов.

Рассмотрев тему «спроса и предложения», мы должны вновь обратиться к компонентам ЭТЦ. Каждый из них может быть либо восстановлен (приобрести один электрон или несколько электронов), либо окислен (потерять один или несколько электронов), но не может одновременно и восстанавливаться, и окисляться. В митохондриях эукариот процесс переноса электронов начинается с окисления НАДН и восстановления убихинона (кофермента Q) комплексом I. Далее комплекс II окисляет сукцинат до фумарата и восстанавливает убихинон Q. Комплекс III переносит электроны от восстановленного убихинона к цитохрому *c*. В конце ЭТЦ комплекс IV, как мы помним, катализирует перенос электронов с цитохрома *c* на кислород. ЭТЦ остановится, если соответствующий комплекс не передаст электрон следующему «звену». Точно так же процесс переноса электронов остановится, если, например, комплекс I не получит электрон от НАДН для его последующей передачи, и т. д.

Окислительно-восстановительные реакции (ОВР) сегодня все более активно изучаются с медицинской точки зрения. В каждой митохондрии находятся тысячи ЭТЦ (примерно десять тысяч на одну митохондрию!), а окислительное фосфорилирование может быть наиболее эффективным в том случае, когда соотношение между восстановленными и окисленными переносчиками электронов составляет примерно 50: 50.

Утрата этого баланса не только замедляет окислительное фосфорилирование и производство энергии, но также может привнести хаос в жизнедеятельность митохондрий. Эта опасность связана с тем, что переносчики электронов в ЭТЦ характеризуются реактивностью. Если поток электронов в ЭТЦ течет в нормальном режиме, то каждый опорный пункт в большинстве случаев успешно передает электроны другому такому пункту, который желает их чуть сильнее, чем предыдущий обладатель. Однако, так как переносчики электронов не могут одновременно восстанавливаться и окисляться, если следующий по цепи переносчик уже имеет лишний электрон и еще не успел от него освободиться, то в ЭТЦ возникает затор. Создание затора и выпадение электрона из общего движения подобно ситуации, когда один поезд еще не покинул станцию вовремя, и следующий за ним состав не может попасть туда. Наиболее вероятный вариант в таком случае – транспортная пробка. В результате возникает вероятность преждевременного перехода блокированного электрона на кислород. Когда кислород получает электрон от любого носителя, кроме комплекса IV (последний комплекс в ЭТЦ), то формируется известный нам токсичный свободный радикал – супероксид. Это необязательно ведет к отрицательным последствиям (как я покажу ниже), но сейчас давайте условимся, что супероксид, как правило, приносит вред всем видам биологических молекул. Продолжая аналогию с пробкой из поездов, представим, что приближающийся локомотив не получил сигнал о том, что другой состав застрял на станции, а машинист не успел ударить по тормозам. В этом случае поезда сталкиваются и их вагоны сходят с рельсов, причиняя окружающей среде всевозможный ущерб.

Поддержание динамического равновесия восстановительно-окислительных реакций не только обеспечивает быстрое и эффективное движение электронов по ЭТЦ, но и снижает риск формирования свободных радикалов в форме супероксидов. Сохранение этого баланса также зависит от количественного соотношения между собой разных категорий транспортеров электронов (включая промежуточные переносчики). Например, если в митохондрии присутствует переизбыток комплексов I, принимающих электроны от НАДН, но нет соответствующего им количества коферментов Q, многие из несчастных обладателей электронов, не имея возможности их передать, просто потеряют своих подопечных, после чего бедняг захватит хищный кислород. Конечно, как и во всех других случаях, связанных с живыми организмами, соотношение переносчиков ЭТЦ постоянно изменяется (какое-то их количество изнашивается, заменяется и т. д.).

Экстремальный сигнал: плюс свободных радикалов

Что ж, теперь, после того как мы прошли по обходным дорогам научных рассуждений, у нас есть возможность сделать важный шаг к ответу на вопрос: зачем митохондриям вообще какие-либо гены? Давайте представим гипотетическую клетку, в которой находится тысяча митохондрий, каждая из которых включает в себя по десять тысяч ЭТЦ. Предположим, одна из этих митохондрий лишена достаточного количества комплексов IV – последних передатчиков электронов в электротранспортной цепи. Это значит, что в митохондрии процесс окислительного фосфорилирования останавливается, а в ЭТЦ возникает затор электронов. В результате электроны сбиваются с пути и формируют супероксиды, а сама митохондрия подвергается опасности необратимого разрушения. Логичным выходом из такого положения был бы синтез недостающих комплексов IV. Но как митохондрия сигнализирует о том, что ей требуется больше комплексов IV? В качестве такого сигнала выступают сами свободные радикалы. Несмотря на всю их вредоносность, именно они способны контролировать деятельность чувствительных к окислительно-восстановительным реакциям факторов транскрипции, которые активируются в ответ на окисление свободными радикалами. В свою очередь, эти факторы транскрипции вносят коррективы в генную активность, направленную на производство новых комплексов IV.

Некоторые из читателей могут спросить: откуда клетка знает, что активность свободных радикалов – это сигнал, указывающий на дефицит комплексов IV? В конце концов, низкая потребность в энергии или недостаток кислорода тоже могут стать причиной появления свободных радикалов! А ведь в обоих случаях синтез дополнительных комплексов IV не позволит исправить ситуацию. Дело в том, что клетка рассматривает сообщение от свободных радикалов в контексте общего положения вещей, так же как мы, люди, воспринимаем любое высказывание в ходе беседы, сопоставляя его с другими единицами информации. В нашем случае базовой единицей контекста является уровень концентрации АТФ в клетке. Недостаток комплексов IV в митохондриях приводит к падению уровня АТФ (работа ЕТЦ прекращается вместе с остановкой переноса электронов). Отсюда следует, что резкое увеличение количества свободных радикалов побуждает транскрипционные факторы активировать гены, синтезирующие комплексы IV, в том случае, если оно сочетается с падением уровня АТФ. И наоборот, если клетка фиксирует высокий уровень АТФ, сопровождаемый взрывным увеличением числа свободных радикалов, значит, требуется понижение протонного градиента (и, возможно, более активного синтеза разобщающих белков, о которых мы поговорим далее).

Представим на мгновение, что все гены находятся в ядре. После сигнала о «наступлении» свободных радикалов ядро посылает приказ об ускорении производства комплексов IV. Затем оно метит новорожденные белки с помощью других белков для того, чтобы они могли найти путь

обратно в митохондрию. Однако все, чем могут помочь метки, – направить комплексы IV к митохондриям без знания о том, какие именно из потенциальных пунктов назначения нуждаются в них. Это похоже на ситуацию, при которой вы посылаете письмо другу в другой город без указания адреса. Вряд ли такое письмо дойдет до вашего друга. Кроме того, учитывая тот факт, что митохондрии находятся в состоянии постоянной турбулентности (они могут разрушаться, делиться на две или соединяться в одну), система не была бы особенно эффективной, даже если бы ядро передавало новым комплексам IV точный адрес их митохондрий: на момент прибытия к цели этот адрес вполне может исчезнуть!

Итак, в нашей гипотетической ситуации новые комплексы IV равномерно распределились бы среди всей тысячи находящихся в клетке митохондрий. В результате действительно нуждающаяся в них митохондрия, которая и посылала изначальный запрос, не получает нужного количества комплекса IV, а остальные получают ненужные им белки (и, соответственно, отправляют в ядро сообщение о прекращении синтеза комплексом IV). Мораль этого мысленного эксперимента такова: если митохондрии не контролируют собственную судьбу, то вся клетка неизбежно будет испытывать трудности с производством энергии.

Теперь рассмотрим другой сценарий, при котором гены, синтезирующие комплекс IV, находятся в митохондрии (как это и происходит в реальности). В этом случае сигнал о взрывном увеличении числа свободных радикалов и необходимости синтеза комплексов IV поступает прямо в митохондриальную ДНК, которая находится в непосредственной близости от источника сигнала (ответ приходит очень быстро). Собственные гены митохондрии инструктируют ее же рибосомы синтезировать больше комплексов IV, которые немедленно инкорпорируются в ЭТЦ, устраняя заторы в цепи переноса электронов и восстанавливая нормальный процесс окислительного фосфорилирования. Соответственно, если (когда) идет сигнал об остановке синтеза комплексов IV, он не выходит за пределы митохондрии, а реакция на него мгновенна.

Такие быстрые и локализованные процессы протекают в каждой из тысячи митохондрий нашей клетки: часть из них нуждается в новых комплексах I, часть – в новых комплексах III, а части нужно понизить протонный градиент. Поэтому, как бы дорого клетке ни обходилось содержание десятков тысяч копий митохондриальной ДНК, альтернатива окажется гораздо более затратной и, более того, опасной.

Давайте еще раз углубимся в дебри фундаментальной науки. Комплексы ЭТЦ состоят из большого количества отдельных белковых субъединиц, и не все эти субъединицы кодируются мтДНК. Из 46 субъединиц комплекса I, 4 субъединиц комплекса II, 11 субъединиц комплекса III и 13 субъединиц комплекса IV (всего 74 белковых субъединицы) только 13 синтезируются митохондриальной ДНК. Остальные все-таки кодируются

ядерной ДНК. Отсюда следует, что комплексы ЭТЦ представляют собой микс белков, кодируемых двумя геномами.

Этот факт вновь заставляет нас задать вопрос: как митохондрии, сохранившие контроль только за частью генов, необходимых для производства комплексов ЭТЦ, контролируют свою судьбу? Данные современных научных исследований говорят о том, что комплексы ЭТЦ собирают себя вокруг некоторого количества критически важных белковых субъединиц. Эти субъединицы укореняются во внутренней мембране митохондрии и начинают работать в качестве магнита, притягивающего к себе остальные субъединицы в соответствии с определенной структурой. К счастью, митохондриальная ДНК кодирует именно базовые субъединицы, и, стало быть, митохондрии *могут* регулировать количество создаваемых комплексов ЭТЦ.

В силу того что клетка обладает множеством митохондрий (как мы помним, в некоторых клетках их сотни, а в других – тысячи), общее количество укореняемых во внутренней мембране базовых субъединиц остается приблизительно одним и тем же. Зеркально стабильной является и работа ядерной ДНК, а также общая скорость транскрипции, что позволяет каждой конкретной митохондрии контролировать скорость окислительного фосфорилирования в своих ЭТЦ, тогда как яДНК контролирует скорость производства энергии в клетке как целостной системе.

Однако мы не можем игнорировать тот факт, что *все* белковые субъединицы комплекса II (напоминаю, что их всего четыре) кодируются ядерной ДНК. Тем не менее это обстоятельство не отменяет приведенных выше фактов, потому что как комплекс I, так и комплекс II передают электроны комплексу III. Митохондрия может контролировать скорость окислительного фосфорилирования в своих ЭТЦ, управляя только синтезом комплексов I, III и IV. Комплекс II – единственный из всех переносчиков электронов, не выполняющий функцию протонного насоса. Из этого мы можем заключить, что в какой-то момент на длящемся миллиарды лет пути эволюции гены всех четырех субъединиц комплекса II были переданы в клеточное ядро, чтобы хотя бы немного облегчить генетическое бремя митохондрии и повысить ее энергетическую эффективность.

Мутации митохондрий: начало конца

Со временем мутации мтДНК накапливаются. Речь идет о безвозвратной потере нормальной последовательности ДНК, которая после этого кодирует дефектные белки, не выполняющие жизненно важные для клетки функции.

Если мутации затрагивают любой из белков в митохондриальной ЭТЦ, то скорость появления свободных радикалов возрастает и ситуация может быстро выйти из-под контроля. К сожалению, преимущество находится на стороне супероксидов, а они активно разрушают гены составляющих ЭТЦ белков. Это обусловлено тем, что мтДНК расположена рядом с участками особенно интенсивной генерации свободных радикалов. Кроме того, в отличие от ядерной ДНК, митохондриальная ДНК не защищена слоем гистонов; ее восстановительные механизмы очень несовершенны, и она не обладает «мусорной» ДНК (гены плотно упакованы рядом друг с другом, и поэтому любая мутация оказывает отрицательный эффект на всю микросистему). Разрушение входящих в мтДНК генов – лишь дело времени, а это неизбежно ведет к нарушению функционирования ЭТЦ и окислительного фосфорилирования.

Радикальный сигнал смерти

На первый взгляд кажется, что скорость утечки свободных радикалов из ЭТЦ соответствует скорости клеточного дыхания, но это не так. Конечно, потребность в энергии и ее потреблении, работа разобщающих белков и другие переменные, привязанные к скорости клеточного дыхания, оказывают влияние на скорость выделения свободных радикалов, но в конечном счете она зависит от доступности электронов (и кислорода).

Мы знаем, что основной причиной разрушения митохондрий являются свободные радикалы, генерируемые самими митохондриями. Результаты недавних исследований говорят о том, что бóльшая их часть производится комплексами I и III. Комплекс I производит свободные радикалы, если на его электроны нет спроса, а комплекс III делает это, когда АТФ не используется клеткой с достаточно быстрой скоростью.

В ходе нормального окислительного фосфорилирования 0,4–4,0 % используемого в митохондриях кислорода превращается в супероксиды. Клетка защищается, и супероксиды превращаются в пероксид водорода (H_2O_2) под воздействием пероксиддисмутазы[7]. Затем пероксид водорода превращается в воду посредством глутатионпероксидазы (одного из основных ферментов-антиоксидантов) или пероксиредоксина III[8]. Однако если эти ферменты не могут достаточно быстро расщепить свободные радикалы и «низвести» их до уровня воды (или когда синтез супероксидов приобретает лавинообразный характер), митохондрии начинают мутировать, а мутации – накапливаться.

Результаты лабораторных исследований показывают, что свободные радикалы разрушают железосерные кластеры, находящиеся в *аконитатгидратазе* – ферменте, катализирующем в цикле трикарбоновых кислот вторую реакцию. В результате происходит высвобождение железа, которое вступает в реакцию с пероксидом водорода, вследствие чего образуются гидроксильные радикалы[9]. В митохондрии на основе NO-синтазы производится оксид азота, который также проникает в нее из цитоплазмы клетки. Оксид азота вступает в

реакцию с кислородом, что приводит к образованию еще одного свободного радикала под названием *пероксинитрит*[10]. Совместно два вышеперечисленных свободных радикала (так же, как и все аналогичные им частицы) могут нанести серьезный ущерб митохондрии и другим компонентам клетки.

Как бы то ни было, все это зависит от доступности клеточного топлива и кислорода. Представим себе человека из бедной голодающей страны. Этот человек испытывает недостаток в пище, и, соответственно, в ЭТЦ его митохондрий практически прерывается поток электронов. Поэтому, несмотря на изобилие кислорода, в его организме формируется очень мало супероксидов (им нужны электроны).

Теперь представим себе тренировку качественно питающегося элитного атлета. Клетки его мышц наполнены топливом, но испытывают сильную потребность в энергии. Поток электронов мощно и ровно течет по ЭТЦ, практически не покидая ее пределов (АТФ постоянно идут «в дело»), а значит, сводя почти к нулю количество свободных радикалов.

Но что происходит с человеком, который регулярно поглощает много пищи и ведет сидячий образ жизни? Митохондрии его организма получают большое количество питательных веществ, но синтезируемая ими АТФ не используется клеткой. В этом случае обмен веществ замедляется при высокой концентрации АТФ, а в ЭТЦ образуются заторы из электронов. В результате избыток кислорода сочетается с множеством высоко реактивных электронов, что приводит к быстрому формированию супероксидов. Лавина свободных радикалов сметает антиоксидантную защиту и окисляет липиды митохондриальных мембран. В результате цитохром *с* (который в норме передает электроны от комплекса III к комплексу IV) отделяется от внутренней мембраны и попадает в межмембранное пространство. После этого перенос электронов по ЭТЦ останавливается полностью. Находящиеся выше затора комплексы ЭТЦ заполняются блокированными электронами, которые продолжают выпадать из цепи и формировать все новые свободные радикалы. В какой-то момент этот процесс достигает некоего порога, отверстия во внешней мембране митохондрии открываются – и начинается первая фаза клеточного самоубийства.

Живой или мертвый: митохондриальный контроль жизни и смерти

После выработки энергии наиболее важной функцией митохондрий является регуляция процесса умирания. Когда клетки нашего организма изнашиваются или им наносится невосполнимый ущерб, они совершают клеточный суицид, или апоптоз. Неполадки в регулирующих апоптоз механизмах влекут за собой серьезные последствия, одним из которых является возникновение злокачественной опухоли. Поэтому апоптоз представляет собой критически важный фактор целостности и

правильной организации многоклеточного организма. Он контролируется митохондриями.

С генетической точки зрения многоклеточные организмы состоят из идентичных клеток, выполняющих конкретные задачи во имя организма, включая и задачу самоликвидации. Такая ситуация уникальна в живой природе – ведь живые существа характеризуются врожденным желанием выжить любой ценой. Тогда возникает вопрос, как и когда клетки многоклеточного организма начали в большинстве случаев послушно подчиняться распоряжению центра совершить суицид ради благополучия целого организма? Вероятнее всего, этот процесс продолжался сотни миллионов лет, а в качестве проводников такого альтруистического поведения выступили митохондрии, без которых многоклеточные организмы были бы буквально нашпигованы опухолями и погибали бы от рака в самом начале своего развития.

Чтобы жить в сообществе и пользоваться всеми его благами, люди должны согласиться на служение общему благу и на ущемление части своих прав. Злокачественные опухоли периодически возникают тогда, когда приговоренные к смерти клетки-эгоисты выходят из-под контроля и отказываются умирать. После этого они начинают лихорадочно делиться, не обращая внимания на последствия своих действий для всего клеточного сообщества. В итоге они убивают весь организм и, по зловещей иронии судьбы, погибают сами, исполняя вынесенный им изначально приговор.

Чтобы предотвратить возникновение опухолей-убийц, жизнь в ходе своей эволюции наделила митохондрии властью управлять процессом цивилизованной смерти клеток. Они делают это, считывая сигналы из разных источников. Если целостная картина, возникающая на основе обработки множества сигналов, показывает, что клетка больше не способна к нормальному функционированию или не подчиняется парадигме общего блага, то митохондрии запускают программу ее самоуничтожения. Процесс начинается с активации определенных мембранных рецепторов и каскада реакций, вовлекающих в работу другие органеллы, которые называются эндоплазматической сетью (*эндоплазматическим ретикулумом*[11]). Центральным событием при многих формах регулируемой самоликвидации клеток является активация индуцирующих апоптоз каналов митохондрий (МАС) в результате конкретного стимулирующего воздействия. Открытие этих каналов делает внешнюю мембрану митохондрий чрезвычайно водопроницаемой, в результате чего она теряет электрический заряд и протонный градиент. Это приводит к лавинообразному росту числа свободных радикалов, которые окисляют липиды внутренней мембраны. Если же окисляется фосфолипид, то он может образовать соединение с комплексом IV, который в результате выпадает из своей позиции во внутренней мембране, что приводит к прекращению работы ЭТЦ.

Атака свободных радикалов также высвобождает цитохром *c* (и другие молекулы), который соединяется с другими компонентами цитоплазмы, чтобы образовать апоптосомный комплекс[12]. Апоптосомный комплекс активирует ферменты клеточной смерти – *каспазы*. Как мы помним, цитохром *c* отвечает за перенос электронов от комплекса III к комплексу IV. В нормальных условиях цитохром *c* прикреплен к внешней стороне внутренней митохондриальной мембраны. Но отсоединившись от мембраны, он начинает выполнять вышеупомянутые функции.

Вообще отсоединение цитохрома *c* от внутренней мембраны является ключевой стадией апоптоза, которая делает его необратимым. С научной точки зрения интерес вызывает тот факт, что даже микроинъекции цитохрома в здоровые клетки млекопитающих вызывают апоптоз, что представляет собой хороший пример народной мудрости: «Недоученный хуже неученого». В ЭТЦ существует два компонента, которые не являются комплексами: CoQ10 и цитохром *c*. CoQ10 (кофермент Q10) – очень полезный для здоровья лечебный продукт, и его, говоря языком медицины, восполняющее введение признано полезным во многих случаях. Но если мы поступим так же с цитохромом *c* (полагая, что он поможет переносу электронов от комплекса III к комплексу IV), то будем просто-напросто убивать себя (поэтому цитохром *c* никогда напрямую не вводится в здоровые клетки).

После активации каспаз они методично разрушают клетку (расщепляя находящиеся в ней белки), которая ужимается и затем распадается на фрагменты, хотя ее органеллы до поры до времени остаются в относительной неприкосновенности (происходит формирование мембранных пузырьков (*апоп-тозных телец*), впоследствии поглощаемых фагоцитами). После этого близлежащие клетки или макрофаги полностью поглощают клеточные остатки и используют их компоненты в целях своей жизнедеятельности. При правильном ходе событий апоптоз – это хорошо организованный многоплановый процесс клеточного саморазрушения. Каждые сутки в человеческом организме самоликвидируется порядка десяти миллиардов клеток.

Регуляция апоптоза – многоплановый процесс. Для того чтобы смертельный механизм был приведен в действие, необходимо пройти ряд этапов. Практически на каждом из них белкам-триггерам апоптоза противодействуют другие белки, выступающие в качестве предохранителей при ложной тревоге. Однако если каспазы активированы, то процесс уже не остановить. Несомненно, есть множество способов отправить клетке приказ умереть. Например, активированные иммунные клетки отправляют химические сигналы, чтобы инициировать апоптоз в злокачественных клетках, а также в клетках с ДНК, мутировавшей под воздействием ультрафиолетового излучения, внешних токсинов и загрязняющих агентов, вирусов и бактерий, физических стрессов и травм, воспалений и т. д. Все эти триггеры запускают каспазный каскад. Другими словами, все пути

клеточного самоубийства в итоге сходятся в одной точке на стадии активации каспаз, которые приводятся в действие лавинообразным ростом числа свободных радикалов, вызванным деполяризацией внутренней митохондриальной мембраны и отсоединением от нее цитохрома *c*.

Результаты огромного количества исследований говорят о том, что апоптоз исполняет не только функции пресечения роста раковых клеток и контроля деления обычных клеток, но и является ключевым процессом во всей живой природе.

Во время развития человеческого эмбриона гибнет больше 80 % нейронов его головного мозга (такого рода массовое вымирание можно сравнить с запрограммированной клеточной гибелью ооцитов у человеческого эмбриона женского пола). Гибель этих нейронов позволяет мозгу создать оптимально работающие матрицы специфических функциональных связей между оставшимися нейронами. Если бы не процесс апоптоза, то в мозгу эмбриона могли бы установиться необычные связи между разными областями, которые в нормальной ситуации не взаимодействуют друг с другом напрямую. Случаи формирования такого рода нейронных связей, по мнению некоторых исследователей, объясняют тот факт, что люди с высокофункциональным аутизмом видят тот или иной цвет или испытывают определенные эмоции при восприятии конкретных цифр[13].

Лэйн в своей книге приводит в качестве примера формирование пальцев на наших руках. В процессе развития кисти эмбриона апоптоз удаляет клетки между будущими пальцами. Если бы этого не происходило, то наши руки напоминали бы лягушачьи лапки. Формирование тела идет по пути удаления лишнего, а не добавления недостающего.

В отличие от апоптоза, *некроз* клеток – это процесс, при котором клетки воспаляются, набухают и разрываются, а органеллы разрушаются. Некроз может начаться с открытием канала во внутренней мембране митохондрии. Этот канал называется *митохондриальной порой* (mPTP). Недавно исследователи открыли третий, промежуточный, вид гибели клетки – *не-кроптоз*, сочетающий в себе запрограммированность апоптоза и морфологические признаки некроза. В ходе некроптоза также задействована mPTP.

Изучение механизмов клеточной смерти само по себе сложное дело. К тому же результаты недавних исследований еще больше запутывают ученых, показывая, что некроз следует за апоптозом и наоборот, так что кажется, что эти независимые клеточные процессы происходят одновременно. Однако независимо от пути, ведущего к гибели клетки, митохондрии играют в нем центральную роль.

Устаревшие теории старения

Вне зависимости от продолжительности жизни особей конкретного вида, все животные стареют одинаково, пусть и с разной скоростью. Чем выше скорость обмена веществ, тем быстрее старение и больше уязвимость перед дегенеративными болезнями. При сравнительно более низкой скорости метаболических процессов организм в процессе старения проходит те же самые этапы, которые просто растянуты по времени.

В целом продолжительность жизни растет с увеличением размеров животного, а скорость обменных процессов, напротив, уменьшается. Исключение составляют птицы, которые, как отмечает Лэйн, обладают высокой скоростью метаболизма, но живут долго и в существенной степени защищены от дегенеративных болезней. Птичьи митохондрии испускают гораздо меньше свободных радикалов, чем митохондрии большинства других живых существ, и это обстоятельство, как мы сейчас увидим, прямо связано со старением, риском дегенеративных заболеваний и самой смертью.

Если бы мы распределили животных по шкале продолжительности жизни в зависимости от скорости их обменных процессов, то в целом птицы опережали бы млекопитающих аналогичной скоростью метаболизма в три или четыре раза (как минимум). В качестве примера Лэйн приводит сравнение голубей и крыс. И те и другие характеризуются одинаковым метаболическим темпом в состоянии покоя, однако голубь живет примерно 30 лет, а крыса – 3–4 года. Лэйн также отмечает, что мы, люди, живем дольше, чем «должны бы были». Жизнь человеческого организма длится существенно дольше, нежели жизнь других млекопитающих со сравнимой скоростью метаболизма (в 3–4 раза).

Важно различать старение и дегенеративные заболевания. В то время как большинство теплокровных млекопитающих по мере старения страдают от все возрастающего количества дегенеративных болезней, эту судьбу разделяют не все из них. И признаемся, что это меньшинство является для нас предметом зависти: стоит только представить себе долгую жизнь с полным или практически полным отсутствием болезней старости. Длинная здоровая жизнь – разве не об этом мы все мечтаем?

Время и характер течения дегенеративных заболеваний соотносится с продолжительностью жизни млекопитающего, фиксированной для каждого вида. По этой причине крысы используются в целях лабораторного моделирования человеческих болезней – грызуны в старости страдают от тех же заболеваний, что и люди, но в пределах двух или трех лет (а не десятилетий). В этом перечне – диабет, ожирение, злокачественные опухоли, проблемы с сердцем, слепота и деменция. Эти болезни поражают и птиц, но у них этот процесс растянут по времени, и поэтому исследователи выбирают крыс.

Примечательно, что задолго до того, как я решил сесть за эту книгу, мне довелось написать работу в качестве студента первого курса медицинского института. В ней я изложил собственную теорию (правда,

без всяких доказательств), в соответствии с которой смерть и дегенеративные болезни являются ненормальными, а люди предназначены для бесконечной здоровой жизни. Моя гипотеза заключалась в том, что смерть и болезни – это изобретение эволюции, обеспечивающей выживание вида (в частности, человеческого рода) за счет составляющих его особей. Чем быстрее мы стареем и умираем, тем быстрее нужно размножаться. Если же мы не стареем и не умираем, у нас нет мотивации продолжать род. Отсутствие старения и смерти, прервав цепь репродукции, ставит под угрозу выживание вида, потому что без новых поколений он теряет способность к адаптации в условиях меняющегося мира. Кроме того, нужно учитывать, что чем дольше живут представители конкретного вида, тем больше разрыв во времени между следующими друг за другом поколениями. А ведь чем большее количество генераций свежего потомства вид может произвести за определенное время, тем выше вероятность появления благоприятных для выживания комбинаций генов, наследуемых от матери и отца, а также закрепления этих случайных мутаций в генетическом пуле вида. Помимо этого, многочисленность и разнообразие потомства повышает шансы на то, что какая-то часть популяции выживет при любых изменениях окружающей среды. Согласно моей теории, старение представляет собой полезную мутацию, мотивирующую нас производить на свет новое поколение каждые 15–30 лет. Я понимаю, что в этой теории есть множество пробелов и слабых мест, поэтому моя давняя студенческая работа с грехом пополам получила проходную оценку от преподавателя. Тогда трудно было представить, что десятилетия спустя я буду писать книгу, развивая все те же идеи, но на этот раз – учитывая ошибки молодости – вооруженный научными доказательствами, собранными за десятки лет исследований, которые были проведены в самых разных областях академического знания.

Многие и многие ученые пытались объяснить, почему мы стареем. Согласно эндокринной теории, старение вызвано падением уровня выработки гормонов, таких как тестостерон и эстроген. Однако является ли снижение уровня определенных гормонов *причиной*, а не следствием старения? *Почему* начиная с определенного возраста организм начинает уменьшать число именно этих, а не других гормонов?

Теория растраты «износа жизненной материи и энергии» (Wear and tear theory) гласит, что в живых клетках изначально заложен максимальный энергетический потенциал, который на протяжении жизни убывает, приводя организм к постепенной энергетической смерти. В таких рассуждениях есть смысл, и эта теория популярна, но она не отвечает на вопрос о том, *почему* клетки истощаются и приходят в негодность. Неясно и почему разные виды изнашиваются с разной скоростью.

Рассмотрим теломерную теорию старения. Напомним, что генетическая информация, которая определяет жизнь и смерть человека, записана в хромосомах, а хромосомы представляют собой нити ДНК, на конце

которых есть участки – теломеры. Эти участки в делящихся клетках с возрастом укорачиваются, что приводит к тому, что клетки просто прекращают делиться и организм умирает. Однако теломеры настолько по-разному ведут себя у представителей разных видов и даже в тканях человеческого организма, что вряд ли могут быть базовой причиной старения. Теломерная теория имеет и множество других слабых мест.

Большинство теорий старения разваливается перед вопросами «почему?», обнажающими отсутствие в них внутренней логики и убедительных доказательств (вместо них, как правило, фигурируют допущения). Хорошая теория должна сохранять убедительность перед лицом явных несоответствий, парадоксов и пробелов в логике рассуждений. Она должна объяснять любые противоречия, возникающие в результате исследований видов. Эти критерии обращают нас к теории свободных радикалов, согласно которой именно деструктивное воздействие со стороны свободных радикалов вызывает процессы старения и определяет продолжительность жизни. Концепция свободных радикалов объясняет многие несоответствия и парадоксы, включая даже тот факт, что птицы живут гораздо больше других млекопитающих, несмотря на свой быстрый метаболизм. Гибкость этой теории заключается и в том, что, указывая на митохондриальные ЭТЦ как на источник свободных радикалов, она также признает, что они могут проникать в организм и из внешних источников.

Подобно всем другим теориям, теория свободных радикалов постоянно подвергается критике, но при каждом вызове она видоизменяется и становится убедительнее.

Но и она не может объяснить парадокс физкультурника: занимающиеся физическими упражнениями люди живут дольше и являются более здоровыми, нежели малоподвижные, несмотря на то что первые потребляют гораздо больше кислорода (и, соответственно, генерируют гораздо больше свободных радикалов), чем последние. Теория свободных радикалов также противоречит практике. Если ее сторонники правы, и старение индуцируется выбросами свободных радикалов из ЭТЦ, то логично было бы предположить, что укрепление антиоксидантной системы является главным средством борьбы с их вредоносными воздействиями, что позволяет увеличить продолжительность жизни. Отсюда следует, что млекопитающие-долгожители и птицы должны рождаться с особенно развитой системой антиоксидантной защиты, в отличие от таких бедняг, как крысы. Логично было предположить, что если мы хотим жить долго и без болезней, то все, что нам нужно, – усилить нашу антиоксидантную защиту. Однако исследования опровергли теорию свободных радикалов. В организмах птиц очень мало антиоксидантов, но они живут долго, а в организмах крыс их – изобилие, однако они живут очень мало. Кроме того, изучение эффективности антиоксидантных добавок в лабораторных условиях показывает, что их употребление не повышает продолжительность

жизни. На протяжении десятилетий ученые разрабатывали бесчисленное число «антиоксидантых» препаратов практически для всех видов разрушающихся биологических систем, но безуспешно. В лучшем случае эти средства могли уменьшить риск определенных болезней или даже облегчить симптомы других болезней, но ни одно из них не привело к увеличению максимальной продолжительности жизни. Конечно, можно возразить, что доза антиоксидантов была подобрана неправильно, или же ошибка заключалась в подборе конкретного препарата, или в его распределении, или времени его употребления. Но антиоксиданты точно не являются панацеей, как когда-то думали. Более того, множество независимых исследований показали, что в действительности существует отрицательная корреляция между уровнем эндогенных антиоксидантов и максимальной продолжительностью жизни. Проще говоря, чем выше концентрация антиоксидантов, тем короче жизнь (а окислительный стресс, наоборот, может *продлить* время пребывания в этом мире, и это тоже доказано большим количеством научных исследований).

К счастью, производители биологически активных добавок (БАД) признали этот факт, и мы сейчас избавлены от назойливой рекламы антиоксидантов. А ведь еще сравнительно недавно предприимчивые маркетологи расписывали те или иные продукты по так называемой антиоксидантной способности, высчитываемой по шкале ORAC[14] в лабораторной пробирке, и рекламировали вещество с высокой ORAC в качестве лекарства от всего. И еще: невозможно измерить степень влияния того или иного вещества на биологическую систему, используя лабораторные пробирки в качестве измерительного прибора. Новейшие исследования свидетельствуют о том, что многие «антиоксиданты» по-прежнему имеют определенный терапевтический эффект, однако механизм этого эффекта связан не с противодействием свободным радикалам, но со способностью соответствующего вещества модифицировать экспрессию соответствующих генов (то есть включать или выключать их). И хотя я нахожу этот факт чрезвычайно интересным (и еще вкратце рассмотрю этот вопрос), его полноценное рассмотрение выходит за рамки книги.

Тем не менее доставка антиоксидантов в митохондрии весьма сложна (фармацевтические компании ведут активные исследования в этой области). Это обстоятельство дало толчок развитию митохондриальной теории старения, которая с момента своего возникновения в начале 70-х годов XX века претерпела значительные изменения. Она представляет собой наиболее убедительное объяснение возрастного угасания организма, а также проясняет механизмы старческих дегенеративных болезней, разрешает парадокс физкультурника и многие другие вопросы, на которые нет ответа у других теорий.

Митохондриальная теория старения

Современная версия митохондриальной теории старения была разработана австралийским профессором Энтони Линаном в конце 80-х гг. прошлого века. С тех пор его теория претерпела некоторые изменения, но в целом продолжает игнорировать внешние источники свободных радикалов. Ее основная идея заключается в том, что митохондрии – главный источник появляющихся в организме свободных радикалов и, соответственно, причина процесса старения.

Свободные радикалы наносят клетке не столь сильный ущерб, как это принято думать. Наш организм синтезирует большое количество ферментов-антиоксидантов, которые уничтожают агрессоров, а на страже клеточного благополучия стоят компенсаторные механизмы, которые никогда не прекращают работать. Однако связанные с процессом старения свободные радикалы атакуют именно митохондрии. Главным объектом атаки является именно уязвимая ДНК митохондрий, у которой нет таких восстановительных механизмов, какими обладают другие компоненты клетки. Когда митохондрия не успевает восстановиться под накапливающимися ударами свободных радикалов, она становится дисфункциональной, и это – первый шаг к старению. В сущности, рассматриваемая нами теория говорит о том, что митохондрии представляют собой биологические часы. Цепь событий выглядит примерно так: свободные радикалы разными путями (некоторые из них мы рассмотрели выше) выскальзывают из респираторной цепи (ЭТЦ) и атакуют митохондриальную ДНК, находящуюся в непосредственной близости от них, что ведет к мутациям, которые могут нарушить работу внутриклеточного генератора энергии. По мере увядания и гибели митохондрий клетка как целое также лишается жизнеспособности и перестает выполнять свои функции. Утратив источник энергии, клетка вступает в процесс апоптоза. Когда таких клеток становится много, начинается разрушение той или иной ткани (того или иного органа).

Нарастание случайных мутаций митохондрий в организме ведет к *биоэнергетической мозаике*, при которой клетки производят колоссально разное количество энергии в зависимости от степени разрушения своих митохондрий (некоторые практически не генерируют энергию, другие функционируют на среднем уровне, а третьи буквально фонтанируют энергией). *Мозаичный эффект* становится заметным примерно после сорока лет, а выраженность его зависит от скорости биоэнергетического старения конкретной ткани.

С биоэнергетической точки зрения некоторые ткани стареют очень быстро, другие – со средней скоростью, а третьи – весьма медленно. Это относится и к целостным организмам – два человека одного и того же хронологического возраста могут сильно отличаться друг от друга по биологическому возрасту.

Согласно теории Линана, именно вызванное мутациями митохондрий биоэнергетическое увядание является основным фактором

дегенеративных болезней и старческой немощности. Результаты современных исследований говорят о том, что митохондрии – ключ к клеточному старению и базовый источник витальности клеток, что подтверждает сформулированные Линаном идеи.

В ходе эволюции каждый вид получил оптимальную именно для него скорость появления свободных радикалов. Митохондрии птиц, как отмечает Лэйн, формируют сравнительно мало свободных радикалов и поэтому живут долго, несмотря на быстрый обмен веществ. Почему же, задается он вопросом, не все виды обладают такими замечательными митохондриями? Несомненно, крысы в первую очередь выиграли бы от сокращения числа свободных радикалов, потому что тогда им не пришлось бы тратить гигантские ресурсы на выработку огромного количества антиоксидантов. Разумный вопрос. Ответ на него радикально отличает митохондриальную теорию от теории свободных радикалов (такой вот получился каламбур).

Помните причину существования отдельных копий ДНК в митохондриях? Речь идет о необходимости сбалансировать процесс окислительного фосфорилирования, так как нарушение последовательной работы комплексов и компонентов ЭТЦ приводит к нарушению клеточного дыхания и массовой утечке супероксидов. Сохранив набор важных генов, каждая митохондрия контролирует собственное дыхание, основываясь на своих потребностях (а не на потребностях других митохондрий).

Также напоминаю, что сигнал о синтезе новых компонентов для ЭТЦ поступает от самих свободных радикалов. Возможно, именно поэтому крысы нуждаются в их повышенном количестве: если бы грызуны обладали более плотно закрытыми митохондриями, сигналы их свободных радикалов были бы ослаблены массой антиоксидантов, а для их различения потребовалась бы более совершенная система опознавания.

Возьмем в качестве примера лесной пожар, пламя которого можно уподобить свободным радикалам. Обычно мы относимся к пожару как к нежелательному явлению, но в небольших масштабах он играет жизненно важную роль в поддержании устойчивости экосистемы. Пламя за часы или даже минуты расщепляет органические материалы, которые сами по себе разлагаются в течение многих лет, а то и десятилетий; очищает покров земли, открывая возможности для роста новых растений. Семена некоторых представителей флоры (например, сосна Банкса) нуждаются в огне, который растапливает покрывающий их защитный слой смолы и дает возможность прорасти. Что касается пожарных (антиоксидантов), то они, конечно, нужны, но если в лесах вообще не будет пожаров, то соответствующие экосистемы никогда не смогут обновиться. Кроме того, есть такой вид тушения пожаров, как встречный пал, то есть атака огня на огонь. В микромире встречный пал – это использование прооксидантов. В случае правильного применения такого метода он может быть ценным инструментом при лечении

онкологических заболеваний, внутривенным введением высоких доз витамина С и т. д. Но если сделать ошибку, то возникнет новый очаг пожара.

Хотя мы до конца не знаем, как работают сигналы свободных радикалов, нам известно, что система, частью которой они являются, представляет собой природный термостат, который требует определенной степени флуктуации супероксидов. Если скорость выбросов свободных радикалов из митохондрий не менялась бы, система не могла бы корректировать саму себя (так же как и термодатчики в помещении, которые срабатывают только при изменении температуры).

Если же исходящий от свободных радикалов сигнал игнорируется или свидетельствует о неразрешимости проблемы, то запускается программа апоптоза. Когда это происходит только с одной или несколькими митохондриями, клетка воздерживается от самоуничтожения. Но если под власть разрушительного процесса одновременно попадает масса митохондрий, то радикальный сигнал пробивает пороговое значение и для клетки это сигнал, что ее время пришло. Итак, если в соответствии с теорией свободных радикалов и ранними версиями митохондриальной теории супероксиды рассматривались как абсолютное зло, современная митохондриальная теория старения положительно оценивает сигнальную функцию свободных радикалов и считает ее жизненно важной.

Изложенное выше не отменяет того факта, что свободные радикалы вызывают процесс старения и ограничивают продолжительность жизни. Известно, что мутации контрольных участков митохондриальной ДНК со временем накапливаются. Такие мутации, возникнув в одной клетке, могут распространиться по всем клеткам соответствующей ткани. Мутации контрольных участков мДНК могут повлиять на работу факторов транскрипции (напомним, что речь идет о белках, контролирующих процесс синтеза – транскрипцию – мРНК на матрице ДНК путем связывания со специфичными участками ДНК), не затрагивая генетическую последовательность ДНК. Распространение мутаций такого типа зависит от способности искаженной ДНК к репликации. Предположим, мутация приводит к тому, что митохондрия начинает вяло, в отличие от здоровой митохондрии, реагировать на сигнал о самовоспроизведении путем деления или вообще прекращает воспроизводить себя. Соответственно, количество таких митохондрий будет постепенно уменьшаться, и в результате клетка избавится от них в процессе регулярной замены своих компонентов. Если же мутация, наоборот, ведет к ускорению репликации дефективной ДНК, то больные митохондрии рано или поздно заменят нормально функционирующие источники клеточной энергии. Важно отметить, что такие мутации, как правило, охватывают все клетки соответствующей ткани, если, конечно, речь не идет о фатальном нарушении митохондриальных функций

(полном прекращении работы ЭТЦ), приводящем к немедленной смерти клетки.

Напротив, мутации кодирующих участков митохондриальной ДНК могут усиливаться в конкретных клетках, но редко распространяются за пределы 1 % клеточной структуры соответствующей ткани. Причина этого заключается в том, что мутации этого типа обычно нарушают нормальную работу ЭТЦ, искажая внутреннюю структуру критически важных ее белковых субъединиц. В результате резко повышается количество свободных радикалов, причем, в отличие от нормального положения вещей, сигнал о необходимости синтеза новых комплексов или компонентов не спасет ситуацию, так как новые белки будут такие же дефективные. Звучит ужасно, не так ли? К счастью, современная версия митохондриальной теории старения гораздо более оптимистична. В соответствии с ней, дефектные митохондрии сообщают о своей ущербности ядру, после чего ядерная ДНК позволяет клетке адаптироваться к новому вызову.

Этот сигнал от митохондрий ядру называется *ретроградным путем*, так как он является полной противоположностью нормальной направленности сигнальных команд (и ядра остальной части клетки). Если митохондрия повреждена, а клеточное дыхание находится под угрозой, митохондрия посылает в ядро сигнал SOS о недостатке энергии. Ядро получает запрос на активацию ферментационных генов вместо дыхательных генов, ему нужно включить запасной генератор энергии в виде анаэробного дыхания (выработки энергии без митохондрий и кислорода). Такая ситуация способствует появлению новых митохондрий, или митохондриальному биогенезу – процессу, посредством которого в клетке образуются новые митохондрии и который защищает клетку от дальнейшего развития метаболического стресса, а также представляет собой единственный способ защиты клетки от любой биоэнергетической недостаточности.

Популяция митохондрий находится в состоянии переменчивости. Они делятся, если дефицит энергии является сравнительно умеренным и клетка может починить в наименьшей степени поврежденные митохондрии, тогда как безнадежно мутировавшие вымирают. Последние подвергаются управляемому изнутри распаду (речь идет о митохондриальной версии апоптоза – *митофагии*), а их компоненты вновь вводятся в жизнедеятельность клетки. В наибольшей степени поврежденные и дисфункциональные митохондрии жизнь постоянно стремится с корнем вырвать из популяции генераторов клеточной энергии. Большинство клеток теоретически может бесконечно продлевать свою жизнь, постоянно восполняя дефицит жизненной силы.

Возможно, вы решили, что нами найден источник вечной молодости. К сожалению, если бы все было так просто, все взрослые люди находились бы в биологическом возрасте, соответствующем двадцати с хвостиком годам. Но это только мечты. В то время как жизнь способна

выносить за скобки самые серьезные мутации митохондрий, с возрастом наши «крошечные электростанции» все равно изнашиваются, и у нас нет средств (во всяком случае, естественных), чтобы это исправить. Может быть, в будущем человечество научится извлекать спящие неповрежденные митохондрии из стволовых клеток и направлять их в каждую другую клетку организма, но сейчас мы находимся от этого достаточно далеко. Тем не менее уже сейчас мы можем замедлять процесс старения и отсрочивать или даже предотвращать болезни, возникающие в результате постепенного увядания митохондрий.

Как вы уже знаете, с возрастом человеческий организм вынужден использовать все более и более дефектные митохондрии. Но нельзя сказать, что это похоже на сход лавины. Клетка и ее митохондрии адаптируются к процессу старения и берут его под контроль, достигая определенного уровня равновесия. Результаты большинства исследований говорят об отсутствии каких-либо действительно серьезных отличий (включая разрушение белков, липидов и углеводов) между молодой и старой клетками. Деградация же, как выяснили ученые, затрагивает диапазон оперативных генов, и это связано с судьбой факторов транскрипции. Деятельность наиболее важных транскрипционных факторов зависит от того, окислены они или восстановлены: многие из них окисляются свободными радикалами и затем восстанавливаются специализированными ферментами. Именно тонкий баланс между окислением и восстановлением обусловливает активность факторов транскрипции. (Будущее медицины в существенной степени связано с исследованием окислительно-восстановительного (или редокс) *потенциала*.)

Редокс-чувствительные факторы транскрипции действуют как радары, предупреждая клетку о надвигающихся опасностях и давая ей возможность защититься от них тем или иным способом. Их окисление инициирует изменения, которые предотвращают любое дальнейшее окисление. Ядерный (то есть входящий в состав клеточного ядра) респираторный фактор транскрипции NRF1 координирует экспрессию генов, обеспечивающих биогенезис митохондрий. Если клетка подвергается сильному окислению, происходит активизация NRF1, что, в свою очередь, побуждает митохондрии воспроизводить себя в попытке восстановить редокс-равновесие. Кроме того, NRF1 индуцирует экспрессию множества других генов, которые защищают клетку до тех пор, пока не будут «сгенерированы» новые митохондрии.

Чем более окисленным становится внутреннее пространство клетки, тем в большей степени редокс-чувствительные факторы транскрипции отвлекают гены клеточного ядра от повседневной работы и заставляют их заниматься антикризисной деятельностью, чтобы защитить клетку от стресса. В результате в клетке устанавливается новый режим функционирования, позволяющий сохранять жизнестойкость в изменившихся условиях и сконцентрироваться в большей степени на

восполнении потерь, а не на развитии. Такого рода равновесное состояние может сохраняться годами, а то и десятилетиями. К репликации способны только в наименьшей степени поврежденные митохондрии, поэтому обычно нелегко обнаружить признаки митохондриальных мутаций или повреждений. Мы не умираем мгновенно, а просто замечаем, что начинаем чаще уставать, дольше восстанавливаемся после болезни и испытываем трудности в запоминании.

Митохондриальная теория старения объясняет, почему появление супероксидов не приводит к спиралеобразно нарастающему, катастрофическому разрушению организма, как следовало бы ожидать, исходя из теории свободных радикалов и других концепций. Свободные радикалы используются как сигнал опасности, который позволяет клеткам адаптироваться. Митохондриальная теория старения объясняет также, почему клетки не имеют больше антиоксидантов, чем требуется для нормальной работы: переизбыток антиоксидантов лишает клетку чувствительности к нарушению окислительно-восстановительного баланса. Без свободных радикалов вся клеточная система стала бы дезадаптивной, а митохондрии не смогли бы приспосабливаться к меняющимся условиям окружающей их среды. Результатом всего этого стало бы огромное количество мутаций и быстрый конец современной биосферы.

К сожалению, после нескольких десятилетий постоянной адаптации к стрессовым условиям жизни клетки рано или поздно утрачивают запас сравнительно здоровых митохондрий. После того как это происходит, сигнал клетки митохондриям о необходимости воспроизводить себя неизбежно приводит к копированию ущербных митохондрий. В конце концов дефектные митохондрии заполоняют внутриклеточное пространство. Интересно, что если бы мы изучили пораженный орган или разрушающуюся ткань, то увидели бы определенное количество затронутых деградацией клеток, а не множество клеток с дефектными митохондриями. Когда больные митохондрии заполоняют клетку изнутри, она получает сигнал удалить себя из сообщества с помощью апоптоза. И хотя с формальной точки зрения в увядающих тканях мы не найдем массы дефектных митохондрий, старение последних приводит к медленному, но неуклонному уменьшению плотности и функциональности тканей (проявлением чего являются остеопороз и саркопения[15]) – предвестнику старости, болезней и затем смерти.

Согласно данным последних исследований, митохондрии способны гораздо более эффективно, чем считалось раньше, устранять ущерб, нанесенный мтДНК. Так как в каждой митохондрии обычно присутствуют от пяти до десяти копий мтДНК, в любой момент времени рабочая копия того или иного специфического гена может быть приведена в действие. Она используется как шаблон для рекомбинации (восстановления)

пораженного гена. Как бы то ни было, значение этого открытия для новой версии митохондриальной теории старения еще предстоит оценить.

В любом случае, помимо сопряженности с результатами новейших исследований, современная митохондриальная теория старения позволяет глубоко понять сущность возрастных дегенеративных болезней и дает возможность предотвращать или даже излечивать их.

Превышая максимальную продолжительность жизни у млекопитающих

Каждый вид класса млекопитающих характеризуется теоретическим максимумом продолжительности жизни. В то время как успехи человечества в развитии медицины и здравоохранения привели к впечатляющим успехам в плане увеличения *среднестатистической* продолжительности жизни, пока нам остается только мечтать о том, чтобы преодолеть планку в 120 лет, ограничивающую время земного бытия. Ученым не удалось сколько-нибудь значимо повысить и жизненный максимум других млекопитающих, за исключением экспериментов, в ходе которых они подвергались такому испытанию, как ограничение потребляемых калорий. Увеличение максимальной продолжительности жизни при малокалорийной диете и тот факт, что ограниченные в калориях животные являются биологически более молодыми, чем их едящие без ограничений одногодки, свидетельствует о том, что ограничение калорий ослабляет по крайней мере некоторые из процессов старения.

Итак, до сих пор только ограничение калорий практически у всех исследованных видов (включая беспозвоночных, рыб и теплокровных позвоночных, таких как млекопитающие) может увеличить максимум продолжительности жизни. Этот факт добавляет веса митохондриальной теории старения. Почему это так? Вернемся к одному из приведенных выше примеров: во время голода в странах третьего мира их обитатели испытывают недостаток в клеточном топливе, что приводит к блокированию переноса электронов по дыхательной электротранспортной цепи. Напомним, что в этом случае, несмотря на избыток кислорода, из ЭТЦ выходит очень мало свободных радикалов (ввиду фактического отсутствия электронов). Однако голод – это еще и недостаточность питательных веществ. Низкокалорийная диета отличается от голода тем, что сидящий на ней человек, уменьшая количество калорий в своей пище, тем не менее следит за тем, чтобы плотность питательных веществ в его рационе оставалась достаточно высокой для активной жизнедеятельности. В результате в его организме все равно выделяется очень мало свободных радикалов, так как в ЭТЦ передается оптимальное число электронов.

Другими словами, избыточное употребление калорий означает, что в организме находится слишком много топлива, а следовательно, дыхательные электротранспортные цепи митохондрий оказываются переполнены электронами. Чрезмерное количество электронов вызывает их массовую и слишком быструю утечку. Возможно, именно поэтому ожирение (возникающее тогда, когда человек потребляет гораздо больше калорий, нежели использует) связано с бесконечным числом дегенеративных болезней.

Несмотря на то что повышение максимальной продолжительности жизни для людей – пока еще не решенная задача, приведенные мной только что данные дают весомую надежду на то, что это вскоре произойдет. Способность нашего организма воспроизводить наиболее здоровые митохондрии с лучшей мтДНК, факт того, что митохондрии лучше, чем считалось раньше, восстанавливают свою поврежденную ДНК, а также постоянная ликвидация дефектных митохондрий означают (по крайней мере, теоретически), что клетка способна делать все это неограниченно долго.

Дегенеративные болезни и последующий конец

Нам до сих пор точно не известно, какой именно сигнал запускает процесс апоптоза, но к этому сигналу, вероятно, имеют отношение два фактора: процент дисфункциональных митохондрий и общий уровень АТФ в клетке в соотношении с ее энергетическими потребностями. После поступления сигнала о необходимости начать апоптоз судьба соответствующей ткани или целого органа зависит от специфики составляющих его клеток. Если речь идет о таком типе клеток, которые регулярно заменяются стволовыми клетками с их сохранившимися в первозданном состоянии митохондриями, то проблем не возникнет. Но если апоптоз начинается среди незаменимых (как правило) клеток, ткань начинает атрофироваться, а оставшимся клеткам приходится выполнять все более тяжелую нагрузку, удовлетворяя потребности органа. По мере того как выживающие клетки приближаются к собственному «порогу смерти», они становятся все более уязвимыми к бесчисленному количеству внешних факторов, накладывающих на них дополнительное бремя. Чем старше становится человек, тем меньшее число клеток вынуждено выполнять работу, предназначенную для многих. Следует подчеркнуть: это объясняет только факт того, что исследователи не могут зафиксировать выход митохондриальных мутацией из-под контроля. Дефектные митохондрии и клетки, в которых они находятся, постоянно уничтожаются жизнью. К несчастью, при этом число функциональных клеток в каждом из специфических органов все равно уменьшается, а атрофия нарастает.

Именно так развиваются дегенеративные болезни. Понижение качества бета-клеток в поджелудочной железе ведет к падению уровня инсулина в организме; атрофия сердечных мышц делает их сокращения менее эффективными, а отмирание нейронов головного мозга означает развитие деменции. В каждом случае происходит пересечение некоего порога, за которым начинается разрушение. Потеря нескольких клеток в сердце вряд ли приведет к сердечной недостаточности, но потеря достаточного их числа вызовет нарушения в работе сердца.

Если вы думаете, что тема дегенеративных болезней сильно напоминает тему старения, то совершенно правы. По сути, речь идет о похожих и взаимосвязанных процессах. Отсюда следует важный вывод: если мы найдем способ воздействовать на вызывающий дегенеративные заболевания процесс старения, то (по крайней мере, теоретически) сможем выйти за предел существующего максимума продолжительности жизни и отсрочить все связанные с увяданием болезни.

Так как скорость формирования свободных радикалов в очень высокой степени коррелирует с максимальной продолжительностью жизни, наиболее значимым является вопрос о том, как именно они влияют на апоптоз. Некоторые виды, например крысы, обладают клетками, которые быстро испускают большое количество свободных радикалов. Соответственно, эти клетки быстро достигают порога смерти, после чего получают сигнал к апоптозу. Для клеток же человеческого организма достижение этого порога занимает многие-многие годы. Если бы мы смогли еще в большей степени уменьшить скорость появления свободных радикалов в наших митохондриях, у нас получилось бы отложить время начала дегенеративных болезней или даже полностью от них избавиться. Пока что сохранение функций митохондрий и уменьшение скорости их увядания представляется наиболее перспективным и реалистичным способом борьбы как с дегенеративными заболеваниями, так и со старением. Лично у меня мурашки по коже от осознания близости к тому, чтобы найти секрет долгой и здоровой жизни.

Фармацевтическая промышленность ежегодно тратит миллиарды долларов на исследования в этой области, однако все, чего получается добиться, – это подвижки в симптоматическом лечении. На наш взгляд, ошибка (среди многих других) заключается в самой идеологии этих исследований. Лекарства практически всегда используются в тех случаях, когда болезнь уже проявила себя в физических симптомах, и почти никогда не применяются для профилактики заболеваний. Если наши митохондрии действительно являются единственным важным фактором старения и дегенеративных болезней и если мы не можем запустить биологические часы в обратную сторону, то предотвращение разрушительных процессов должно начинаться еще в детстве.

Как я отметил выше, даже индустрия БАДов находится на ложном пути со своим навязчивым маркетингом антиоксидантов. В вызванном

антиоксидантной лихорадкой ажиотаже эти добавки рекламируются в качестве лекарства от большинства недугов, и хотя напор рекламной кампании несколько упал, слово *антиоксиданты* остается маячком, притягивающим к себе доверчивых потребителей. Несмотря на то что антиоксиданты действительно могут принести пользу при лечении некоторых болезней согласно результатам *некоторых* исследований, данные других исследований показывают, что избыток антиоксидантов способен принести вред. Именно потому, что они рекламируются как натуральная и здоровая пища, их не следует принимать без разбора и в неограниченном количестве. Если митохондриальный термостат перестает функционировать в нормальном режиме, то клетки теряют способность соразмерно реагировать на стресс. В долгосрочной перспективе это подрывает естественную защитную систему организма. Феномен митохондриального термостата объясняет также тот факт, что хотя прием антиоксидантов может продлить жизнь людей, страдающих от тех или иных заболеваний (по сравнению с другими больными, которые не получают антиоксидантов), он не может увеличить максимальную продолжительность жизни вида. Антиоксиданты, вероятно, полезны для внеклеточных компонентов, на поверхностях мембран и, возможно, даже в цитоплазме наших клеток, но маловероятно, что они способны нейтрализовать свободные радикалы, проникающие в матрицу митохондрий.

Тем не менее углубление знаний о митохондриях дает нам новую надежду в области медицины. Если все генетические и внешние факторы, приводящие к возрастным дегенеративным заболеваниям, сходятся в митохондриях, нам просто нужно сосредоточиться на этой уникальной органелле. Учитывая результаты самых последних исследований, которые указывают на существование сложных взаимодействий между митохондриями и другими органеллами, такими как пероксисомы[16] и эндоплазматическая сеть, следует констатировать, что мы, по-видимому, сделали еще один широкий шаг к тому, чтобы выявить универсальный механизм, лежащий в основе умирания и сопутствующих ему болезней.

Становится жарко: рассеивание протонного градиента

Любое обсуждение митохондрий не будет полноценным, если не исследовать их роль в производстве тепла. Известно, что протонный градиент может идти или на производство АТФ, или на теплопродукцию, а протоны, рассеивающиеся с выделением тепла, не могут идти на производство АТФ. В ряде случаев специальные белки рассеивают протонный градиент через внутреннюю мембрану митохондрий, в результате чего вместо синтеза АТФ повышается производство тепла.

Технически в этом случае перенос электронов по ЭТЦ и выкачивание протонов продолжаются в нормальном режиме, однако протоны не возвращаются назад через АТФ-синтазу, и создание новых молекул АТФ прекращается. Возвращение протонов происходит через иные каналы во внутренней мембране, которые называются *разобщающими белками* (UCP) и уменьшают (рассеивают) протонный градиент, что приводит к производству тепла.

Этот процесс позволяет ретроспективно проследить эволюцию теплокровных животных, которые в процессе развития приобрели способность к холодному термогенезу (выработке тепла не за счет сокращения мышц). При холодном термогенезе посредством разобщающих белков в *бурой жировой ткани* происходит разъединение клеточного дыхания и фосфорилирования, то есть быстрое окисление питательных веществ происходит с низкой интенсивностью производства АТФ. В отличие от холоднокровных животных, таких как рептилии, теплокровные птицы и млекопитающие обладают внутренним источником тепла (*эндотермией*). Различие между теплокровными и холоднокровными животными заключается именно в локализации источника тепла (температура тела и у тех и у других может быть примерно одинаковой).

При этом речь идет о способности генерировать тепло на основе активности внутренних органов, таких как мозг и сердце. Дело в том, что многие как теплокровные, так и холоднокровные организмы (включая змей, акул и некоторых насекомых) способны самостоятельно вырабатывать тепло за счет физической деятельности. Органические же генераторы тепла внутри организма присутствуют только у птиц и млекопитающих, в том числе и у людей.

Интересные факты о том, как это произошло, вы можете найти все в той же книге Лэйна, нас же интересует то, что эндодермия, помимо повышения физических возможностей организма (у согретых мышц реакция быстрее) и адаптивности к холодной среде, защищает митохондрии от повреждения, поддерживая поток электронов в периоды низкой потребности клетки в энергии.

Но как это происходит? Если АТФ не используется в силу ее невысокой востребованности, то возникает дефицит АДФ, и АТФ-синтаза прекращает свою работу. Именно в этот момент возникает опасность, что электроны, бегущие вниз по ЭТЦ, выскочат из ряда и вступят в реакцию с кислородом, в результате чего формируются разрушители-супероксиды. Вернемся к нашей метафоре – речной гидроэлектростанции, состоящей из плотины и водохранилища. В периоды клеточного покоя водный поток (протоны), текущий сквозь турбины (АТФ-синтаза), ослабевает, и резервуар за дамбой может переполниться (наводнение подобно лавине свободных радикалов). Для снижения риска наводнения и существуют водоотводные каналы (разобщающие белки).

Представьте себе спортсмена, который после трудной тренировки поел и лег отдыхать. Изматывающие физические упражнения потребовали от него большого расхода энергии, однако гликоген[17] и жир, находящиеся в пище, быстро восстановили дефицит калорий. Клетки же отдыхающего организма находятся в состоянии покоя и не нуждаются в притоке энергии, вследствие чего митохондрии переполняются электронами, извлеченными из пищи. Мы уже знаем, что это опасная ситуация: когда ЭТЦ переполняется медленно двигающимися (в результате слабого спроса на энергию) электронами, последние мешают друг другу, создают заторы и с легкостью могут перерродиться в свободные радикалы.

Спортсмен мог бы встать и вновь начать двигаться, используя всю избыточную энергию, но есть и другой способ выйти из опасного положения: рассеять лишнюю энергию. Именно этой цели и служат разобщающие белки, которые работают как перепускные клапаны или водоотводные каналы. Они снижают протонный градиент и отсоединяют электроны от синтеза АТФ. Проходя сквозь шлюзы разобщающих белков, потенциальная энергия протонного градиента высвобождается и рассеивается в качестве тепла. Одновременно продолжается перенос электронов по ЭТЦ, потому что выкачивание протонов не приводит к слишком высокому уровню протонного градиента. В результате этого процесса клетка предотвращает появление множества свободных радикалов.

Если организм млекопитающего находится в покое, то 25 % протонного градиента его митохондрий рассеивается в виде тепла. Мелким млекопитающим, таким как крысы, и даже человеческим младенцам, приходится поддерживать производство тепла с помощью бурого жира. В клетках бурого жира находится множество митохондрий и разобщающих белков, и так как практически все протоны, проходящие через разобщающие белки, генерируют тепло, он особенно важен для маленьких млекопитающих. У них и у младенцев соотношение поверхности кожи (теплоотдача) и объема тела (теплообразование) характеризуется сравнительно большой площадью теплоотдачи. Из-за маленьких размеров тела младенцы интенсивно расходуют тепло, их организм регулирует температуру недостаточно (дети не умеют дрожать, когда чувствуют холод). С переохлаждением же справляются островки бурого жира, которые сосредоточены вокруг шеи, на спине и плечах. По мере взросления жировые отложения этого типа уменьшаются.

Контроль над бурым жиром, разобщающими белками и скоростью метаболических процессов в сочетании со снижением образования свободных радикалов – важный фактор предотвращения самых разных проблем со здоровьем (глава 3 «Массаж и гидротерапия»). Ну и, наконец, бурый жир мог бы сыграть весьма важную роль в профилактике ожирения. Как бы то ни было, я до сих пор придерживаюсь идеи, что без митохондрий и рассеивания протонного градиента эволюция никогда не привела бы к появлению теплокровных животных, и мы бы до сих пор

пребывали в состоянии рептилий со всеми вытекающими последствиями.

Интересно прояснить, как именно адаптируются к лютому холоду такие животные, как полярные медведи (их среда обитания противоположна жаркому климату пустыни, где пребывают верблюды, о которых мы говорили в разделе «Игра в “горячую картошку”: электрон-транспортная цепь (ЭТЦ)»). Белые медведи обитают только в Арктике, где они проводят большую часть времени, перемещаясь по ледяным полям. Популяции этих удивительных хищников обнаружены в самых суровых районах США (штат Аляска), Канаде, России, Гренландии и Норвегии. Температура там понижается до 55 °С ниже нуля, а скорость ветра достигает 50 км/ч.

Обладая толстым подкожным слоем бурого жира (известного также как *медвежий жир*), белые мишки не только являются превосходными пловцами (в этом им помимо жира помогают два слоя плотного, масляного и водонепроницаемого меха), но и могут генерировать большое количество тепла, обогревая себя изнутри.

Потребность во внутренней печке приводит к тому, что примерно половина потребляемой белым медведем пищи используется исключительно для производства тепла. Чем холоднее становится арктическая зима, тем больше медведь должен есть, чтобы сохранять тепло. Активное накопление жира (особенно бурого), потребление жира (прежде всего, тюленьего) и его сжигание в целях получения тепла означают, что белый медведь редко нуждается в питье воды. Он удовлетворяет свою потребность в воде, извлекая ее из пищи и из сжигаемых жировых накоплений (вспомним, что комплекс IV, находясь в конце ЭТЦ, представляет собой, среди прочего, генератор воды). Если вы видите белого медведя, пьющего воду, значит, он крайне истощен и уже долгое время голодает. Также интерес вызывает следующий факт: в результате глобального потепления и изменения климата, повлекших за собой сокращение площади ледяного покрова – среды обитания белых медведей, – эти животные вынуждены тратить больше энергии на то, чтобы плавать между льдинами, охотясь на тюленей. В результате у них остается меньше жира для производства тепла. Кроме того, исследователи отмечают, что в отсутствии морской добычи белым медведям приходится искать себе пищу на суше, где им трудно преследовать жертв, и поэтому мишки довольствуются птичьими яйцами, которые не могут обеспечить их необходимым количеством жира.

Согласно Лэйну, изучение бурого жира также помогает объяснить некоторые различия в подверженности болезням между расами и этносами. Как мы уже знаем, митохондрии представляют собой ключ к дегенеративным болезням и старению. Механизм же разобщения клеточного дыхания и фосфорилирования по-разному эволюционировал у представителей тех или иных этнических групп. Изучив эскимосскую популяцию на Крайнем Севере, исследователи выяснили, что эскимосы

обладают сравнительно большим количеством бурого жира. Не нужно быть ученым, чтобы понять, почему это так. Подобно белым медведям, другие обитатели арктических земель нуждаются в мощном внутреннем источнике тепла, чтобы противостоять стуже. Благодаря обширным запасам бурого жира митохондрии, живущие в организме эскимоса, выделяют относительно немного свободных радикалов. Неудивительно, что эскимосы существенно реже, чем представители западных этносов, страдают от дегенеративных болезней, таких как сердечная недостаточность.

С другой стороны, представители негроидной расы, чьи предки жили в обжигающей жаре экваториального солнца, явно не нуждаются в интенсивном выделении внутреннего тепла и, соответственно, обладают малым запасом бурого жира. Их митохондрии являются плотными, и большая часть соответствующего протонного градиента используется для генерации АТФ и энергии, а не тепла. К сожалению, это влечет за собой появление роя свободных радикалов, и поэтому, например, афроамериканцы в гораздо большей степени, чем другие жители Америки, подвержены дегенеративным заболеваниям. Физические упражнения и активный образ жизни критически важны для тех людей, чье генеалогическое древо по материнской линии укоренено в экваториальных краях (напоминаю, что митохондрии передаются по материнской линии). Они должны постоянно использовать свои АТФ. Конечно, митохондрии – только часть сложного пазла, так как есть множество других физиологических, эпигенетических и социоэкономических факторов нахождения представителей негроидной расы в зоне риска дегенеративных болезней. Но у ученых открылись глаза, когда было доказано, что некоторые из важных феноменов как минимум объясняются различиями в области митохондриальной генетики.

Могу говорить только за себя, но я нахожу все это чрезвычайно увлекательным! Надеюсь, вы тоже. Что ж, теперь, когда вы посвящены в историю эволюции митохондрий (и вообще в их мир, играющий столь важную роль в нашем человеческом мире), давайте узнаем, как митохондрии влияют на болезни.

2
Темная сторона Силы
Нарушения, связанные с дисфункцией митохондрий

Мы уже ответили на вопрос, почему генерация энергии митохондриями является основой здоровья и благополучия, а также необходима для

физической, жизненной силы и даже сознания. Мы знаем, что нарушения функционирования митохондрий (пусть они будут слабыми и невыраженными) могут вызывать слабость, повышенную утомляемость и когнитивные проблемы. Также мы знаем, что определенные химические вещества, мешающие работе митохондрий, – это потенциальные яды. Наука утверждает, что прекращение полноценной работы митохондрий представляет собой основную причину не связанных друг с другом на первый взгляд дегенеративных болезней и даже процесса старения как такового.

В этом разделе я сосредоточусь, прежде всего, на темной стороне митохондрий – последствиях для здоровья, связанных с дефектными митохондриями. Я должен, однако, сейчас оговориться, что изложенная мной ниже информация далека от исчерпывающей. По большому счету мы исследуем только верхушку айсберга. Я предлагаю общий обзор проблематики, который позволит вам еще в большей степени оценить важность митохондрий в нашей жизни – как в отношении здоровья, так и болезней. Некоторые из заболеваний, о которых мы поговорим, являются генетическими (и входят в группу *митохондриальных заболеваний*), в то время как другие приходят извне (речь идет о вирусных инфекциях, загрязнениях окружающей среды, чрезмерном потреблении калорий, естественном старении и о многом другом).

Кратко о биоэнергетике

Биоэнергетика – это раздел биологии, изучающий совокупность процессов преобразования внешних ресурсов в биологически полезную работу (энергетические процессы) живых организмов. Это важная область знаний, так как проблемы с производством и использованием энергии являются ключевой причиной возникновения многих болезней, в которых митохондрии играют ключевую роль (как мы в ближайшее время убедимся).

Несмотря на то что ученые многое знают об АТФ, терапевты и другие врачи в целом не представляют себе, как использовать эти теоретические знания на практике. Давайте сначала обратимся к сердцу, которое использует для одного своего биения примерно 0,7 г АТФ и позволяет сердечной мышце сокращаться со скоростью около 60 раз в минуту или 1 раз в секунду. В таком режиме, сравнительно медленном даже для «здоровых» людей, сердце сокращается 86 400 раз в сутки. Сердце ежесуточно нуждается в 6000 г АТФ и пополняет свои энергетические запасы 10 тысяч раз в 24 часа! Но как оно расходует столь чудовищное количество энергии?

Перед тем как рассмотреть процесс использования АТФ, разберемся в сути этого универсального источника жизненной энергии. АТФ (аденозинтрифосфат) состоит из трех элементов: *аденина* (пуринового основания), *D-рибозы* (пентозы, относящейся к классу пятиуглеродных

моносахаридов) и трех остатков фосфорной кислоты. Потребляемая клеткой энергия высвобождается, когда фермент забирает у АТФ фосфат, конвертируя химическую энергию, заключенную в связях между элементами, в энергию механическую. После потери фосфата АТФ превращается в АДФ (аденозиндифосфат). Как вы помните, в главе 1 (раздел «АТФ-синтаза: соединение ЭТЦ и окислительного фосфорилирования») мы говорили о том, что благодаря АТФ-синтазе фосфат вновь прикрепляется к АТФ во внутренней мембране митохондрии, воссоздавая АТФ.

Так как клетка обеспечивается двумя базовыми ингредиентами – электронами из пищи и кислородом из воздуха, – этот цикл беспрепятственно повторяется миллионы раз в секунду в каждой клетке нашего организма. Непрерывная рециркуляция АТФ позволяет клетке постоянно наполняться энергией. Однако если клетка испытывает серьезный дефицит либо в кислороде, либо в топливе, то ее функционирование нарушается.

Показательный пример кислородной депривации – состояние после *инфаркта миокарда*. Инфаркт миокарда возникает в случае блокировки артерии, по которой кровь доставляется в сердечную мышцу. Последняя продолжает работать с прежней скоростью, но на холостом ходу, так как в нее не поступает кислород, без которого невозможен нормальный синтез АТФ. Сейчас наука не может определить, локализованы ли запасы АТФ в определенных участках организма или они свободно перемещаются по телу, но можно с уверенностью утверждать, что есть определенные зоны особенно высокой его концентрации (например, в сердечной мышце или в области движения ионов через мембрану). Так или иначе, безотносительно к тому, где находится АТФ, после того как он высвобождает свою энергию и превращается в АДФ, должно произойти воссоздание АТФ, которая покидает митохондрию, следуя туда, где есть потребность в энергии. Небольшое количество АДФ находится в цитозоле (жидкой растворимой части цитоплазмы клетки, заполняющей пространство между органоидами), где и возвращается в состояние АТФ (без проникновения в митохондрии). Эта АТФ обычно связана с клеточными мембранами, обеспечивая энергию, необходимую для контроля движения ионов через них.

Все это хорошо, но возникает вопрос: если митохондрии обеспечивают 90 % потребностей клетки в энергии, то как обеспечивается передача АТФ в ее «уголки»? Молекулы АТФ, синтезированные внутри митохондрии, должны вернуться в цитозоль, где используется ее энергия. В то же время АДФ из цитозоли должен возвращаться в митохондрии, чтобы там вернуться в состояние АТФ. Сами по себе АТФ и АДФ не способны пройти сквозь мембрану митохондрий, поэтому при участии специального фермента – *АТФ-АДФ транслоказы*, расположенной во внутренней мембране митохондрий, АТФ

транспортируется в цитоплазму в обмен на АДФ. Представьте себе целлюлозно-бумажный завод, который использует переработанные материалы, например новая бумага производится из старой. Для того чтобы этот завод работал без сбоев, новую бумагу следует отправлять за его пределы, чтобы она была использована, а затем возвращена и вновь переработана. Цикл переработки может быть нарушен и в том случае, если сырье не поступает в систему, и если новая бумага не удаляется из нее, чтобы снова вернуться в качестве сырья. Конечно, в целях производства бумаги теоретически можно использовать первичную древесную массу, однако для этого нужно выращивать деревья (на что уходят годы), после чего тратить серьезные ресурсы на превращение их в сырье. Похожим образом дело обстоит и в клеточном микромире. АТФ требуется для использования в качестве топлива и расщепления до АДФ, после чего АДФ возвращается в митохондрии и служит материалом для синтеза новых молекул АТФ. Синтез же АДФ с нуля – слишком долгий и энергоемкий процесс, подобный выращиванию деревьев.

Пища и кислород: ингредиенты для производства энергии

Базовые условия существования сложного живого организма – пища и кислород – являются ингредиентами, необходимыми митохондриям для производства энергии. Основным (и наиболее легкодоступным) видом клеточного топлива является *глюкоза* – простой сахар, содержащий 6 атомов углерода, извлекаемый и пищи, которую мы едим. Если мы потребляем больше питательных веществ, чем требуется для удовлетворения потребности в энергии, то ее остатки сохраняются в виде *гликогена*. Большинство из нас отличается от жвачных животных и не ест на протяжении всего дня без перерыва. Поэтому гликоген по мере необходимости идет в дело, расщепляясь до глюкозы. Первый этап в рамках этого процесса называется гликолизом. Гликолиз протекает в цитозоле. Так как он происходит рядом с клеточной мембраной, ученые считают, что гликолиз направлен прежде всего на генерацию энергии, обеспечивающей прохождение ионов через клеточную мембрану. Несмотря на то что гликолиз способен быстро привести к синтезу большого количества АТФ, этого количества далеко не достаточно для долгосрочного удовлетворения потребности клетки в энергии. При непосредственном расщеплении молекулы глюкозы появляются только две молекулы АТФ. Если же расщеплению подвергается гликоген, то создается три молекулы АТФ.

В ходе нормального углеводного метаболизма шестиуглеродная молекула глюкозы расщепляется на две трехуглеродные молекулы *пирувата*, которые затем проникают в митохондрию и

принимают участие во втором каскаде реакций производства энергии: цикле Кребса.

Поскольку клетка обеспечена достаточным количеством кислорода, пируваты трансформируются и расщепляются в рамках цикла Кребса, откуда новые химические соединения переходят к третьему циклу реакций: дыхательной электротранспортной цепи переноса электронов (ЭТЦ).

Однако в том случае, если клетка испытывает недостаток в кислороде, например в случаях чрезвычайно наряженной физической активности или при значительной закупорке артерий, то нормальное функционирование цикла Кребса нарушается и пируваты превращаются в *молочную кислоту* (а ее производные называются *лактатами*). Появление молочной кислоты вызывает падение уровня pH[18](что означает повышение кислотности), а это, в свою очередь, служит клетке сигналом о том, что ей требуется дополнительная энергия. Однако если концентрация молочной кислоты становится слишком высокой, то начинается клеточный стресс. На макроуровне он проявляется как жжение и боль в грудной клетке при физической активности (*стенокардия*). Речь идет об *ишемической болезни сердца* (ИБС), которая возникает при недостаточности питания сердечной мышцы, когда коронарный кровоток в силу неких его деформаций приносит недостаточное количество кислорода к тканям миокарда.

Итак, несмотря на то что гликолиз является жизненно важным процессом, а глюкоза доступна для большинства из нас, он не представляет собой наиболее эффективный способ производства энергии, точно так же как глюкоза – не идеальный источник энергии. Идеальный источник энергии – жирные кислоты. Жирные кислоты синтезируются в ходе процесса, называемого *бета-окислением* (β-окисление). Их сжигание обеспечивает 60–70 % всей энергии, которую вырабатывает и потребляет клетка. Именно здесь в игру вступает *L-карнитин* – природное вещество, родственное витаминам группы B (о нем мы подробно поговорим в главе 3, которая так и называется: «L-карнитин»). Внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для длинноцепочечных жирных кислот, однако эта проблема решается тем, что они проникают в митохондриальный матрикс, где и осуществляется бета-окисление. Нужно подчеркнуть, что L-карнитин – это единственная молекула, способная переносить длинноцепочечные жирные кислоты в матрикс. Без нее наш организм не смог бы использовать длинноцепочечные жирные кислоты для производства энергии.

Продукты бета-окисления поступают в цикл трикарбоновых кислот (точно так же, как это происходит с пируватами после метаболизма глюкозы). В рамках цикла Кребса жирные кислоты и пируваты лишаются электронов, которые передаются соответствующим транспортерам (таким молекулам, как НАДН ФАДН2) и с их помощью поступают в ЭТЦ.

В конечном счете каждая молекула глюкозы в ходе своего полного окисления образует 38 молекул АТФ (две в результате гликолиза и 36 благодаря циклу Кребса и ЭТЦ), а каждая молекула шестнадцатиуглеродной жирной кислоты под названием *пальмитат натрия* в процессе полного окисления образует 129 молекул АТФ. Неудивительно, что здоровые, полноценно функционирующие клетки предпочитают жирные кислоты в качестве источника топлива.

Эти цифры наглядно показывают, что без обеспечиваемого L-карнитином транспорта жирных кислот мы бы были вынуждены производить АТФ только из глюкозы с ее 38 молекулами АТФ. А без другого ключевого биогенного элемента – кофермента Q10 (как мы помним, эта молекула переносит электроны от комплексов I и II к комплексу III), а также без кислорода у нас оставались бы только 2 молекулы АТФ, синтезируемые посредством гликолиза. Возможно, представленная выше информация дает вам некоторое представление (отчасти интуитивное, если угодно) о значимости специфических биогенных веществ для оптимального функционирования митохондрий. Каждый шаг в процессе синтеза АТФ должен протекать с помощью конкретных биохимических помощников. В случае же их отсутствия клетке приходится производить АТФ в менее эффективном режиме, что плохо сказывается на ее жизнеспособности как целостной системы.

Синтез и круговорот АТФ (цикл АДФ-АТФ)

Несмотря на то что кофермент Q10 и L-карнитин представляют собой важнейшие условия нормальной работы митохондрии, они не могут производить АТФ, если клетка не обладает достаточным количеством АДФ качестве сырого материала. В конце концов, АДФ не появляется из воздуха по мановению волшебной палочки.

При нормальных обстоятельствах цикл АДФ-АТФ миллионы раз каждую секунду совершается в каждой клетке. Однако если запас кислорода исчерпан или ограничен или есть та или другая дисфункция митохондрий, то окислительное фосфорилирование (производство АТФ в митохондриях) прекращается или замедляется, в результате чего клетка использует АТФ быстрее, чем происходит замена топлива. (Мы помним, что окислительное фосфорилирование является основным источником АТФ – только две молекулы АТФ синтезируются вне этого процесса.)

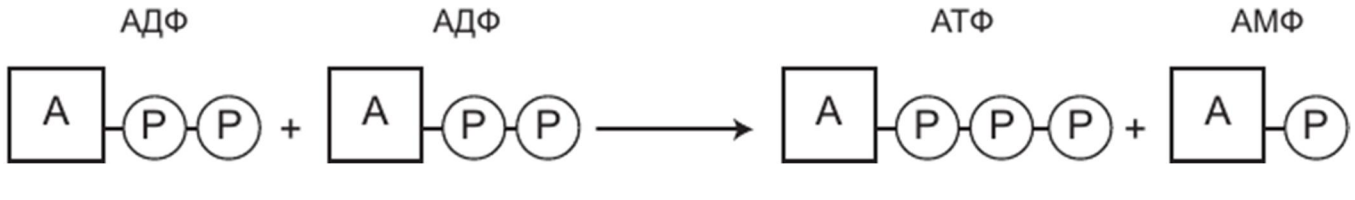

Рис. 2.1. Синтез АТФ посредством соединения двух АДФ. Этот процесс называется аденилаткиназной реакцией, или миокиназной реакцией. Кроме АТФ соединение двух АДФ приводит к появлению молекулы АМФ

Когда это происходит, концентрация АТФ в клетке уменьшается, а АДФ – увеличивается. В попытке исправить ситуацию клетка запускает процесс соединения двух молекул АДФ, вследствие чего в рамках процесса, называемого *аденилаткиназной реакцией*, формируются одна молекула АТФ и одна молекула АМФ (аденозинмонофосфата).

Эта реакция действительно сокращает количество накапливаемых в клетке молекул АДФ, но одновременно растет и число молекул АМФ. В результате перед клеткой встает задача справиться с обилием АМФ. Она делает это с помощью двух биохимических циклов реакций, продукты которых покидают клетку, что в итоге приносит ей вред, хотя удаление чрезмерного количества АМФ восстанавливает соотношение АТФ-АДФАМФ, общее количество соответствующих соединений в клетке становится гораздо меньше. Другими словами, клетка теряет свой энергетический потенциал вместе с потерей топливного сырья. Хорошим сравнением здесь является батарейка и ее электрическая емкость. Две батарейки AAA могут обеспечить энергией одинаковые устройства, так как обладают идентичными размером и функционалом. Однако время, которое пройдет до их истощения, определяется энергетической емкостью каждой из них и сильно отличается, в зависимости от качества конкретной батарейки. Скажем, батарейка с емкостью 1200 мА/час является более мощной и «держится» дольше, чем батарейка емкостью в 540 мА/час, даже если обе они относятся к батарейкам размера AAA.

Топливные блоки в клетке называются *пуринами*, и их потеря может иметь для клетки катастрофические последствия. К счастью, в случае дефицита пуринов организм сразу же начинает работать над их восстановлением, однако это длительный процесс, который может начаться только с помощью пятиуглеродного моносахарида D-рибозы.

Есть две биохимические цепочки реакций, в рамках которых происходит синтез D-рибозрибозы (начальный этап восстановления пула пуринов). Первый из них называется путем синтеза пуринов *de novo*[19]. Этот каскад реакций является слишком медленным. Ученые подсчитали, что человеческому сердцу понадобилось бы больше сотни дней для того, чтобы синтезировать все необходимые ему пурины при использовании пути de novo. Организм просто не способен достаточно быстро производить D-рибозу для пути de novo, чтобы преодолеть свое болезненное состояние. Вернемся к нашей метафоре – целлюлозно-бумажному заводу. Создание новой D-рибозы с нуля подобно выращиванию деревьев в течение многих лет (вместо переработки использованной бумаги).

Второй путь может быть назван *реутилизационным*. При его использовании клетка вместо того, чтобы удалять за свои пределы конечные продукты распада АМФ, сохраняет их в качестве блоков для строительства D-рибозы. Однако и в этом случае скорость синтеза D-рибозы является недостаточно высокой.

Легкое решение проблемы – компенсация недостатка D-рибозы за счет внешних источников типа БАДов. В этом случае с организма снимается ответственность за производство собственной D-рибозы, которая может поступать в него в практически неограниченном объеме и с неограниченной скоростью.

Важность обладания большим запасом (и резервами) энергии позволяет сократить ущерб, возникающий в результате кислородной депривации (например, в случае нарушения кровообращения того или иного органа (напомню, такого рода ситуация называется *ишемией*), как это случается при инфаркте или инсульте). Мы знаем, что клетки умирают, если митохондрии прекращают вырабатывать энергию. При ишемии уровень кислорода в клетках падает, и митохондрии больше не могут производить энергию посредством окислительного фосфорилирования. Напоминаю, что, по мере того как клетка пытается компенсировать эту потерю с помощью объединения двух молекул АДФ и создания одной молекулы АТФ, растет и концентрация АМФ, вследствие чего клетка должна расщеплять молекулы аденозинмонофосфата, чтобы избавиться от них. Если к моменту нарушения кровообращения энергетический запас соответствующих клеток находится на низком уровне, то они быстро оказываются в катастрофическом положении (а пурины быстро вымываются из цитоплазмы). При наличии же относительно надежного запаса топлива клетка может продержаться сравнительно долго. Величина энергетического запаса определяет степень не подлежащего восстановлению ущерба, который наносится лишенному притока крови органу, будь это мозг, сердце или любой другой функциональный центр организма.

Отсюда следует, что восстановление кровообращения – основная задача при ишемии. Чем быстрее будет восстановлено кровоснабжение пострадавшего органа (и, стало быть, к нормальным значениям вернется уровень концентрации кислорода), тем больше останется пуринов в энергетическом пуле клеток пораженной части организма.

Картина кислородного дефицита является яркой и понятной в таких случаях, как инсульт или инфаркт, однако многие болезни вызываются менее явными нарушениями кровообращения. Речь идет о гипоксии – пониженном содержании кислорода в организме или отдельных органах и тканях. Одной из причин *гипоксии* является накопление бляшек в сердечных артериях, что приводит к ограничению полноценного кровотока. При гипоксии скорость синтеза АТФ падает, а вымывание пуринов из клеток, наоборот, ускоряется (хотя и в меньшей степени, нежели при выраженной ишемии). Клетки не могут производить столько

энергии, сколько требуется для их нормальной работы. У гипоксии множество имен. Например, когда дефицит кислорода возникает в сердечно-сосудистой системе, речь идет о *заболеваниях коронарных артерий* или о *застойной сердечной недостаточности*.

Что ж, поскольку мы об этом заговорили, начнем обсуждение темы болезней с нарушений в сердечно-сосудистой системе.

Роль митохондрий в заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) включают в себя широкий круг болезней и, скорее всего, очень интересуют большинство читателей, представляя наиболее острую проблему современной медицины. Смертность от патологии сердца и сосудов в глобальном масштабе вышла на первое место наряду с опухолями (в зависимости от конкретного региона или страны, ССЗ и онкология меняются местами в топ-листе причин смерти).

Стенокардия, ишемия, застойная сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция – все эти проблемы берут начало в нарушении энергетической функции митохондрий. Следует подчеркнуть, что они не только возникают в результате дефицита энергии в клетках, но и в свою очередь приводят к вымыванию пуринов – строительных блоков АТФ – из внутреннего пространства клетки. Когда пурины покидают клетку, они трансформируются в мочевую кислоту: стало быть, высокий уровень мочевой кислоты в организме больного человека с высокой степенью вероятности говорит о нарушениях в синтезе АТФ (важная информация для врача, принимающего решение о выборе способа лечения).

В обычной ситуации без внешней поддержки сердцу требуется примерно две недели (а в некоторых случаях и несколько месяцев) для того, чтобы компенсировать урон в АТФ, вызванный ишемическим приступом (необходимо учитывать еще и то обстоятельство, что помимо восстановления утраченного сердце должно вырабатывать энергию для удовлетворения своих актуальных потребностей). Поэтому большинство больных ишемией нуждаются в особом лечебном питании, которое позволяет сравнительно быстро восстановить внутренний энергетический баланс. Подробно об этом виде терапии мы поговорим в главе 3.

Феномен гладкой мускулатуры

Наибольшая часть нашей сердечно-сосудистой системы состоит из гладких мышц (эти мышцы относятся к непроизвольным мышцам, то есть

их сокращение не зависит от сознательного контроля). Давайте поговорим об их значимости, а также о последствиях в нарушении их функционирования. Гладкие мышцы представлены в кровеносных сосудах и коже, а также в органах, в том числе в желудке, кишечнике, мочевом пузыре, дыхательных путях, матке, пещеристых телах пениса и клитора. Кроме того, радужная оболочка и хрусталик глаза содержат сфинктер и дилататор зрачка (гладкие мышцы, регулирующие величину зрачка в зависимости от освещенности), а волосы (кроме волос в области подбородка и лобка) обеспечены специальными мышечными «поднимателями».

Первичным органом контроля гладких мышц являются центры вегетативной нервной системы (ВНС, автономная нервная система находится вне сознательного контроля и управляет непроизвольными действиями организма, включая, например, переваривание пищи). Помимо вегетативной нервной системы гладкие мышцы управляются гормонами и другими локальными химическими сигналами. Гладкие мышцы совершают длительные тонические сокращения и медленные ритмические движения (например, медленные ритмические сокращения гладких мышц желудка, кишечника, мочеточников и других полых органов способствуют перемещению их содержимого; длительные же тонические сокращения гладких мышц сфинктеров полых органов препятствуют произвольному выходу их содержимого). Скелетные мышцы, напротив, находятся под сознательным контролем. Именно их мы напрягаем и расслабляем, решив протянуть руку или сделать шаг.

Сокращение волокон гладких мышц (проявляющееся в уменьшении длины их клеток) – управляемый процесс. Активность некоторых гладких мышц находится на низком уровне при отсутствии внешних стимулов. Такая активность называется тонусом гладкой мускулатуры, и его интенсивность варьирует в зависимости от тех или иных факторов. Держите это в уме, когда мы будем обсуждать, как это связано с такими заболеваниями, как гипертония (раздел «Кофермент Q10»).

Вне зависимости от конкретного стимула сокращение гладкой мускулатуры вызывается потоком ионов кальция, которые проникают в цитозоль из саркоплазматического ретикулума (мембранной органеллы мышечных клеток, главная функция которой – запасание ионов кальция) и связываются с *кальмодулином* – небольшим кальций-связывающим белком-медиатором кальциевой регуляции. В результате активируется другой белок под названием *миозин*. Это один из главных компонентов сократительных волокон мышц. При соединении миозина с еще одним белком – актином – образуется актомиозин – основной структурный элемент сократительной системы мышц (при этом головки миозина образуют *поперечные мостики*, связывающие между собой актиновые и миозиновые нити). Актомиозиновый комплекс обладает АТФазной активностью, то есть способен расщеплять АТФ, при этом

высвобождается энергия в значительном объеме, которая необходима для обеспечения мышечной сократительной активности.

Процесс же расслабления гладкой мускулатуры начинается с удаления ионов кальция из цитозоля и активизации фермента, который деактивирует миозин (речь идет о *фосфатазе легких цепей миозина* (ФЛЦМ), которая дефосфорилирует миозин и препятствует сокращению определенных клеток).

Важность расслабления гладких мышц

Многие не понимают, что расслабление мышц (удлинение мышечных клеток) требует значительного количества энергии. Будь это сознательное решение расслабить скелетные мышцы или непроизвольное расслабление гладкой мускулатуры, этот процесс требует понижения концентрации ионов кальция. Они должны быть выведены из цитозоля в эндоплазматический ретикулум. Однако достижение этой цели подразумевает использование соответствующего насоса и обеспечение его энергией, поскольку ионам кальция приходится преодолевать сопротивление градиента концентрации. Энергия эта, как мы понимаем, производится посредством АТФ. Находящийся в мембране эндоплазматического ретикулума фермент под названием *кальций-магниевая АТФаза*, будучи активированным, связывает два иона кальция и переносит их во внутреннюю часть эндоплазматического ретикулума, где они «консервируются» для дальнейшего использования.

На поверхности этого ионного насоса находятся два центра связывания АТФ, и АТФ должна быть прикреплена к ним, чтобы они работали. Но здесь есть нюансы. Первый из этих центров обладает высокой аффинностью[20]связывания с АТФ, и любая молекула аденозинтрифосфата, находящая в пределах его досягаемости, оперативно стыкуется с ним. После этого молекула АТФ расщепляется и превращается в АДФ. Второй же центр связывания не притягивает АТФ с той же легкостью. АТФ состыкуется с ним только в том случае, если энергомолекул столько много, что какая-то из них обязательно да попадет в «лузу». Но это означает необходимость особенно активного синтеза АТФ.

Состояние трупного окоченения – хороший пример того, что расслабление мышц требует больше АТФ, нежели их сокращение. После смерти кислород и питательные вещества больше не доставляются в мышцы, что приводит к остановке производства АТФ. Без достаточного количества АТФ ионы кальция не выводятся из клеток, вследствие чего мышцы больше не могут расслабиться.

Для работы кальций-магниевой АТФазы также необходимы ионы магния. Они связываются с каталическим центром[21]этого фермента, содействуя запуску соответствующих биохимических реакций. Без магния фермент

не сможет функционировать, гладкие мышцы – расслабляться (что влечет за собой повышенное кровяное давление, проблемы с сердцем и нарушения дыхания). Если вы слышали, что магний способствует оптимизации работы мышц и их расслаблению, то теперь знаете, почему это так.

Основы физиологии сердца

Давайте теперь обратимся к основной части сердечно-сосудистой системы – собственно, к сердцу. Человеческое сердце состоит из четырех камер: двух *предсердий* (*левое* и *правое*) и двух *желудочков* (*левый* и *правый*). *Систола* – одно из состояний сердечной мышцы при сердцебиении, а именно сокращение левого и правого желудочков и выброс крови в аорту из левого желудочка и в легочный ствол из правого желудочка. Фракция выброса сердца – это показатель объема крови, выталкиваемой в момент его сокращения систолы в просвет аорты. Рассчитывается фракция выброса исходя из соотношения объема крови, выбрасываемой в аорту, к объему крови, находящейся в левом желудочке в момент его расслабления, – обычно это порядка 50–70 %. Как это ни парадоксально на первый взгляд, сокращение сердечной мышцы требует меньше всего энергии во всем цикле сердцебиения. Дело в том, что все мышечные клетки (как гладких, так и скелетных мышц), включая клетки сердца, способны сокращаться даже при чрезвычайно низком уровне энергии (просто после этого они не смогут расслабиться).

За систолой следует *диастола*, при которой происходит расширение полостей сердца, вызванное последовательным расслаблением мышц предсердий и желудочков, во время которого оно заполняется кровью. Эта фаза сердечного цикла обычно длится не дольше трети секунды, но требует больше всего энергии. На это есть две причины, о которых мы только что говорили. Во-первых, энергия необходима для «размыкания» связей, установленных во время систолы (периода сокращений), что позволяет мышце вернуться в состояние покоя. Во-вторых, энергия нужна для удаления из клеток ионов кальция.

Без достаточного количества АТФ ионы кальция не могут быть выкачаны из клеток сердечных мышц, а сердце, соответственно, не может расслабляться и в достаточной степени наполняться кровью. Если это происходит, речь идет о *диастолической дисфункции*. Начальные стадии диастолической дисфункции характеризуются утолщением (*гипотрофией*) и одеревенением стенок сердечной мышцы (прежде всего, левого желудочка). Сочетание гипертрофии и одеревенения повышает кровяное давление и уменьшает количество крови, выталкиваемой из сердца во время систолических сокращений (пониженная фракция сердца). В результате сердце не может расслабляться и наполняться кровью, что в еще большей степени усугубляет его положение.

Несмотря на сохранение относительно нормальной систолической функции, диастолическая дисфункция – это ранний признак серьезных нарушений работы сердца: застойной сердечной недостаточности. Все кардиологи стремятся сохранить диастолическую функцию своих пациентов, и залогом этому являются обширные запасы АТФ.

Еще один энергозатратный процесс, связанный с сердечной деятельностью, представляет собой поддержание ионного баланса. Между входящим в клетки сердца и исходящим из него потоками должно сохраняться динамическое равновесие, необходимое для сохранения нормального электрохимического градиента, определяющего направление движения ионов через мембрану. Именно электрохимический градиент отвечает за сохранение нормального (регулярного) сердечного ритма. При анормальном электрохимическом градиенте в клетках сердца сердцебиение становится нерегулярным, возникают нарушения частоты, ритмичности и последовательности сокращений отделов сердца (*аритмия*).

Повышенные энергетические потребности сердца удовлетворяются малыми дозами АТФ. В результате запас АТФ должен постоянно снова и снова пополняться, и в этом заключается функция наших митохондрий. Надеюсь, теперь вы можете оценить, насколько важную роль митохондрии играют в «сердечных» вопросах, в том числе жизни и смерти. Впрочем, вскоре вы увидите, что их значимость выходит далеко за пределы сердечно-сосудистой системы: митохондрии представляют собой ключевой фактор, определяющий состояние практически любой функциональной системы организма.

Роль митохондрий в функционировании нервной системы, головного мозга и в когнитивном здоровье

Нуждающиеся в больших объемах энергии ткани особенно сильно зависят от работы митохондрий, и, соответственно, в них наиболее быстро проявляются симптомы митохондриальной дисфункции. Неудивительно, что центральная нервная система одна из первых начинает демонстрировать признаки нарушений биоэнергетических процессов. Нервные клетки (нейроны) поглощают огромное количество энергии, без которых они не могут выполнять свои сложнейшие функции.

Несмотря на то что головной мозг составляет только 2 % от общего веса организма, даже в состоянии покоя он потребляет примерно 20 % от общей энергии организма. Мозг – это клубок бесчисленных нервных сплетений, поэтому нарушение работы митохондрий оказывает на него особенно сильное отрицательное воздействие. И, наоборот, он чутко и

положительно реагирует в тех случаях, когда его митохондрии получают нужные питательные вещества.

Инсульт: удушение митохондрий головного мозга

Круговорот крови по сердечно-сосудистой системе позволяет каждой клетке постоянно обновлять запасы кислорода, глюкозы и других питательных веществ. В мозг поступает непропорционально много циркулирующих по организму крови (14 %) и кислорода (20 %). Испытывая чрезвычайно сильную потребность в энергии, мозг обладает очень маленькими энергетическими резервами. Метаболические процессы в нем выстроены так, что без притока новых источников энергии мозг может нормально функционировать только в течение одной минуты. Отсюда следует, что нейроны головного мозга крайне чувствительны к ишемии (нарушению кровообращения) и к гипоксии (кислородному голоданию). В случае прерывания устойчивого потока крови через ту или иную ткань головного мозга (это может быть вызвано тромбом в кровеносном сосуде или кровоизлиянием) в клетках этой ткани быстро прекращается обмен веществ. Лишенные кислорода, клетки сначала переходят к анаэробному метаболизму, однако этот маневр позволяет выиграть совсем немного времени. Всего несколько минут без крови, и нейронам наносится невосполнимый ущерб.

Во время инсульта прерывание кровотока происходит неравномерно. Нарушение циркуляции крови тем более выражено, чем ближе оно к очагу поражения, где дефицит крови может быть практически абсолютным. Находящиеся в нем клетки быстро погибают в процессе *некроза*. Мы помним, что, в отличие от *апоптоза*, некроз представляет собой неконтролируемый и неупорядоченный процесс, при котором клетки распадаются, а их содержимое попадает на близлежащую ткань, что вызывает воспаление.

Клетки, примыкающие к очагу поражения головного мозга, отмирают спустя часы или сутки после начала инсульта. Как и почему это происходит, пока остается загадкой, однако вторичный ущерб головному мозгу при ишемическом инсульте, по мнению врачей, можно предотвратить. Результаты все новых и новых исследований говорят о том, что как первичный, так и вторичный урон, наносимый нейронам в процессе инсульта, непосредственно связан с митохондриями, равно как связано с ними и врачебное вмешательство (оперативное или терапевтическое).

Интересен тот факт, что митохондрии в большей степени страдают при частичной блокировке кровообращения, чем при полной его остановке. Полное прекращение доступа крови одновременно означает и полное отсутствие кислорода, что, в свою очередь, уберегает митохондрию от окислительного стресса (напомню, речь идет о физиологическом стрессе или повреждении клеток живого организма в результате протекания нехарактерных для собственного метаболизма окислительных реакций)

и образования свободных радикалов. Если же кровоток перекрывается лишь *частично*, то в клетку продолжает поступать небольшое количество кислорода, и, соответственно, к свободным радикалам, образовавшимся вследствие нарушения процесса клеточного дыхания, добавляются новые внутриклеточные агрессоры. Кстати, этот механизм позволяет объяснить и вторичные повреждения головного мозга, о которых говорилось выше.

Результаты проведенного в 1992 году исследования говорят о том, что грань между обратимыми и необратимыми последствиями ишемии заключается в функциональном состоянии митохондрий. Другими словами, все зависит от способности митохондрий восстановить процесс окислительного фосфорилирования.

Будучи особенно чувствительными к сокращению притока артериальной крови, митохондрии клеток головного мозга демонстрируют признаки дисфункции даже при умеренном нарушении мозгового кровотока. Повреждение митохондрий после инсульта имеет много последствий, среди которых нарушение биоэнергетических процессов, нашествие свободных радикалов, блокировка вывода кальция, повышение эксайтотоксичности[22] и запуск запрограммированной смерти клеток. Отмечу, что нарушение работы одних митохондрий при инсульте запускает цепную реакцию деградации других митохондрий в тех областях мозга, которые хотя бы частично ограничены в поступлении крови. В результате возникает порочный круг клеточного разрушения в постинсультный период.

Главная цель врача при лечении больного инсультом – восстановить снабжение головного мозга кровью и, соответственно, кислородом. Однако даже здесь кроются «подводные камни». Несмотря на то что восстановление кровообращения *действительно* является главной целью при терапии инсульта, неосторожность в достижении этой цели может привести к тяжелым последствиям. Когда кислород вместе с кровью начинает поступать в пораженные участки мозга, митохондрии получают *еще более мощный* удар. Речь идет об *ишемически-реперфузионном повреждении* (синдром *ишемия-реперфузия*). Реперфузионный синдром, протекающий с реперфузионным повреждением, – тяжелейшее расстройство, зачастую возникающее при операциях на сердце и требующее своевременной диагностики и терапевтической коррекции.

В некоторых случаях, таких как запланированная операция, мы можем подготовиться к синдрому «ишемия-реперфузия», предприняв меры по снижению его влияния путем подготовки митохондрий и клеток к испытаниям, например, специальной диетой или введением в организм тех или иных веществ. Но при остром инсульте или инфаркте нет времени на подготовку. Давайте остановимся на этой теме.

При ограничении кровоснабжения головного мозга АТФ какое-то время продолжает использоваться клеткой для обеспечения своей повседневной активности, однако новые энергомолекулы уже не производятся, и поэтому клетка вынуждена соединять две молекулы АДФ в целях образования одной АТФ. Как мы уже знаем, это ведет к появлению избыточного количества молекул АМФ, которые удаляются из клетки, что влечет за собой ослабление ее энергетического потенциала. Нарастающий затем дефицит кислорода и питательных веществ вводит митохондрии в состояние гибернации (спящего режима). Восстановление же кровотока дает толчок целой лавине событий: мозг буквально накрывает волна кислорода и питательных веществ; митохондрии начинают постепенно просыпаться и оказываются в ситуации недостатка строительных блоков для АТФ (ведь они были «вымыты» из клетки в процессе удаления АМФ). Отсутствие необходимого количества пуринов не позволяет вышедшим из спячки и работающим в полную силу митохондриям восполнить дефицит в клеточном топливе (нарушается цикл АДФ–АТФ). Это приводит к сверхактивному образованию свободных радикалов, а не к восстановлению нормальной работы митохондрий. Рой свободных радикалов атакует клетки и выталкивает те из них, что уже близки к порогу смерти, за этот порог. Таков механизм ишемически-реперфузионного повреждения.

Степень разрушения головного мозга при инсульте зависит именно от вторичного ущерба, возникшего в результате ишемически-реперфузионного повреждения. В области научной медицины идет дискуссия о том, какой механизм – апоптоза или некроза – задействован при этой отложенной смерти нейронов (ряд исследователей предполагают, что речь идет о некоем промежуточном варианте). Данные современных исследований, как правило, свидетельствуют в пользу апоптоза. В нормальной ситуации апоптоз позволяет изящно и упорядоченно удалять поврежденные клетки, однако в случае инсульта он может быть случайно запущен в здоровых клетках. Впрочем, каким бы ни был механизм отложенной клеточной смерти, снижение наносимого им ущерба критически важно для максимально возможного сохранения функций головного мозга после инсульта. Заботясь о наших митохондриях, мы можем повысить их (и наши) шансы на выживание в случае тех или иных испытаний (подробнее об этом – в главе 3).

Роль митохондрий в дегенерации нейронов (нейродегенерации)

Еще в 1999 году появилась серия работ, в которых приводились результаты исследований, доказывающие, что митохондрии играют важную роль в процессе дегенерации нейронов. Как отмечает исследовательский коллектив под руководством Кассарино, «становится ясно, что слабые функциональные изменения в этих жизненно важных

клеточных генераторах энергии могут привести к постепенно развивающимся (и зачастую бессимптомным), но серьезнейшим патологическим изменениям в нейронах». Группа Кассарино сформулировала теорию нейродегенерации, основанную на понятиях мутации мтДНК, биоэнергетического увядания и разрушительной работы свободных радикалов. Проведенные на протяжении последних 20 лет дальнейшие исследования показывают, что эта теория также позволяет прояснить причины множества иных нарушений здоровья.

Эти исследования дали ответ о роли дисфункции митохондрий в гибели нейронов и в развитии целого ряда нейродегенеративных заболеваний, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона и хорею Хантингтона[23]. Несмотря на то что многие заболевания, старение и нейродегенерация имеют общие корни, физиология головного мозга во многом уникальна. За нарушениями его работы скрываются некоторые интересные механизмы и особенности.

Из всех органов человеческого организма головной мозг особенно уязвим в случае атак со стороны свободных радикалов (в результате своей насыщенности кислородом и жирными кислотами). Казалось бы, он должен обладать особенно мощной антиоксидантной защитой. К сожалению, это не так, и этот орган с его тонкими настройками сравнительно беззащитен перед угрозами со стороны свободных радикалов. В результате окислительное повреждение клеток головного мозга постепенно становится все более тяжелым. Это относится к каждому из нас, однако особенно опасно для людей с генетической (или экзогенной) предрасположенностью к нейродегенерации.

Большая часть запаса жирных кислот, которым обладает мозг, находится в клеточных мембранах, в отростках нервных клеток (таких как аксоны и дендриты) и в их митохондриях. С возрастом все больше этих липидов окисляется в насыщенной кислородом среде и под воздействием свободных радикалов, вследствие чего возрастает подверженность мозга дегенеративным болезням. Сохранение митохондрий – это важная стратегия профилактики медленного угасания наших ментальных способностей.

Эксайтотоксичность

В конце 80-х годов прошлого века ученые из Национальных институтов здоровья[24] предположили, что *эксайтотоксичность* (отравление нервных клеток, вызванное чрезмерно сильной стимуляцией) развивается в результате понижения энергетического уровня нейронов. Данное предположение было подтверждено результатами соответствующего исследования. Как оказалось, кофермент Q10 (мы помним, что это химическое соединение, входящее в состав БАДов, переносит электроны от комплекса I или комплекса II к комплексу III) защищает от эксайтотоксичности, повышая энергетический уровень нервных клеток.

Функция нейротрансмиттера *глутамата* (глутаминовой кислоты) заключается в передаче возбуждающих импульсов. Однако при нейродегенерации головной мозг становится чрезмерно чувствительным к глутамату, подсаживаясь на него, словно на наркотик, который становится медленно действующим возбуждающим токсином. Для митохондрий такое наркотическое состояние означает, что они постоянно получают команду производить ненормально большое количество энергии, превышающее действительные потребности нейронов. Столь лихорадочная активность митохондрий приводит к увеличению числа свободных радикалов и, соответственно, к разрушению генераторов энергии нервных клеток. В конечном счете эта цепь событий ведет к дисфункции самих нейронов.

Митохондрии и нервные импульсы (сигналинг)

Клетки головного мозга ведут разговор друг с другом с разной скоростью и интенсивностью. Иногда они говорят громко и четко, а иногда тихо мямлят. Долгое время ученые пытались понять, почему и как происходят эти изменения в общении между нейронами. Согласно исследованию команды Сана, результаты которого были опубликованы летом 2013 года, быстро двигающиеся митохондрии буквально выстреливают вспышками энергии, и именно здесь может находиться ключ к регулированию коммуникации между нейронами.

Сеть нейронов, расположенная по всему телу, контролирует мысли, движения и все органы чувств человека, отправляя и получая тысячи нейротрансмиттеров[25] через *синапсы* – пункты коммуникации между клетками. Нейротрансмиттеры вырабатываются в *пресинаптических везикулах*, тянущихся вдоль аксонов, и проходят через синаптическую щель, после чего их принимают рецепторы других синапсов. Они помогают контролировать силу посылаемых нейронами сигналов, регулируя количество высвобождаемых нейротрансмиттеров, равно как и специфику их высвобождения.

Синтез нейротрансмиттеров, их накопление и высвобождение, а также принятие и удаление этих химических веществ – все это требует энергии. Результаты предыдущих исследований показывают, что митохондрии могут быстро перемещаться вдоль аксонов от везикулы в везикуле. Исследование же Сана показало, что эти митохондрии способны контролировать силу сигналов, исходящих из везикул. Ученые использовали ультрасовременные методы для того, чтобы изучить процессы, происходящие в тот момент, когда митохондрии находятся в движении между высвобождающими нейротрансмиттеры везикулами. Было обнаружено, что последовательно интенсивные сигналы посылаются только тогда, когда митохондрии находятся рядом с источниками этих сигналов. Если же митохондрии удалялись от везикул или вообще отсутствовали рядом с ними, то поток сигналов время от времени ослабевал. Отсюда следует, что присутствие стационарных

митохондрий рядом с синапсами повышает стабильность и силу нервных импульсов. Данное направление исследований очень перспективно в плане исследования роли митохондрий в патогенезе нейродегенеративных болезней и любого неврологического заболевания в контексте эффективной и адекватной передачи нервных сигналов (речь идет о депрессии, синдроме дефицита внимания и гиперактивности и т. д.).

Углубляя исследования в данном направлении, ученые осуществляли манипуляции с перемещениями митохондрий. Для этого они изменяли уровень рекомбинантного белка человека синтафилина (syntaphilin (SNPH)), который помогает митохондриям прикрепляться к цитоскелету клетки внутри аксонов. Уменьшение количества *синтафилина* привело к ускорению движения митохондрий, а фиксация электрических импульсов, исходящих из соответствующих нейронов, свидетельствовала о высокой степени переменчивости исходящих от них сигналов. С другой стороны, повышение уровня синтафилина понижало скорость перемещения митохондрий, в то время как передача сигналов нейронами осуществлялась со стабильной интенсивностью. Предшествующие исследования выявили следующую закономерность: примерно треть митохондрий в аксонах находится в свободном состоянии, тогда как остальные – в стационарном. Межнейронная коммуникация, очевидно, в высокой степени зависит от быстро меняющихся событий, происходящих во множестве синапсов.

Кроме того, исследователи обнаружили, что блокировка синтеза АТФ в митохондриях приводит к уменьшению интенсивности нейронных сигналов, даже если митохондрии находятся рядом с высвобождающими нейротрансмиттеры везикулами. Исследование, проведенное группой Сана в 2013 году, добавляет в пазл ключевую деталь и позволяет нам с уверенностью связывать нарушения энергетической функции митохондрий и их перемещения в нейронах с нейродегенеративными заболеваниями, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона, а также боковой амиотрофический склероз.

Болезнь Альцгеймера: не забывайте о митохондриях!

Болезнь Альцгеймера – это один из наиболее распространенных вариантов приобретенного слабоумия: в возрасте 80 лет человек с тридцатипроцентной вероятностью может страдать от данного заболевания. Ее этиология сложна, и наука пока не может отделить в ней причины от следствий. Однако результаты недавних исследований позволяют прояснить многие из механизмов этой болезни.

На клеточном уровне речь идет о значительной потере нейронов и большом количестве прочных волокнистых отложений (известных также как *сенильные* или *старческие бляшки* или *нейрофибриллярные клубки*). В основе этих отложений лежит токсичный белок *бета-амилоид* – ключевой элемент болезни Альцгеймера, – который атакует нервные

клетки сразу с нескольких сторон. Он генерирует свободные радикалы, повреждает митохондриальную ДНК и нарушает процессы клеточной биоэнергетики и сворачивания (фолдинга) белков в ткани мозга, в результате чего и появляются нейрофибриллярные клубки. Есть доказательства, что синтез бета-амилоида – это попытка мозга защититься *против* окислительного стресса, или, другими словами, не причина, а следствие болезни Альцгеймера. В своей недавней книге *«Спасение от синдрома Альцгеймера»* (*The Alzheimer's Antidote*) Эми Бергер (Amy Berger) представляет превосходный обзор современных научных данных об этом заболевании и в соответствии с ними предлагает варианты диеты и изменения образа жизни, способствующие противодействию этому недугу. Рассматривая представляющиеся противоречивыми результаты исследований и гипотезы, Бергер делает следующий вывод: болезнь Альцгеймера возникает в результате нарушения обмена веществ. В рамках работы над книгой я также пришел к тому, что прежние представления о болезни Альцгеймера не соответствуют действительности: изучение современных исследований показывает, что большинство ученых в поисках способов предотвращения и лечения этой болезни делает акцент именно на митохондриях.

Согласно результатам некоторых исследований, степень деменции при болезни Альцгеймера коррелирует с уровнем нарушения биоэнергетических процессов в головном мозге. Интенсивность производства внутриклеточной энергии, вероятно, является более точным индикатором тяжести болезни Альцгеймера, нежели развитие бляшек. Данные одного из исследований свидетельствуют о том, что клинический уровень слабоумия не соотносится с плотностью нейрофибриллярных клубков, но прямо связан с дисфункцией митохондрий и, соответственно, с клеточной энергетикой.

Независимо от того, является ли появление бета-амилоида причиной или следствием окислительного стресса, другой мощный свободный радикал *пероксинитрит* (возникающий из окиси азота) окисляет липиды в мембранах нервных клеток. Это приводит к появлению высокотоксичного побочного продукта *4-гидроксиноненаля*, большое количество которого обнаружено в разных участках головного мозга больных синдромом Альцгеймера. 4-гидроксиноненаль убивает нейроны, не только непосредственно атакуя их, но и косвенно, делая их более уязвимыми перед эксайтотоксичностью. Кофермент Q10 и витамин Е могут защитить мембраны нейронов от перекисного окисления липидов, а CoQ10, как выяснилось, способен уменьшить вред, причиняемый пероксинитритом, а также сократить количество 4-гидроксиноненаля, образующегося в кровотоке.

Хотя на сегодняшний день наука не определила основную причину синдрома Альцгеймера, интерес представляет мультифакторная теория, предложенная в 1997 году Ван-Тао Йинг. В соответствии с этой теорией,

болезнь Альцгеймера развивается под влиянием четырех взаимодействующих друг с другом факторов: нарушения уровня концентрации белка – предшественника амилоида, кальциевого дисбаланса, разрушительной активности свободных радикалов и биоэнергетического дефицита.

Йинг приводит данные исследований, доказывающие, что каждый из этих факторов усиливает остальные и усиливается сам под воздействием каждого из них.

Переедание и болезнь Альцгеймера

Результаты исследования, представленного в 2013 году специалистами клиники Мэйо[26], говорят о том, что потребление от 2100 до 6000 калорий ежесуточно может удвоить риск возникновения легких когнитивных расстройств (MCI) – предшественников синдрома Альцгеймера – у людей старше 70 лет (в сравнении с теми, кто потребляет меньше 1500 калорий в сутки).

Хотя данные предыдущих исследований и указывали на связь между различными паттернами приема пищи и риском легких когнитивных расстройств (например, пожилые люди, придерживающиеся здоровой средиземноморской диеты, обладают определенным иммунитетом от такого рода нарушений и от трансформации MCI в синдром Альцгеймера), именно ученые из клиники Мэйо впервые доказали существование прямой корреляции между перееданием и этими расстройствами. Все это свидетельствует о том, что нужно тщательно следить за своей диетой. Еда должна включать в себя максимум питательных веществ и минимум пустых калорий, попадающих в организм вместе с избытком сахара, белым хлебом и солеными закусками типа чипсов.

Избыток калорий также связывается учеными со множеством других дегенеративных заболеваний. И, напротив, как мы уже отмечали, низкокалорийная диета (обеспечение клеток действительно нужными им питательными веществами при ограничении числа бесполезных калорий) коррелирует с увеличением продолжительности жизни и, возможно, со снижением риска развития дегенеративных болезней. Между прочим, этот факт придает дополнительный вес мультифакторной теории Ван-Тао Йинг в части соотнесения болезни Альцгеймера, разрушительной работы свободных радикалов и последствий нарушений биоэнергетических процессов в клетках. Синдром Альцгеймера активно изучается современными исследователями, и я надеюсь, что вскоре у нас будет больше знаний, позволяющих помочь страдающим от него людям.

Болезнь Паркинсона: новый взгляд на терапию ДОФА-содержащими препаратами

Недавние исследования болезни Паркинсона, проводимые на животных, показывают, что кофермент Q10 способен защищать клетки мозга от нейротоксичности и эксайтотоксичности даже в тех случаях, когда бессильными оказываются другие могущественные антиоксиданты. Значение этого открытия состоит в том, что оно указывает на роль нарушения работы митохондрий и биоэнергетики клетки в развитии синдрома Парксинсона. Дальнейшие исследования подтверждают эту гипотезу.

При болезни Парксинсона умирание клеток происходит прежде всего в *черной субстанции* – отделе головного мозга, играющем важную роль в регуляции моторной функции и тонуса мышц, а также во многих вегетативных функциях: дыхании, сердечной деятельности, тонусе кровеносных сосудов. Нейроны черной субстанции вырабатывают нейромедиатор *дофамин*. Соответственно, их смерть приводит к понижению запасов дофамина, что ведет к ригидности мышц, тремору и гипокинезии (состоянию недостаточной двигательной активности организма с ограничением темпа и объема движений).

Результаты исследований говорят о том, что черная субстанция характеризуется наибольшим количеством мутаций митохондриальной ДНК в сравнении с другими отделами центральной нервной системы. У людей, страдающих синдромом Паркинсона, митохондрии соответствующих нейронов теряют способность эффективно выполнять целый ряд своих функций. Одной из наиболее изученных их дисфункций является пониженная активность комплекса I (как мы помним, первого звена в ЭТЦ). Эксперименты над крысами с болезнью Паркинсона показывают, что угнетение работы комплекса I прямо следует за дозированным введением в организм биогенного вещества под названием ДОФА (диоксифенилаланина), применяемого как лекарственное средство при паркинсонизме), или дофамина. Результаты других экспериментов свидетельствуют о том, что дозированное введение ДОФЫ в организм крыс приводит к образованию в митохондриях свободного радикала гидроксила. Эти исследования впервые продемонстрировали, что линейное увеличение количества вещества, которого, как мы полагаем, недостает при болезни Паркинсона, может быть ошибочным направлением в терапии.

Мы помним, что свободные радикалы (супероксиды) образуются при выпадении электронов из ЭТЦ и вступлении их в реакцию с кислородом. Нарушение нормальной работы комплекса I повышает интенсивность утечки электронов, что, в свою очередь, способствует формированию все новых свободных радикалов. В конечном счете все это приводит к прекращению синтеза АТФ (напоминаю, что комплекс I – это основной очаг образования свободных радикалов). По мере нейтрализации супероксидов происходит формирование пероксида водорода. Однако при расщеплении пероксида водорода вместо воды может появиться свободный радикал гидроксил. Эти данные согласуются с тем фактом,

что концентрация гидроксилов повышается при угнетении комплекса I. Вопрос заключается в причине появления этих свободных радикалов вместо воды. Отгадка кроется в восстановленной форме иона железа (Fe^{2+}), который и катализирует превращение пероксида водорода в гидроксил. Учитывая это обстоятельство, исследователям следует уделить особое внимание возможной корреляции между отложениями железа в тканях головного мозга и развитием, а также частотой распространения болезни Паркинсона.

Результаты исследования роли дисфункции митохондрий в синдроме Паркинсона поставили вопросы о широко распространенном методе лечения с помощью ДОФА-содержащих лекарственных средств. Эти препараты прописываются врачами в рамках традиционной медицины благодаря их способности снимать симптомы паркинсонизма (по крайней мере, на какое-то время), однако они не устраняют причины этой болезни. Есть доказательства, что ДОФА-содержащие лекарства на самом деле могут усугублять положение вещей в плане некоторых глубинных причин синдрома Паркинсона. Весьма вероятно, что наступило время переосмыслить преимущества и недостатки терапии с использованием ДОФА-содержащих лекарственных препаратов. Хорошо известно, что со временем она теряет свою эффективность, и симптомы болезни возвращаются с неумолимостью палача. Стоит ли игра (временное симптоматическое облегчение) свеч (ускоренного прогрессирования болезни и повышения ее тяжести)?

Митохондрии больных синдромом Паркинсона также характеризуются некоторым (хотя и умеренным) угнетением активности комплекса III (второго по значению очага формирования супероксидов).

Кроме того, исследователи отмечают сравнительный дефицит в митохондриальных матриксах этих больных *альфа-кетоглутарат-дегидрогеназного комплекса* (KGDHC; ключевого фермента цикла Кребса). Этот фермент производит молекулы НАДН для комплекса I. Ученые выявили существенное уменьшение концентрации KGDHC в латеральной части черной субстанции людей, страдающих от болезни Паркинсона. Интересно, что аналогичные изменения зафиксированы в коре головного мозга больных синдромом Альцгеймера.

Флинт Бил, знаменитый нейролог, на протяжении многих лет доказывает, что кофермент Q10 обладает нейропротекторными свойствами, которые могут помочь в лечении таких болезней, как синдромы Альцгеймера и Паркинсона. Все больше собранных его командой научных исследований подтверждают его гипотезу. В частности, ими доказано, что митохондрии, находящиеся в тромбоцитах не получавших лечение больных синдромом Паркинсона (на ранних его стадиях), характеризуются пониженной активностью комплексов I, II и III (по сравнению с митохондриями здоровых сверстников этих больных).

Кроме того, команда Била сумела доказать, что введение кофермента Q10 в организмы зрелых и старых крыс повышает количество питательных веществ в них до уровня таких показателей у молодых крыс. Концентрация кофермента Q10 в митохондриях коры головного мозга подопытных крыс из экспериментальной группы поднялась на 10–40 %. Результаты последующего исследования, проведенного на мышах, говорят о том, что оральное введение кофермента Q10 позволяет смягчить последствия химически индуцированной нейротоксичности (которая в рамках эксперимента приводила к развитию болезни Паркинсона). После нескольких недель воздействия со стороны вызывающих болезнь Паркинсона химических веществ концентрация дофамина в полосатом теле и плотность аксонов дофаминергических нейронов понизились у мышей как из контрольной (не получающей кофермент Q10), так и из экспериментальной (получающей кофермент Q10) групп, однако у мышей экспериментальной группы эти показатели оставались существенно выше (37 и 62 % соответственно). Отсюда следует, что биоэнергетический дефицит является важным фактором развития болезни Паркинсона.

Депрессия

До 20 % людей страдает от ассоциированных со стрессом заболеваний, включая депрессию. Несмотря на десятилетия исследований, мы до сих пор не до конца понимаем суть этой сложной патологии головного мозга. Депрессия считается физическим заболеванием, но здесь присутствует определенное противоречие, потому что у нее отсутствует воспроизводимый, сенситивный, специфический биомаркер. Однако есть доказательства того, что дисфункция митохондрий и образование свободных радикалов могут быть связаны с нарушениями работы головного мозга и с расстройствами эмоциональных состояний. Изучение степени митохондриальной дисфункции в специфических тканях может расширить наше представление о депрессии и помочь нам выйти за пределы теории нейротрансмиттеров и рецепторных участков, а также объяснить повторяющиеся признаки и симптомы депрессии.

Все большее количество экспериментальных данных свидетельствует о том, что нарушение функционирования митохондрий – это фактор возникновения депрессии. Считается, что баланс между ответами, которые организм дает на стресс (адаптируясь к постоянно меняющейся среде), и доступной ему энергией (которую вырабатывают митохондрии) критически важен для ментального здоровья. Точнее говоря, стресс активирует определенные участки головного мозга и изменяет его структуру и функции (речь идет о *нейропластичности*[27]). Однако способность мозга гибко реагировать на вызовы имеет высокую метаболическую цену и, конечно, ответственными за удовлетворение дополнительных потребностей в энергии являются митохондрии.

Люди с оптимально работающими митохондриями справляются с энергетическими требованиями индуцированной стрессом нейропластичности и защищены от депрессии. Если же митохондрии человека находятся в плачевном состоянии, то истощение энергетического запаса головного мозга может нарушить его нейропластичность (и, стало быть, способность к адекватной адаптации), что через какое-то время вызовет риск заболевания клинической депрессией.

Я не утверждаю, что все пациенты с дисфункцией митохондрий страдают от депрессии или что все депрессивные пациенты переживают нарушение работы митохондрий. Тем не менее в ряде определенных случаев патология митохондрий действительно может быть причиной депрессии. Если это так, то перед нами открываются великолепные возможности как понимания природы депрессии, так и ее лечения.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности: митохондрии

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – это разноплановое нарушение, застрагивающее значительную и все возрастающую часть человечества. Это стойкое неврологическо-поведенческое расстройство развития, начинающееся в детском возрасте. Проявляется такими симптомами, как трудности концентрации внимания, гиперактивность и плохо управляемая импульсивность. Кроме того, при СДВГ у взрослых возможны снижение интеллекта и трудности с восприятием информации. Результаты нескольких исследований соотносят СДВГ с маркерами повышенного окислительного стресса и активности свободных радикалов. Также появляются все новые доказательства того, что данное расстройство связано с вредными атмосферными загрязнениями, которые отрицательно влияют на работу митохондрий.

Впрочем, каковы бы ни были причины (вредные выбросы, те или иные болезни, генетическая предрасположенность) необычно яростных атак свободных радикалов на митохондрии, наносимый этими атаками ущерб, возможно, является важным фактором в некоторых (не исключено, что во многих) случаях появления СДВГ. Это означает, что устранение дисфункции митохондрий может быть перспективным методом лечения некоторых больных СДВГ.

Как мы уже знаем, дисфункция митохондрий, возникающая в результате атаки свободных радикалов, приводит к энергетическому дефициту, а значит, к неэффективности и нестабильности передачи информации в нейронных сетях *астроцитами* (глиальными клетками мозга, которые составляют мозговое вещество, – основную не нейронную часть центральной нервной системы). Астроциты играют важную роль в

обеспечении нервных клеток энергетическими ресурсами. Они получают лактат из глюкозы (запасов гликогена) и отправляют его в нейроны, которым необходима энергия для быстрой передачи информации. Кроме того, астроциты обеспечивают лактатом *олигодендроцитов*, использующих его для *синтеза миелина*[28]. Это позволяет быстро передавать нервные импульсы. Астроциты обладают рецепторами, воспринимающими основные нейротрансмиттеры, используемые при передаче информации в «матрице» головного мозга, и способны выделять сигнальные молекулы, регулирующие выделение нейромедиаторов аксонами. Это доказывает, что они прямо вовлечены в информационную работу нейронов.

Согласно одной из биоэнергетических теорий – модели энергетического дефицита, – развитие поведенческих симптомов при СДВГ прямо связано с нарушением передачи лактата от астроцитов к нейронам. В рамках астроцитарно-нейронного шаттла (цикла) лактата глюкоза попадает в астроциты и преобразуется в запасы гликогена. После этого астроциты превращают гликоген в лактат, который высвобождается в межклеточное пространство и забирается нейронами.

Это критически важный механизм, потому что, как я упоминал выше, головной мозг потребляет приблизительно 20 % энергии всего организма. Астроцитарно-нейронный шаттл запускается именно в периоды интенсивной активности нервной системы, когда потребность в энергии превышает предложение. Глюкоза может как напрямую попадать в нейроны, так и находиться в гликогене астроцитов. Нейроны используют лактат в ходе цикла Кребса, а затем окислительного фосфорилирования, ведущего, как мы помним, к синтезу АТФ.

Лактат – крайне важный источник энергии для нейронов с их способностью к быстрому возбуждению, причем источник более качественный, нежели глюкоза. Причина этого заключается в том, что лактат, будучи продуктом гликолиза, а не материалом для него, способен быстрее производить АТФ. Кроме того, в отличие от глюкозы, лактат не требует АТФ для своего метаболизма (запомните, что для превращения глюкозы в лактат необходимы две молекулы АТФ). Так как нейроны испытывают нужду в большом количестве энергии, головной мозг, эволюционируя, научился использовать самый качественный из доступных ему энергетических источников для максимально быстрой передачи информации по нейронным сетям.

Однако при СДВГ синтез лактата с помощью астроцитов не позволяет удовлетворить энергетические потребности голодных и возбужденных нейронов в течение краткого периода особенно высокой нужды нервных клеток в топливе. Дефицит лактата приводит к локальному и мерцающему недостатку в АТФ; проблемам в восстановлении трансмембранных ионных градиентов (ведь для осуществления активного переноса ионов против градиента концентрации требуется

много энергии) и замедлению работы нейронов. Последствием всего этого являются нарушения когнитивных функций мозга.

Проявляются они в чередовании быстрого возбуждения нейронов и медленной несинхронизированной передачи информации, при которой мозг требует меньше, чем обычно, энергии, что позволяет ему восстановить энергетические ресурсы и вновь выйти на уровень нормального функционирования. Ученые считают, что короткие периоды истощения энергии, за которыми следуют периоды нормального энергетического обеспечения работы нейронной матрицы, приводят к свойственной больным СДВГ разнородности поведенческих реакций при решении ими сложных задач, требующих быстроты реакции и аккуратности.

Гликолиз (расщепление глюкозы и синтез лактата) в астроцитах происходит с помощью глутамата – наиболее распространенного возбуждающего нейротрансмиттера в нервной системе позвоночных. Однако у этого нейромедиатора есть и оборотная сторона, о чем хорошо знают люди, чрезмерно чувствительные к пищевой добавке, известной как глутамат натрия. При активном использовании глутамата для возбуждения нейронов происходит быстрое истощение их энергетических запасов. Многие из тех, кто не переносит глутамат натрия (а не только страдающие от СДВГ), сообщают, что после употребления пищи с добавлением этого вещества у них возникают сильная потливость и усиленное сердцебиение (воспринимаемые как *возбуждение*), после чего наступает приступ сильнейшей усталости (упадка сил). В нормальной ситуации астроциты поддерживают низкий уровень внеклеточной концентрации глутамата посредством движущей силы потока ионов, которая является комбинацией мембранного потенциала (электрический градиент) и градиента концентрации ионов (химический градиент). Однако при СДВГ, как мы помним, есть проблемы в восстановлении трансмембранных ионных градиентов, что приводит к замедлению вывода глутамата из межклеточного пространства. В результате возникает не только нарушение функций глутамата в качестве нейротрансмиттера, но страдают и нейропластичность мозга больного, который, помимо всего прочего, испытывает трудности (включая область памяти) в обучении чему-либо. Такого рода перевозбуждение может привести даже к клеточной смерти (митохондрии переходят предел своих возможностей по выработке энергии, что приводит к лавинообразному увеличению числа свободных радикалов и запуску цепи событий, завершающихся апоптозом). Известно, что у людей с СДВГ имеется дефицит серого вещества в головном мозге: смерть клеток, обусловленная дисфункцией митохондрий, означает атрофию соответствующего органа (и исключений здесь нет).

Описанный выше механизм позволяет понять, почему врачи – приверженцы классической медицины – прописывают

амфетамины[29] больным СВДГ. К примеру, *метилфенидат* (препарат «Риталин»[30]) действительно повышает КПД обработки глюкозы астроцитами в головном мозге. Этот препарат помогает людям с СДВГ, повышая их энергетический уровень, а также может помочь тем, кто страдает в результате нарушения миелинизации головного мозга, вызванной долгосрочным дефицитом лактата. Я думаю, большинство из нас согласится с тем, что речь идет о наркотике, который (особенно если его предлагать детям) может привести к серьезным отрицательным психическим нарушениям. Следует учитывать и тот факт, что общество (включая школу) ведет активную пропаганду против наркотиков. Существует более правильный способ борьбы с СДВГ, и мы обсудим его в главе 3.

Синдром хронической усталости, миалгический энцефаломиелит и фибромиалгия

Хотя *синдром хронической усталости, миалгический энцефаломиелит*[31] и *фибромиалгия*[32] – отдельные заболевания, но вследствие схожести их симптомов их часто рассматривают вместе. Я поступлю так же. Но при дифференциальной диагностике этих болезней боль в определенных «точках» повышенной чувствительности является основным признаком в случае фибромиалгии. Большинство других симптомов (таких как чувство усталости, когнитивные дисфункции, головные боли и расстройства сна) присутствуют при всех трех болезнях.

Полагаю, вы уже твердо усвоили, что проблемы возникают тогда, когда нарушается нормальный процесс производства клеточной энергии. К несчастью, большинство людей с синдромом хронической усталости постоянно находятся в состоянии несоответствия количества своей энергии требованиям среды. Результаты исследования, проведенного группой под руководством доктора Сары Майхилл и направленного на изучение исходных глубинных причин данного синдрома, говорят о том, что на физическом уровне он представляет собой следствие дисфункции митохондрий.

Напоминаю, что при перманентном дефиците энергии часть молекул АДФ объединяется для создания АТФ, однако это также приводит к появлению дополнительных молекул АМФ, которые удаляются из клетки, лишая ее материала, критически важного для строительства новых АТФ. В такой ситуации, стремясь к максимально быстрому возмещению энергетических потерь своих клеток, организм начинает производить АТФ напрямую из глюкозы посредством гликолиза (или *анаэробного метаболизма*), что позволяет значительно выигрывать в скорости, но приносит крайне мало энергии и по эффективности многократно уступает

аэробному (с использованием кислорода в митохондриях) метаболизму. Отступление к анаэробному метаболизму происходит во многих случаях СДВГ.

Как указывает Майхилл, это приводит к двум серьезным проблемам. Во-первых, молочная кислота (продукт анаэробного метаболизма) быстро накапливается в организме (как это происходит при повышенных физических нагрузках, например при спринтерском беге) и вызывает жгучие болевые ощущения в мышцах (внутренний ожог мышц). Переход к анаэробному метаболизму может быть оправдан только при кратковременных нагрузках, за которые мы все равно платим болью. Кроме того, столь расточительное использование глюкозы ведет к тому, что ее практически не остается для синтеза D-рибозы. Поэтому люди с синдромом хронической усталости находятся в порочном круге и не могут достигнуть прогресса в восстановлении своих энергетических способностей.

Тем, кто хочет глубже вникнуть в проблему синдрома хронической усталости и близких к нему по симптоматике заболеваний, я рекомендую изучить обширный материал по этой теме на сайте доктора Майхилл, а также прочитать ее книгу «Диагностика и лечение синдрома хронической усталости и миалгического энцефаломиелита». В ней она приводит завораживающую своей логичностью цепь данных, позволяющих убедиться в том, что митохондриальная дисфункция объясняет не только сверхчувствительность ряда участков тела и болезненные ощущения в мышцах, а также последующее чувство утомленности при СДВГ, но и раскрывает причины и механизмы сопутствующих этому заболеванию нарушений сердечно-сосудистой функции, неспособности выдерживать жару и при этом нормально потеть; проблем с пищеварением и когнитивных расстройств.

Диабет II типа

Сахарный диабет – это метаболическое заболевание, характеризующееся постоянным повышением концентрации глюкозы в крови. Некоторое время назад словосочетание «сахарная болезнь» фактически означало смертный приговор, однако достижения современной медицинской науки серьезно изменили ситуацию. Вместе с тем следует помнить, что при отсутствии лечения диабет может привести ко многим осложнениям, включая болезни сердечно-сосудистой системы, неврологические нарушения, инсульт, почечную недостаточность и даже кому.

Существует два основных типа диабета: I и II. Сахарный диабет I типа относится к классическим *аутоиммунным заболеваниям*, при котором иммунная система атакует и уничтожает инсулинопродуцирующие β-клетки поджелудочной железы с развитием абсолютного дефицита инсулина[33]. В результате уровень сахара в крови не может

поддерживаться на нормальном уровне. Напротив, в случае диабета II типа организм не может эффективно утилизировать производимый и выделяемый поджелудочной железой инсулин (при определенных проблемах и в плане выработки инсулина). Здесь мы сконцентрируемся именно на диабете второго типа, который поражает 90–95 % больных, страдающих от сахарной болезни.

Борьба с этим недугом ведется человечеством на протяжении долгого времени, однако именно недавние открытия, доказывающие, что в его основе лежит нарушение работы митохондрий, дали нам возможность останавливать его развитие и даже обращать его вспять! Успешное излечение диабета, рассматриваемое в главе 3, представляет лучший из примеров того, как акцент на митохондриях позволяет современной медицине сделать гигантские шаги к победе над грозным и считавшемся ранее неуязвимым врагом.

Повреждение митохондрий при диабете II типа

Результаты недавних исследований говорят о том, что митохондриальная дисфункция играет важную роль в патогенезе диабета II типа, при котором существуют проблемы как в плане выработки инсулина, так и его нормального использования (вследствие нарушения восприимчивости клеток и тканей к инсулину), причем нарушение нормальной работы митохондрий фиксируется уже на ранних этапах заболевания.

В отличие от этого, диабет I типа вызывается именно нарушениями в работе иммунной системы (как мы отметили выше, речь идет об атаке защитных сил организма на β-клетки поджелудочной железы). Однако с митохондриями надо работать и при таком заболевании. Возможно, они представляют собой один из факторов его патогенеза, и, безусловно, восстановление и поддержание функциональности митохондрий – неотъемлемая часть лечения диабета I типа и предотвращения его долгосрочных последствий.

Вне зависимости от причин своего возникновения диабеты обоих типов (а также менее распространенные формы, такие как митохондриальный диабет, рассматриваемый в следующем разделе) связаны с одними и теми же длительными осложнениями, так как в основе них лежат патогенные процессы на митохондриальном уровне. Вообще нарушение функции митохондрий клеток и тканей по-разному влияет на развитие диабета. В настоящий момент научное сообщество сконцентрировано на изучении клеток, ответственных за выработку инсулина (инсулинопродуцирующих β-клеток); клеток, являющихся целью инсулина (клеток скелетных мышц и мышц сердца, печени), а также

органов и тканей, в наибольшей степени страдающих при диабете (почек, сетчатки глаза, нервов и сосудов).

Диабет II типа считается прогрессирующим заболеванием: подавляющее большинство ученых считает, что на ранних его этапах происходит существенное нарушение взаимодействия инсулина с клетками соответствующих тканей, тогда как проблемы с понижением уровня глюкозы в крови связаны с дисфункцией инсулинопродуцирующих β-клеток. Результатом такой дисфункции является стойкое понижение способности организма вырабатывать достаточное количество инсулина для того, чтобы удовлетворять потребности и без того лишенных глюкозы клеток.

Повышенное содержание глюкозы в крови называется *гипергликемией* и вызывает озабоченность со стороны медиков. Данные исследований показывают, что гипергликемия вызывает образование супероксидов в митохондриях *эндотелиальных клеток* (эндотелий – однослойный пласт плоских клеток, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей), являющееся важным фактором осложнений (например, сердечно-сосудистых заболеваний) при диабете. Формирование супероксидов в эндотелиях способствует развитию атеросклероза, гипертонии, сердечной недостаточности, а также процессов старения и сепсиса.

Кроме того, повышенная концентрация глюкозы в крови при диабете вызывает гликирование белков. Речь идет о так называемых *конечных продуктах гликирования* (advanced glycation end-products, *AGEs*). По своей сути гликирование – это сложная цепная биохимическая реакция между аминокислотами (читай: белками), жирами, ДНК и свободными моносахаридами (глюкоза, фруктоза, рибоза, галактоза и другие). Такая реакция встречается не только в живом организме, но и в кулинарии. Гликирование можно сравнить с карамелизацией, в результате которой продукт приобретает коричневый цвет за счет формирования прослойки из поврежденных белков. Коричневая хрустящая ароматная корочка на хлебе, жареная картошечка, подрумяненный стейк – всех их объединяет высокий уровень продуктов гликирования. Эти вещества не только образуются в организме, но и попадают с пищей (поэтому жареные продукты считаются вредными). Работа гликированных белков нарушается в различной степени: от простого прекращения функционирования (что при всей кажущейся безобидности может быть весьма опасным) до причинения вреда клеткам. Кроме того, гликированные белки могут прилипать к митохондриям и тем самым приводить к их дисфункции.

Важно отметить, что клетки скелетных мышц больных диабетом II группы характеризуются пониженным качеством работы ЭТЦ, а их митохондрии по своим размерам уступают митохондриям здоровых людей. Помимо этого, повреждение митохондрий при диабете представляет собой основную причину накопления липидов в клетках. Ключевым фактором

окисления липидов в митохондриальном матриксе является ген под названием коактиватор 1а PPARG (или PGC-1), и при диабете II экспрессия этого гена нарушена. В результате накапливающиеся липиды превращаются в цитотоксические соединения, повреждающие митохондрии и приводящие к инсулинорезистентности клеток.

Липотоксичность – это патогенный феномен, сущность которого заключается в том, что накопление жиров ведет к нарушению функций определенных клеток. В сравнении с другими типами липидов особенно токсичными являются свободные жирные кислоты. Согласно данным некоторых исследований, липотоксичность и накопление жиров может способствовать прогрессированию диабета II типа. Неспособность организма обеспечить нормальный метаболизм жирных кислот в ходе обмена веществ в скелетных мышцах – типичное проявление диабета II. В норме липиды расщепляются посредством механизма бета-окисления (β-окисления) в митохондриях. В случае же дисфункции митохондрий липиды больше не обрабатываются так, как это должно быть в здоровом организме, и жирные кислоты начинают накапливаться в клетке.

Жирные кислоты особенно уязвимы в отношении процессов разрушительного окисления свободными радикалами. Если свободные радикалы окисляют липиды, происходит образование опасной формы *липидных пероксидов* (одного из вариантов свободных радикалов). Эти свободные радикалы обладают высокой реактивностью и разрушают клетку, что вызывает деградацию белков и мтДНК. Многие ученые связывают образование липидных пероксидов с раком, болезнями сердца, ускоренным старением и иммунным дефицитом. И вновь мы сталкиваемся с порочным кругом. Накопление липидов представляет собой причину липотоксичности и приводит к патологии митохондрий (атакуемых свободными радикалами). В свою очередь, дисфункция митохондрий обусловливает накопление липидов, которые выходят за рамки нормального метаболизма, создают условия для липотоксичности и т. д. и т. п.

Чтобы предотвратить создание этого порочного круга, здоровые клетки используют особый защитный механизм, главную роль в котором играет *разобщающий белок USP3*, расположенный на митохондриальной мембране. UCP3 выполняет функцию сливного клапана и позволяет клеткам переключиться из режима обычного окислительного производства энергии в виде создания АТФ в митохондриях в режим генерации чистого тепла без генерации АТФ. В результате чрезмерно высокий протонный градиент не замедляет перенос электронов по ЭТЦ и, стало быть, уменьшает образование свободных радикалов на уровне митохондрий, снижая клеточный стресс. Если же UCP3 прекращает выполнять свои функции, то свободные радикалы начинают атаковать клетку, которая теряет способность принимать инсулин, и таким образом создаются условия для развития диабета II типа. В этой области сейчас проводятся активные исследования.

При этом недуге наука видит цепь событий так: 1) нарушение работы митохондрий в специфических клетках (в том числе мышечных) приводит к накоплению липидов; 2) накопление липидов является причиной резистентности этих клеток к инсулину; 3) инсулиновое голодание клеток заставляет бета-клетки поджелудочной железы синтезировать, хранить и выделять все больше и больше инсулина, что требует все больше и больше энергии; 4) такая лихорадочная работа может давать краткосрочный эффект, но со временем все равно ведет к истощению митохондрий бета-клеток; 5) и, наконец, бета-клетки панкреатита начинают умирать, в результате чего уровень инсулина в крови резко падает, а концентрация глюкозы в ней, наоборот, повышается, и это – типичный финал длительного и неконтролируемого развития сахарного диабета II типа.

Митохондриальный сахарный диабет

Митохондриальный сахарный диабет чаще всего проявляется на третьем-пятом десятилетиях жизни. Он вызывается точечной мутацией в мтДНК и, соответственно, передается по материнской линии (любопытно, что зачастую он сопровождается потерей слуха, особенно в плане восприятия высоких тонов). При этом варианте диабета, как и при диабете I типа, проблема заключается в нарушении секреции инсулина, а не в резистентности к нему (то есть речь идет о митохондриальной дисфункции бета-клеток поджелудочной железы).

Чем же митохондриальный диабет отличается от диабета I типа? В первом случае речь идет о генетической мутации, тогда как во втором патология возникает в результате атаки иммунной системы на клетки – производители инсулина.

Наиболее распространенная мутация, вызывающая митохондриальный диабет, связана с нарушением кодирования транспортной РНК. Это нарушение приводит к проблемам с синтезом митохондриальных белков и к прекращению нормальной работы самих митохондрий. Несмотря на редкость этого заболевания, его симптомы всегда будут напоминать диабет II типа, а патология – диабет I типа. Следует максимально дифференциально диагностировать его для адекватного лечения.

Индуцированные приемом лекарств повреждения митохондрий и соответствующие болезни

Активное развитие фармацевтической медицины при всей прогрессивности этого процесса тем не менее сопровождается ростом нарушений здоровья, связанных с митохондриальными дисфункциями, а

митохондриальные дисфункции все чаще встречаются в этиологии токсических осложнений, вызываемых лекарственными препаратами. Несмотря на это, Министерства здравоохранения США и Канады, а также другие регулирующие организации, ответственные за сертификацию лекарственных препаратов, не тестируют лекарства на митохондриальную токсичность. А ведь те или иные лекарства способны повреждать митохондрии как напрямую, так и опосредованно (табл. 2.1). Среди прямых вредоносных эффектов находятся: подавление кодирования комплексов ЭТЦ (13 ключевых субъединиц комплексов дыхательной цепи) в митохондриальной ДНК, повреждение этих компонентов иными способами, а также ингибирование ферментов, необходимых для каждого из этапов гликолиза и бета-окисления. Опосредованный же медикаментозный ущерб митохондриям наносится посредством образования свободных радикалов; уменьшения количества эндогенных антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза и глутатион, и лишения организма питательных веществ, необходимых для синтеза или нормального функционирования комплексов ЭТЦ или митохондриальных ферментов.

Повреждение митохондрий может объяснить побочные эффекты многих лекарств. Впервые эффект нарушения работы митохондрий был зафиксирован в отношении барбитуратов (группы препаратов, используемых как седативные, то есть успокаивающие средства), которые подавляют комплекс I. Аналогичный механизм запускается у животных при использовании туботоксина (инсектицида, применяемого против широкого спектра вредителей зерновых и овощных культур, льна-долгунца, люцерны, кенафе и других) для защиты урожая от вредителей. Сам по себе этот пестицид приносит пользу, однако, попадая в организм животных, он вызывает у них болезнь Паркинсона. Другие лекарства (например, аспирин и вальпроевая кислота) могут подавлять кофермент А; ингибировать биосинтез кофермента Q10 (этим грешат статины – класс гиполипидемических препаратов); ослаблять антиоксидантную защиту (свойство парацетамола); лишать силы ферменты бета-окисления жирных кислот в митохондриях (тетрациклин, некоторые виды противовоспалительных средств), а также одновременно нарушать процессы бета-окисления и окислительного фосфорилирования (амиодарон). Есть лекарства, которые вызывают помехи в транскрипции или репликации мтДНК. В некоторых случаях острый дефицит энергии, обусловленный дисфункцией митохондрий, приводит к печеночной недостаточности, коме и даже смерти.

Таблица 2.1. Лекарственные средства с экспериментально доказанным побочным эффектом в виде повреждения митохондрий

Вид медицинского препарата	Название лекарства
Лекарства против алкоголизма	Дисульфирам (Антабус)
Анальгетики (обезболивающие) и противоспалительные препараты	Ацетилсалициловая кислота (аспирин), ацетаминофен (Тайленол), диклофенак (Вольтарен, Волнтеров, Диклон, ДиклоФлекс, Дифен, Cataflam (Цатафлам)), фенопрофен (Nalfon), индометацин (Индоцин, Индоцид, Indocid, Индочрон, Indochron e-PM, Индоцин-СР), напроксен (Алив, Напросин)
Анестетики	Бупивакаин, лидокаин, пропофол
Лекарства против стенокардии	Пергексилин амиодарон (Кордарон) диэтиламиноэтоксигексэстрол (DEAEH)
Успокоительные и противосудорожные средства	Алпразолам (Ксанакс), диазепам (Валиум, Диастат), барбитураты, амобарбитал (Амитал), апробарбитал, бутобарбитал, буталбитал (Фиоринал), гексобарбитал (Сомбулекс), метилфенобарбитал (Мебарал) пентобарбитал (Нембутал), фенобарбитал (люминал), примидон, пропофол, секобарбитал (Секонал), талбутал (Lotusate), тиобарбитал
Антиаритмические препараты	Амиодарон (Кордарон)
Антибиотики	Тетрациклин, антимицин А, фторхинолон (Ципро, Фактив, Левакин, Авелокс, Нороксин, Флоксин)
Антидепрессанты	Амитриптилин (Лентизол), амоксапин (Асендис), циталопрам (Ципрамил), флуоксетин (Прозак, Цимбекс, Сарафем, Фонтекс, Foxetin, Ladose, Флуктин, Продеп, Флюдак, Оксетин, Серонил, Лован)
Нейролептики	Хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, рисперидон, кветиапин, клозапин, оланзапин

Препараты, применяемые при химиотерапии	Митомицин С, профиромицин, адриамицин (известный такж под названием доксорубицин и включенный в следующие химиотерапевтические схемы ABVD, CHOP и FAC)
Препараты для снижения уровня холестерина в крови	**Статины**: аторвастатин (Липитор, Торваст), флувастатин (Лескол), ловастатин (Мевакор, Атокор), питавастатин (Ливаз Питава), правастатин (Правахол, Селектин, Липостат), розувастатин (Крестор), исимвастатин (Зокор, Lipex) **Секвестранты желчных кислот**: холестирамин (Квестран) клофибрат (Fnhjvbl-C), ципрофибрат (Modali), колестипол (Холестид), колесевелам (Велчол)
Лекарства от деменции	Такрин (Rjuytrc), галантамин (Реминил)
Препараты против диабета	Метформин (Fortamet, Глюкофаг, Глюкофаг XC, Риомет), троглитазон, росиглитазон, буформин
Противоэпилептические и противосудорожные лекарства	Вальпроевая кислота (Депакин (в том числе в виде сиропа), Депакот ER, Депакот, Депакот в виде капсул с покрытыми частицами, Дивалпроекс натрия)
Препараты против ВИЧ/СПИДа	Атрипла, комбивир, эмтрива, эпивир (абакавир купороса), Epzico, хивид (зальцитабин, залцитабин), ретровир (AZT, ZDV, зидовудин), тризивир, трувада, Videx (ddI, Диданозин), видекс EC, виреад, зерит (d4T, Ставудин), зиаген, рацивир
Стабилизаторы настроения	Литий
Препараты против болезни Паркинсона	Толкапон (Тасмар), энтакапон (Комтан, также в сочетании со Сталево)

Митохондриальная дисфункция вызывается и многими психотропными препаратами, включая антидепрессанты, нейролептики, средства против деменции, противосудорожные средства, нормотимики (средства коррекции настроения, такие как соль лития) и лекарства, применяемые при болезни Паркинсона.

Побочные эффекты, возникающие при использовании антиретровирусных препаратов при лечении СПИДа, обусловлены ингибицией фермента, отвечающего за репликацию мтДНК. Помимо дефицита мтДНК подавление этого фермента приводит к дефициту 13 критически важных субъединиц ЭТЦ и к лишению клеток нужного им количества энергии. Итак, во многих случаях митохондриальная дисфункция является объяснением «оборотных» сторон антиретровирусных препаратов, включая полинейропатию, миопатию, кардиомиопатию, стеатоз, молочный ацидоз, панкреатит, панцитопению и дисфункцию проксимальных почечных канальцев.

Ацетаминофен, популярное в США обезболивающее и жаропонижающее средство ненаркотического происхождения, представляет собой активный ингредиент (действующее вещество) более чем в 100 продуктах. В Америке он является основной причиной индуцированной приемом лекарств печеночной недостаточности. Каждый год от острого или хронического отравления ацетаминофеном умирает более 450 человек. Он метаболизируется в печени и при обработке ферментом, который начинает процесс его вывода из организма, превращается в высокореактивное и очень токсичное производное (N-ацетил-р-бензохинонимин). Глутатион быстро обезвреживает это вещество перед окончательным выводом токсина из организма. Отсюда следует, что первым эффектом отравления ацетаминофеном является истощение запасов глутатиона, накопление свободных радикалов и нарастание митохондриальной дисфункции. Дефицит глутатиона вызывает смерть клеток печени, поэтому неудивительно, что противоядие при отравлении ацетаминофеном – это широко распространенное лекарственное средство N-ацетил-L-цистеин (вещество, предшествующее глутатиону, которое помогает увеличить его выработку организмом).

Специфический механизм разрушения митохондрий и соответствующих тканей зависит от конкретного лекарства. Например, употребление вальпроевой кислоты приводит к дефициту L-карнитина, что, в свою очередь, препятствует процессам бета-окисления в печени, которая вследствие этого оккупируется жирами. А, скажем, нейролептики (см. табл. 2.1) нарушают работу ЭТЦ. Успокаивающий препарат диазепам, согласно данным научных исследований, подавляет функцию митохондрий клеток головного мозга, тогда как алпразолам оказывает идентичное воздействие на печень. Длительное же употребление кортикостероидов означает нарушение работы митохондрий и разрушение мтДНК (равно как и ядерной ДНК) свободными радикалами.

Будь на то моя воля, все препараты исследовались бы в отношении их воздействия на митохондрии. Такому исследованию должно подвергаться каждое химическое вещество, включая пестициды, пищевые добавки и средства личной гигиены. Например, синий краситель, часто использующийся при производстве сладостей и гелей для бритья, препятствует окислительному фосфорилированию. В табл.

2.1 собраны данные о лекарствах, отрицательно влияющих на функцию митохондрий.

Митохондриальный синдром

Мне неловко в этом признаваться, но я был зрителем реалити-шоу «Холостяк». Меня очень впечатлил третий эпизод 17 сезона (январь 2013 года), в котором Син (холостяк) и Эшли (претендентка) отправились на встречу с двумя девушками, страдающими от болезни митохондрий. Для многих из вас, если вы смотрели эпизод, это было первое знакомство с митохондриальным синдромом (митохондриальный синдром – это комплекс заболеваний, связанных с врожденными повреждениями митохондрий). Однако эта группа заболеваний исследуется все более и более качественно по мере того, как технологии генетического тестирования и генетического секвенирования становятся проще, дешевле и доступнее.

До начала 80-х годов прошлого века, когда геном митохондрий человека был полностью секвенирован[34], сообщение о митохондриальных болезнях были редки. Ситуация изменилась с получением возможности расшифровывать мтДНК многих больных. Это привело к резкому увеличению количества зарегистрированных пациентов, страдающих от наследственных митохондриальных болезней. В их число входит приблизительно один из пяти (а то и двух с половиной) тысяч людей. Здесь мы не учитываем лиц с невыраженными формами митохондриальных заболеваний. Кроме того, резко вырос и перечень признаков митохондриального синдрома, что свидетельствует о хаотической природе этих заболеваний.

Митохондриальные болезни характеризуются чрезвычайно сложными генетическими и клиническими картинами, представляющими собой микс из очень широкого диапазона существующих диагностических категорий. Паттерны наследования здесь иногда подчиняются, а иногда не подчиняются законам Менделя. Мендель описал закономерности наследования признаков через нормальные гены ядерной ДНК. Вероятность появления генетического признака или наследственного заболевания легко вычисляется на основе количественного прогноза результатов расщепления потомства по разным качественным признакам посредством случайного наследования одной из двух копий одного и того же гена от каждого из родителей (в результате каждый из потомков получает две копии каждого гена). В тех случаях, когда митохондриальный синдром обусловлен дефектом ядерных генов, соответствующие паттерны наследования действительно следуют правилам Менделя. Однако есть два вида геномов, которые обеспечивают работу митохондрий: митохондриальная ДНК (передаваемая только по материнской линии) и ядерная ДНК

(наследуемая от обоих родителей). Вследствие этого типы наследования варьируют от аутосомно-доминантного до аутосомно-рецессивного, а также до передачи генетического материала по материнской линии.

Ситуацию еще больше усложняет то обстоятельство, что в клетке между мтДНК и яДНК выстраиваются сложные взаимодействия. В результате одни и те же мутации мтДНК могут вызывать разительно отличающиеся друг от друга симптомы у сиблингов, проживающих в одной и той же семье (они могут иметь разные ядерные ДНК при идентичной мтДНК), в то время как мутации могут вызывать идентичные симптомы. Даже у близнецов с одинаковым диагнозом могут быть радикально отличающиеся клинические картины болезни (конкретные симптомы зависят от того, какие именно ткани поражены патогенным процессом), тогда как люди с мутациями могут страдать от схожих симптомов, выстраивающихся в одну и ту же картину болезни.

Как бы то ни было, в материнской яйцеклетке существует большое количество вариаций мтДНК, и этот факт обесценивает все прогнозы относительно результатов генетического наследования. Природа этой группы болезней является столь хаотической, что набор соответствующих данным заболеваниям симптомов может меняться от десятилетия к десятилетию и отличаться даже у сиблингов с идентичными мутациями ДНК митохондрий. Более того, иногда митохондриальный синдром может просто-напросто исчезнуть, несмотря на то что был (или должен был быть) унаследован. Но такие счастливые случаи – редкость, а чаще всего митохондриальные заболевания прогрессируют. В табл. 2.2 и 2.3 представлены болезни и симптомы, связанные с митохондриальной дисфункцией, равно как и генетические факторы этих заболеваний. В настоящий момент науке известно свыше 200 типов мутаций митохондрий. Результаты исследований говорят о том, что множество дегенеративных болезней обусловливается мутациями подобного рода (это означает, что мы должны переклассифицировать огромное количество заболеваний, переводя их в категорию митохондриальных болезней).

Как нам известно, эти мутации могут привести к тому, что митохондрии прекращают выполнять функцию производства энергии, в результате чего клетки могут прервать свою работу или умереть. Все клетки (за исключением красных кровяных телец) содержат в себе митохондрии, и, соответственно, митохондриальный синдром влияет на многокомпонентные и самые разные системы организма (одновременно или последовательно).

Таблица 2.2. Признаки, симптомы и заболевания, вызванные митохондриальной дисфункцией

Орган или система организма	Возможные симптомы или вероятная болезнь
Мышцы	Гипотония, слабость, судороги, мышечные боли, птоз (опущение верхнего века), офтальмоплегия
Головной мозг	Задержка психического развития, аутизм, деменция / болезнь Альцгеймера, судороги, нервно-психические расстройства, атипичный церебральный паралич, мигрени, инсульт
Нервная система	Невропатическая боль/слабость, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП), отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, нейропатические желудочно-кишечные расстройства (гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание (ГЭРД), запор, закупорка пищеварительного канала, не сопровождающаяся механическим сужением кишечника), обморок, нарушения потоотделения, нарушения терморегуляции
Почки	Синдром Фанкони, возможная потеря белка (аминокислот), магния, фосфора, кальция и других электролитов
Сердце	Нарушения сердечной проводимости (сердечные блоки), кардиомиопатия
Печень	Гипогликемия, дефекты глюконеогенеза, неалкогольная печеночная недостаточность
Глаза	Оптическая нейропатия, пигментный ретинит
Уши	Нейросенсорная тугоухость, чувствительность к аминогликозиду
Поджелудочная железа	Диабеты I и II типов и экзокринная недостаточность поджелудочной железы
Заболевания всего организма	Общее угнетение организма, низкорослость, хроническая усталость, проблемы с дыханием (включая клеточное дыхание)

Таблица 2.3. Врожденные заболевания, вызванные митохондриальной дисфункцией[35]

Заболевание	Симптомы
Синдром Кирнса—Сайра (KSS)	Внешняя офтальмоплегия, дефекты сердца, нейросенсорная тугоухость
Наследственная оптическая невропатия Лебера (LHON)	Потеря зрения в молодом возрасте
Митохондриальная энцефаломиопатия, молочнокислый ацидоз и синдром MELAS	Различной степени тяжести когнитивные нарушения и деменция, молочнокислый ацидоз, инсульты и торназиторные ишемические атаки
Миоклонус-эпилепсия с разорванными красными мышечными волокнами (синдром MERRF)	Болезнь Унферрихта—Лундборга (хронически прогрессирующее наследственное заболевание, проявляющееся миоклоническим гиперкинезом и эпилептическими припадками
Синдром Ли	Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия, судорожные припадки, измененные состояния сознания, деменция, вентиляционная дыхательная недостаточность
Невропатия, атаксия, пигментный ретинит и птоз (NARP[1])	Слабоумие, в дополнение к симптомам, соответствующим аббревиатуре NARP
Синдром мионейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE)	Хроническая псевдонепроходимость кишечника, невропатия

Конечно, некоторые органы или ткани нуждаются в энергии больше других. Когда энергетические потребности того или иного органа не могут быть удовлетворены в полной мере, начинают проявляться симптомы митохондриального синдрома. Прежде всего они затрагивают функции головного мозга, нервной системы, мышц, сердца, почек и эндокринной системы, то есть всех органов, которым для нормальной работы требуется большое количество энергии.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

По мере того как растет наше понимание митохондриальной функции и дисфункции, мы начинаем создавать длинный список болезней, в основе которых лежит митохондриальная дисфункция, и прояснять механизмы возникновения и развития этих недугов. Данные некоторых последних исследований свидетельствуют о том, что от митохондриального синдрома страдает каждый 2500-й человек. Однако если вы внимательно изучите приведенный ниже список, то согласитесь с тем, что с высокой степенью вероятности митохондриальные заболевания (врожденные или приобретенные) скоро будут фиксироваться у каждого двадцать пятого или даже у каждого десятого жителя стран Запада.

• Диабет II типа

• Раковые заболевания

• Болезнь Альцгеймера

• Болезнь Паркинсона

• Биполярное аффективное расстройство

• Шизофрения

• Старение и одряхление

• Тревожное расстройство

• Неалкогольный стеатогепатит

• Сердечно-сосудистые заболевания

• Саркопения (потеря мышечной массы и силы)

• Непереносимость физической нагрузки • Усталость, включая синдром хронической усталости, фибромиалгию и мио-фасциальные боли

На генетическом уровне со всем этим связаны очень сложные процессы. Энергетическую силу конкретного человека можно определить, исследовав врожденные нарушения его митохондриальной ДНК. Но это – только *стартовая точка*. С течением времени в организме накапливаются приобретенные дефекты мтДНК, и после того как тот или иной орган пересекает определенный порог, он начинает барахлить или становится подверженным дегенерации (у каждого органа – свой порог терпения, о чем мы поговорим подробнее).

Другая сложность заключается в том, что каждая митохондрия включает в себя до десяти копий мтДНК, а каждая клетка, каждая ткань и каждый орган обладают множеством митохондрий. Отсюда следует, что в нашем организме не счесть дефектов в копиях мтДНК. Дисфункция конкретного органа начинается тогда, когда процент обитающих в нем дефективных митохондрий превышает определенную величину. Это явление называется *пороговым эффектом*[36]. Каждый орган и каждая ткань подвержены специфическим мутациям и характеризуются собственным мутационным порогом, энергетическими потребностями и резистентностью к воздействию со стороны свободных радикалов.

Сочетание этих факторов и определяет, какой именно будет реакция живой системы на генетические нарушения.

Если дефектными являются только 10 % митохондрий, 90 % оставшихся нормальными генераторов клеточной энергии могут компенсировать дисфункцию своих «коллег». Или, например, если мутация является не очень серьезной, но затронула большое количество митохондрий, клетка все равно может функционировать нормально.

Есть также концепция сегрегации дефектных митохондрий: при делении клетки ее митохондрии случайным образом распределяются между двумя дочерними клетками. Одна из этих клеток может получить все мутировавшие митохондрии, тогда как другая – приобрести все полноценные «электростанции» (естественно, более вероятны промежуточные варианты). Клетки с дисфункциональными митохондриями погибнут в процессе апоптоза, а здоровые продолжат выполнять свою работу (одно из объяснений внезапного и неожиданного исчезновения митохондриального синдрома). Феномен различий в последовательности ДНК митохондрий (или пластидов) в одном и том же организме, зачастую даже в одной клетке, когда некоторые митохондрии, например, могут содержать какую-либо патологическую мутацию, а другие – нет, называется *гетероплазмией*. Степень гетероплазмии отличается даже у членов одной семьи. Более того, уровень гетероплазмии может изменяться даже в пределах одного организма в зависимости от конкретного органа или конкретной клетки, что приводит к очень широкому диапазону манифестаций и симптомов того или иного митохондриального заболевания.

В организме растущего эмбриона по мере деления клеток митохондрии с мутациями наполняют органы и ткани, отличающиеся друг от друга в плане своих потребностей в энергии. И если мутировавшие митохондрии в большом количестве населяют клетки, которые со временем превращаются в метаболически активные структуры (например, головной мозг или сердце), то соответствующий организм в дальнейшем имеет проблемы с качеством жизни (если вообще является жизнеспособным). С другой стороны, если масса дисфункциональных митохондрий скапливается, прежде всего, в клетках с невысокой интенсивностью обмена веществ (скажем, в клетках кожи, которые регулярно сменяют одна другую), то носитель таких митохондрий может никогда не узнать о своей генетической предрасположенности к митохондриальному синдрому. В упомянутом выше эпизоде из «Холостяка» одна из девушек с митохондриальной болезнью казалась вполне нормальной, тогда как другая со всей очевидностью страдала от серьезного недуга.

Некоторые митохондриальные мутации спонтанно развиваются с возрастом в результате образования свободных радикалов в ходе обычного метаболизма. То, что происходит затем, зависит от ряда факторов. Например, если наполненная дисфункциональными

митохондриями клетка делится с большой скоростью, как это делают стволовые клетки, выполняющие работу по регенерации тканей, то дефективные генераторы энергии будут активно осуществлять свою экспансию. Если же ослабленная клетка больше не делится (предположим, речь идет о нейроне), то мутации останутся в пределах только этой клетки, что, впрочем, не исключает возможности успешной случайной мутации. Итак, именно сложностью генетической основы митохондриального синдрома объясняется тот факт, что истощение биоэнергетических ресурсов организма, вызываемое мутациями митохондрий, проявляется в рамках широкого диапазона разнообразных и комплексных заболеваний и симптомов.

Мы должны также помнить, что существует множество генов за пределами мтДНК, которые отвечают за нормальное функционирование митохондрий. Если мутация затрагивает гены, кодирующие РНК, то последствия обычно оказываются весьма серьезными. В тех случаях, когда ребенок получает при своем зачатии от любого из родителей мутировавший транскрипционный фактор митохондрий (напомним, что факторы транскрипции – это белки, контролирующие процесс синтеза мРНК на матрице ДНК путем связывания со специфичными участками ДНК), то патогенному воздействию подвергнутся все митохондрии его организма. Однако если мутация относится только к специфическим факторам транскрипции, которые активизируются только в определенных органах или тканях или в ответ на выделение конкретного гормона, то соответствующий патогенный эффект будет исключительно локальным.

Широкий диапазон митохондриальных заболеваний и их проявлений является серьезной проблемой для медиков (и теоретического, и практического плана), включая фактическую невозможность спрогнозировать развитие митохондриального синдрома. Существует столь большое количество митохондриальных заболеваний, что им всем затруднительно просто дать названия, а ведь многие из них еще не обнаружены. Даже ряд известных дегенеративных болезней (заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические болезни, те или иные формы деменции и т. д.) современная наука относит к дисфункции митохондрий.

Важно осознавать, что, хотя полноценного лечения митохондриальных заболеваний нет, многие люди с этими недугами (особенно если речь идет о легкой или умеренной форме болезни) могут жить долго и полноценно. Однако для этого нужно планомерно работать, используя появившиеся в нашем распоряжении знания.

Митохондриальный синдром как первичное заболевание

Если митохондриальный синдром имеется с самого рождения, мы говорим о *первичном заболевании*. Если болезнь не тяжелая, молодые люди могут приспособиться к ней и научиться оптимально использовать имеющиеся у них энергетические ресурсы, даже не зная о том, что у них есть этот недуг. Взрослые с умеренными проявлениями митохондриального синдрома зачастую говорят, что у них было нормальное здоровое детство, хотя они никогда не преуспевали в спорте и вообще там, где требуется выносливость.

Наиболее часто проявляющимися симптомами митохондриального синдрома являются задержки в развитии или регрессия; судорожные припадки; цефалгия[37]; мышечная слабость (может появляться и исчезать); слабый тонус мышц (*гипотония*); *атаксия* (нарушение согласованности движений мышц при условии отсутствия мышечной слабости); болезненные мышечные судороги; неспособность выносить физические нагрузки, нормальные для большинства сверстников (низкая выносливость); хроническая усталость; нарушения работы желудка (застой пищи в желудке и желудочные боли); нарушения терморегуляции организма, связанные со слишком слабым или слишком интенсивным потоотделением; проблемы с дыханием; *косоглазие; офтальмоплегия* (паралич мышц глаза); слабое зрение или слепота; *птоз*; слабый слух и глухота; начавшиеся еще в детстве заболевания сердца/печени/почек; треморы. Несмотря на то что некоторые из этих нарушений распространены во всей человеческой популяции, при митохондриальных заболеваниях они обычно присутствуют уже в детском возрасте и в связке друг с другом.

Многие заболевания могут быть ошибочно диагностированы в случаях, когда симптомы указывают на «привычную» для медиков болезнь, а на поверку их причиной оказывается митохондриальный синдром. У некоторых пациентов именно дисфункция митохондрий может лежать в основе заболеваний сердечно-сосудистой системы. Результаты недавнего исследования дилатационной кардиомиопатии[38] говорят о том, что примерно у 25 % больных в сердечной мышечной ткани присутствуют мутации мтДНК.

Еще один пример: у пациентов с генетически детерминированными формами дефицита кофермента Q10 фиксируются нарушения функций головного мозга, нервной системы и мышц (зачастую проявляющиеся в повышенной усталости при нагрузках и судорожных припадках). Такие больные хорошо реагируют на прием препаратов с коферментом Q10, однако ученым еще не удалось набрать достаточно данных для научно обоснованных выводов, так как диагностика этого заболевания еще только начала развиваться. Врожденный дефицит кофермента Q10 – это одно из митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями мтДНК.

В табл. 2.4 представлены особенности митохондриальных заболеваний у детей и взрослых, вызванных мутациями мтДНК.

Таблица 2.4. Проявления митохондриальных заболеваний, вызванных мутациями мтДНК (унаследованные по материнской линии)

Дети	
Сердечные заболевания	Бивентрикулярная гипертрофическая кардиомиопатия, аритмия, шумы в сердце, внезапная смерть
Кожные заболевания	Эритема (покраснение кожи), липоматоз (доброкачественные жировые отложения), дерматопатия пигментная ретикулярная (болезнь «темных точек»), гипертрихоз (чрезмерный рост волос), витилиго (пятнистая депигментация), алопеция (выпадение волос)
Эндокринные заболевания	Сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность, нарушения роста, гипотиреоз, гипогонадизм (половые органы не вырабатывают достаточное количество гормонов), гипопаратиреоз
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Снижение прибавки массы тела; дисфагия (трудности с глотанием), расстройства подвижности желудочно-кишечного тракта (GI), срыгивание, псевдонепроходимость желудка
Заболевания кровеносной системы	Анемия, панцитопения (дефицит красных и белых кровяных телец)
Заболевания печени	Печеночная недостаточность
Заболевания костно-мышечной системы	Общая слабость организма, миопатия (хронические прогрессирующие нервно-мышечные заболевания, характеризующиеся первичным поражением мышц)
Неврологические заболевания	Миопатия, задержка развития, атаксия, спастичность, мышечная дистония (синдром поражения ЦНС, проявляющийся несогласованными аритмичными изменениями тонуса разных групп мышц), гипотония (слабый мышечный тонус), бульбарный паралич (синдром поражения черепных нервов (языкоглоточного, блуждающего и подъязычного), ядра которых располагаются в продолговатом мозге), хорея (синдром, характеризующийся беспорядочными, отрывистыми, нерегулярными движениями, сходными с нормальными

	мимическими движениями и жестами, но различные с ними по амплитуде и интенсивности), судорожные припадки, миоклонус (внезапное короткое, толчкообразное вздрагивание мышцы), инсульт
Глазные болезни	Атрофия зрительного нерва, пигментный ретинит («куриная слепота», генетически гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся нарушением функционирования пигментного эпителия сетчатки глаза с развитием разнообразных нарушений), птоз, диплопия (офтальмологическая патология, проявляющаяся нарушением функций глазодвигательных мышц и раздвоением предмета, на который смотрит больной), катаракта
Заболевания уха	Нейросенсорная тугоухость
Заболевания почек	Патологии почечных канальцев, нефротический синдром, тубулоинтерстициальный нефрит (тяжелое воспаление, поражающее внешний каркас почки)
Дисфункция дыхательной системы	Центральная альвеолярная гиповентиляция (патологическое состояние, обусловленное нарушением автоматической регуляции дыхания вследствие снижения чувствительности дыхательного центра к углекислоте), апноэ (временное прекращение дыхания)
Взрослые	
Сердечные заболевания	Сердечная недостаточность, блокады сердца (группа патологий, относящихся к нарушению ритма сердца, то есть к аритмиям, при которых наблюдается замедление проводимости сердца), внезапная смерть
Эндокринные заболевания	Сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, паратиреоз (заболевание, обусловленное недостаточностью паратгормона)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Запоры, синдром раздраженного кишечника, дисфагия, анорексия, боли в животе, понос
Заболевания костно-мышечной системы	Рабдомиолиз (острый некроз скелетных мышц), мышечная слабость, непереносимость физических упражнений

Неврологические заболевания	Мигрень, инсульт, судорожные припадки, слабоумие, миопатия, периферическая нейропатия, атаксия, нарушения речи, бульбарный паралич, миоклонус, тремор
Глазные болезни	Атрофия зрительного нерва, катаракта, прогрессирующая внешняя офтальмоплегия, птоз, пигментный ретинит, потеря зрения, диплопия
Заболевания уха	Нейросенсорная тугоухость
Нарушения репродуктивной функции	Гибель эмбриона в середине или в конце беременности, гипогонадизм
Дисфункция дыхательной системы	Дыхательная недостаточность (патологический синдром, сопровождающий ряд заболеваний, в основе которого лежит нарушение газообмена в легких), синдром пароксизмального ночного апноэ (повторяющиеся в течение сна эпизоды остановки дыхания или значительного снижения воздушного потока), синдром повторяющейся аспирации (тяжелое поражение ткани легкого, возникающее в результате попадания в дыхательные пути кислого желудочного содержимого, мекония и т. д.), пневмония

Лечение митохондриального синдрома

Недавние успехи в сферах практической медицины, прикладной генетики и фундаментальной науки позволили нам значительно продвинуться в области диагностики и лечения митохондриальных заболеваний. К сожалению, полноценного лекарства от них пока не изобретено, и существующие терапевтические методики не могут гарантировать ослабления симптомов и улучшения качества жизни.

Эффективность лечения митохондриального синдрома в каждом конкретном случае зависит от специфики заболевания и его тяжести. Следует отметить, что терапия митохондриальных болезней не может устранить уже существующие повреждения организма (такие как патологии головного мозга после инсульта). Естественно, что при легкой и средней формах тяжести болезни лечение проходит успешнее, чем при тяжелых вариантах недуга.

Результаты недавних исследований показывают, что некоторое количество активных биологических веществ (БАВ) способны облегчать

симптомы митохондриального синдрома и восстанавливать утраченные ранее функции. Анализ отдельных случаев и данные пилотных экспериментов говорят о том, что состояние некоторых пациентов с митохондриальными заболеваниями улучшается при долгосрочной терапии коферментом Q10 (об этом мы упоминали выше). Кроме того, обнадеживающие результаты получены при разработке методов лечения от митохондриальной энцефаломиопатии, молочнокислого ацидоза, синдрома MELAS[39], синдрома Кирнса–Сейра[40] и наследуемого по материнской линии синдрома сахарного диабета и глухоты. В ходе исследования, проведенного итальянскими учеными, измерялись биоэнергетическая активность головного мозга и скелетных мышц пациентов с митохондриальным синдромом. И вновь был зафиксирован положительный эффект от терапии коферментом Q10. После шести месяцев лечения (внутрь ежесуточно принималось только 150 мг вещества) биоэнергетика мозга вернулась к нормальным показателям, а активность мышц существенно выправилась у всех пациентов. Достаточно высокую эффективность терапии митохондриальных болезней подтвердили и результаты ряда других исследований. Обычно она сочетается с приемом других БАВов (нередко это называется «митохондриальным коктейлем»). Знающий и идущий в ногу со временем врач мог бы рекомендовать пищевые добавки с содержанием некоторых из этих (или даже всех) веществ: моногидрата креатина, витамина С, витамина Е, альфа-липоевой кислоты, тиамина (витамина B_1), рибофлавина (B_2), ниацина (B_3), L-карнитина или L-аргинина. В состав других добавок входят D-рибоза, пирролохинохинон (PQQ), магний и среднецепочечные жирные кислоты.

ПРИМЕРЫ ВРОЖДЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ, ВЫЗВАННЫХ МУТАЦИЯМИ МТДНК

Перечисленные ниже болезни, согласно научным данным, вызываются мутациями мтДНК, и, как правило, их наследование идет по материнской линии.

• Митохондриальная энцефаломиопатия

• Молочнокислый ацидоз

• Синдром MELAS

• Миоклонус-эпилепсия с разорванными красными мышечными волокнами (синдром MERRF)

• Невропатия, атаксия, пигментный ретинит

• Синдром Ли, унаследованный по материнской линии

• Наследственная оптическая нейропатия Лебера (LHON)

• Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия

• Наследуемый по материнской линии синдром сахарного диабета и глухоты

• Несиндромальная тугоухость, наследуемая по материнской линии

• Синдром Кирнса–Сайра (KSS) • Синдром Пирсона

Но прием самых полезных веществ должен сочетаться с регулярной физической активностью, которая очень полезна для тела, ума и духа каждого из нас. Больным же митохондриальным синдромом физические упражнения важны вдвойне, потому что они позволяют создавать новые митохондрии в клетках (в процессе митохондриального биогенеза). Новые митохондрии, в свою очередь, генерируют все больше энергии и повышают выносливость организма. Занятия физкультурой могут повысить качество жизни каждого человека, страдающего от дисфункции митохондрий.

ПРИМЕРЫ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ МУТАЦИЯМИ В ЯДЕРНОЙ ДНК

Приведенные ниже заболевания вызываются мутациями ядерной ДНК, то есть передаются как по материнской, так и по отцовской линиям. Их наследование обычно подчиняется законам Менделя.

• Аутосомно-рецессивная внешняя офтальмоплегия (паралич мышц, контролирующих движения глаз) • Гипертрофическая кардиомиопатия (заболевание, характеризующееся гипертрофией (утолщением) стенки левого и/или изредка правого желудочка)

• Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия

• Синдром Ли

• Синдром митохондриального истощения

• Доминантная атрофия зрительных нервов

Возрастная тугоухость

Возрастная тугоухость (*пресбиакузис*) затрагивает приблизительно треть всех людей от 65 лет и вызывается дегенеративными изменениями в организме. В старости распространены, например, нарушения кровообращения, приводящие в том числе к дефициту кровоснабжения головного мозга и слуховой системы. Существует множество причин возникновения таких нарушений по мере старения, среди которых болезнь сердечно-сосудистой системы, затвердевание артерий (атеросклероз) и малоподвижный образ жизни (гиподинамия).

Вызывает тревогу тот факт, что примерно половина граждан США, родившихся во время послевоенного демографического взрыва (в период 1946–1960 гг.), сегодня страдают от той или иной степени старческой тугоухости. Начало возрастной потери слуха может быть практически незаметным, однако в результате этого процесса человек

теряет важнейший канал коммуникации с миром и в существенной степени теряет качество своей жизни. Согласно данным новейших исследований, потеря слуха приводит к ослаблению ментальных способностей человека вследствие уменьшения когнитивной нагрузки на головной мозг[41]. Вероятно, дело в том, что при ухудшении слуха мозг тратит больше ресурсов на различение звуков, а не на обработку содержания воспринимаемой им информации.

Но как митохондрии вписываются в это объяснение? Результаты исследования животных дают нам все новые доказательства того, что причиной апоптоза волосковых клеток ушной улитки является дисфункция мтДНК, обусловленная накапливающимся ущербом от атак со стороны свободных радикалов. Известно, что звуковые волны вызывают особенно активную генерацию свободных радикалов во внутреннем ухе. Генетики идентифицировали несколько генов (включающие гены, отвечающие за антиоксидантную защиту и защиту от атеросклероза), которые мутируют под воздействием этих свободных радикалов. Мутации в генах антиоксидантной защиты могут также служить объяснением большого количества различий во времени начала и степени тяжести старческой тугоухости.

Тем не менее нас должны воодушевлять данные научных исследований и клинической практики ведущих отоларингологов. Дело в том, что современная медицина научилась замедлять (а иногда даже обращать вспять!) процесс потери слуха в старости. Для этого используется интегративный подход, подразумевающий как прием оптимальный выбор питания, так и изменение образа жизни. В своей книге *«Сберегай свой слух прямо сейчас»* (*Save Your Hearing Now*) Майкл Сайдмен (Michael Seidman) также выдвигает тезис о том, что старческая тугоухость действительно связана с разрушительной работой свободных радикалов и дисфункцией митохондрий.

Чтобы проверить свою концепцию, Сайдмен провел эксперимент над крысами, суть которого заключалась в изменении рациона крыс. Как известно, низкокалорийная диета приводит к сокращению числа свободных радикалов и уменьшает наносимый митохондриям ущерб. Эксперимент показал, что, в отличие от крыс, которые питались как обычно, сидящие на низкокалорийной диете грызуны, а также крысы, в корме которых содержались повышенные дозы антиоксидантов (включая мелатонин и витамины Е и С), демонстрировали замедление деградации своего слуха.

Результаты другого исследования говорят о том, что у пожилых крыс, получающих либо ацетил-L-карнитин, либо альфа-липоевую кислоту, наблюдалось улучшение слуха (тогда как крысы из контрольной группы продолжали его терять). С учетом того что эти вещества положительно влияют на митохондрии, мы можем рассматривать данные вышеупомянутого исследования как косвенное доказательство того, что дисфункция митохондрий – это фактор старческой тугоухости. Более

того, исследователи обнаружили, что прием ацетил-L-карнитина или альфа-липоевой кислоты приводит не только к улучшению слуха, но и к понижению степени повреждения митохондрий во всем крысином организме. Таким образом, омолаживающий эффект, связанный с уменьшением числа свободных радикалов, затрагивал не только область слухового аппарата, но и все системы организма.

В 2013 году научный мир познакомился с данными исследования венгерской семьи, члены которой из поколения в поколение страдали от тугоухости неизвестной этиологии. Предполагая, что это нарушение передалось по материнской линии, исследователи изучили мтДНК представителей этой семьи и нашли там специфическую генетическую мутацию. Еще один факт в пользу того, что митохондриальная дисфункция является фактором возникновения по крайней мере части случаев возрастной потери слуха.

Митохондрии, старение кожи и морщины

Возможно, это высказывание покажется неполиткорректным или надуманным, но ваше лицо – это один из самых ценных ваших активов. Со временем кожа на лице становится все более изношенной. Свободные радикалы изнутри, ветры и солнечные лучи извне постепенно делают ее грубой, рыхлой и изрытой морщинами. Можно быть активным, как в молодости, и не стареть душой, но лицо всегда будет говорить о реальном возрасте.

Кожа представляет собой не только самый обширный орган человеческого организма, но и одну из наиболее сложных его систем. Она состоит из множества слоев эпителиальной ткани, которые защищают внутренние органы и ткани. Кожа выполняет множество функций: защищает организм от патогенных микроорганизмов, изолирует от внешней среды и утепляет его, обеспечивает палитру тактильных ощущений и помогает синтезировать витамин D. *Эпидермис* – наружный слой кожи – является водонепроницаемым барьером – форпостом, ограждающим тело от внешнего мира. В нем содержится, прежде всего, *кератин* (фибриллярный белок, состоящий из клеток под названием кератиноциты) и *меланин* (пигментное вещество, отвечающие за окрас кожи, защищающее от разрушающего действия ультрафиолетового излучения и вырабатываемое особыми клетками – меланоцитами).

Под эпидермисом находится *дерма*, где располагаются нервы, же́лезы и жизненно важные белки *коллаген* (фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма и обеспечивающий ее прочность и эластичность) и *эластин* (обеспечивающий как эластичность кожи, так и ее регенерацию после понесенных повреждений – ран, ожогов, растяжений или царапин). Этот слой кожи состоит из важных жиров и *гликозаминогликанов* (крупных молекул,

относящихся к мукополисахаридам, связывающим воду и удерживающим ее в коже, в результате чего межклеточное вещество приобретает желеобразный характер).

Все больше научных данных (думаю, вы знали, что я это скажу) говорят о том, что дисфункция митохондрий играет важную роль в старении кожи. В процессе старения организма фибробласты (клетки соединительной ткани) характеризуются последовательным и значительным ухудшением качества работы митохондрий. А между тем без здоровых фибробластов не может быть здоровой, красивой, свежей кожи, так как именно они производят коллаген и эластин.

Очевидно, что при поврежденных генераторах энергии фибробласты не справляются со своей задачей. Ученые считают, что именно испытываемый фибробластами энергетический дефицит приводит к появлению видимых признаков старения кожи. Может быть, именно поэтому в состав многих омолаживающих кремов и отваров входит кофермент Q10 – ключевой элемент дыхательной цепи переноса электронов.

Дисфункцию митохондрий клеток кожи вызывает накапливаемый годами вред от активности свободных радикалов (причины их образования могут быть самыми разными, включая чрезмерно сильное воздействие ультрафиолетовых лучей). Так некогда нежная и миловидная кожа превращается в «жухлый пергамент». В процессе ее увядания эпидермис становится все менее способным к обновлению и восстановлению; постепенно возникает дефицит коллагена, который теряет свою функциональность; волокна эластина медленно деградируют, а в пораженных солнечными лучами участках кожи накапливаются дефектные клетки этого белка; гликозаминогликаны уже не могут полноценно связывать воду по мере того, как количество липидов в межклеточном пространстве кожи последовательно уменьшается. Как результат, кожный покров становится сухим, морщинистым, обвисшим, неэластичным, бесцветным и подверженным болезням.

Митохондрии и бесплодие

У большинства живых существ, включая млекопитающих, митохондриальная ДНК не передается по наследству. Потомки получают только материнские митохондрии, уже находящиеся в ооцитах. Поэтому исследование именно женских митохондрий позволило ученым глубоко продвинуться в понимании сущности митохондриальной дисфункции и ее последствий.

Хорошо известно, что чем старше женщина, тем выше вероятность ее бесплодия. С возрастом резко возрастает и опасность генетических заболеваний плода, а также осложнений при родах. К сожалению, в

отношении репродуктивной функции старость наступает после 35 лет (хотя во всем другом женщина может оставаться молодой).

Причина, по которой митохондрии играют столь важную роль в вопросах фертильности, заключается в том, что каждый ооцит содержит порядка сотни тысяч митохондрий – количество, значительно превышающее спрос (как правило, ооциты находятся в спячке на протяжении большей части своей жизни, вероятно, для того, чтобы защищать митохондрии от разрушения максимально долго). Напротив, в сперматозоидах находится только несколько сотен митохондрий.

Чтобы быстро и самопроизвольно двигаться, сперматозоиды должны обладать очень интенсивным обменом веществ. К сожалению, это приводит к образованию роя свободных радикалов, которые за очень короткий период жизни сперматозоида наносят ему весьма значительный ущерб – в мтДНК сперматозоидов мутации аккумулируются с большой скоростью. Ликвидируя потенциальный источник поврежденной ДНК, ооцит предотвращает передачу будущему эмбриону дефективного генетического материала.

В течение нескольких минут после зачатия, когда митохондрии из сперматозоида проникают в яйцеклетку, они попадают в специальные вакуоли (аутофагосомы) и перевариваются там в ходе *аутофагии*[42]. В результате мтДНК передается только по материнской линии. Но если аутофагия дает сбой, то отцовские митохондрии и их геномы присутствуют даже на первых фазах эмбрионального развития.

Другая причина крайней вредоносности смешения материнского и отцовского мтДНК и уничтожения отцовской мтДНК в ооцитах заключается в механизме синтеза белков, отвечающих за производство энергии. Стоит напомнить, что мтДНК кодирует только 13 белков, имеющих отношение к ЭТЦ, тогда как ядерная ДНК кодирует свыше восьми сотен белков, вовлеченных в работу дыхательной цепи. Даже если мтДНК является нормальной, новорожденная ядерная ДНК (которая ранее никогда не существовала и которая является миксом родительских ядерных ДНК) должна, в свою очередь, быть не просто нормальной, но и эффективно взаимодействовать со своим митохондриальным визави.

Например, для нормального синтеза хорошо нам знакомого комплекса I необходима ясная, непротиворечивая коммуникация между мтДНК и яДНК. Однако ключевую роль в данном процессе играет именно мтДНК, так как она кодирует критически важные субъединицы комплексов, встроенных во внутреннюю митохондриальную мембрану. Оттуда мтДНК, словно маяк, притягивает к себе другие субъединицы, кодируемые яДНК. Если мтДНК и яДНК хорошо «стыкуются» между собой, то митохондрии получают качественные комплексы ЭТЦ в нужном ей количестве. Это означает, что производимая митохондриями энергия будет «экологически чистой» (с минимальным присутствием свободных

радикалов), а сами генераторы энергии смогут выжить и полноценно выполнять свои функции. Соответственно, если полноценных митохондрий в клетке окажется достаточно много, то такая клетка является жизнеспособной.

В случае же рассогласованности между мтДНК и яДНК производство энергии нарушается и митохондрии умирают, а при достаточно большом количестве дефектных митохондрий в клетке погибает и она. Поэтому природа поступает мудро, оставляя в оплодотворенном яйце только один вид мтДНК, иначе избежать хаоса было бы сложно.

В ооцитах женщин позднего репродуктивного возраста накапливаются митохондрии с мутировавшей ДНК, тогда как для стремительного деления клеток быстро растущего эмбриона требуется большое количество энергии. Мутации мтДНК несовместимы с нормальной фертильностью, и, стало быть, оплодотворение дефектных яйцеклеток в скором времени прерывается (то есть завершается выкидышем).

Поэтому бесплодные женщины за 30 (и даже за 40) лет, которые в молодости были способны к деторождению, могут сегодня воспользоваться методом *переноса ядерного генома*, о котором мы говорили выше. Напоминаю, при использовании этого метода из материнской яйцеклетки (ооцита) здоровой женщины извлекается ядро (однако в яйцеклетке остается все остальное, включая здоровые митохондрии). После этого ядро из зиготы (оплодотворенной яйцеклетки) бесплодной женщины переносится в здоровую донорскую яйцеклетку.

Напомню, что в большинстве стран перенос ядерного генома запрещен из этических соображений. Более того, результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что митохондриальный синдром может вернуться, несмотря на практически стопроцентное устранение дефектных материнских митохондрий. Вместе с тем этот эксперимент убедительно подтверждает, что возрастная митохондриальная дисфункция – это ключевой фактор бесплодия.

У борющихся с бесплодием ученых есть теперь цель – митохондрии. Исследователи могут сосредоточится на разработке фармацевтических средств, улучшающих клеточную биоэнергетику: когда-нибудь мы научимся восстанавливать юную цельность здоровых митохондрий без пересадки донорских «генераторов энергии».

Выбор качественных яйцеклеток и митохондрий

После того как сперматозоид оплодотворяет ооцит, возникшая в результате их конъюнкции зигота начинает бурный рост, основанный на быстром делении клеток. Как мы отметили выше, это требует огромного количества энергии. Однако делятся именно клетки, а не митохондрии. Изначальное количество митохондрий (примерно одна сотня тысяч) разделяется между новыми клетками, вследствие чего к двухнедельному сроку после зачатия в каждой клетке находится только две сотни

митохондрий. Это, как и в случае с отсевом отцовских митохондрий, происходит согласно незримому плану. Дело в том, что дефектные митохондрии могут спрятаться и затеряться в море здоровых митохондрий, однако среди 200 митохондрий сущность каждой из них видна как на ладони: дисфункциональные митохондрии больше не могут скрываться за спинами полноценно работающих живых электростанций. Будучи обнаруженными, дефектные митохондрии ликвидируются, что, вероятно, не представляет собой проблемы при гибели небольшого количества клеток и приводит к прерыванию беременности, если больных митохондрий (и, соответственно, гибнущих клеток) слишком много.

После ликвидации всех дефектных митохондрий и клеток, и в том случае, если удалось избежать выкидыша, количество митохондрий в клетке увеличивается в нормальном режиме по мере роста эмбриона. Если плод женского пола, то в нем начинается очень быстрое производство собственных митохондрий. На пятом месяце жизни после зачатия будущая девочка обладает уже семью миллионами ооцитов. С этого момента организм начинает процесс чистки в отношении яйцеклеток. К моменту рождения их остается порядка двух миллионов. Почему это так? Дело в механизме естественного отбора – выживают те, кто в наибольшей степени адаптирован к миру. В процессе развития плода организм соотносит унаследованную мтДНК с новой яДНК, обеспечивая тем самым уничтожение любого отклоняющегося ооцита. Дальше больше: после достижения возраста половой зрелости девочка остается с тремя сотнями тысяч ооцитов. К этому моменту выживают только лучшие из лучших. От зачатия до пубертата женский организм отбирает лишь самые здоровые яйцеклетки, повышающие шансы на зачатие собственного здорового потомства. Так поворачивается колесо жизни.

Кофермент Q10 и репродуктивная функция

С биологический точки зрения человек в наибольшей степени способен к деторождению в юношестве, а также в возрасте до 25 лет. После этих золотых для репродукции лет начинаются иные процессы, функция которых – подготовить нас к освобождению места для новых поколений и прекращению потребления ценных ресурсов. В числе этих процессов – планомерное сокращения синтеза кофермента Q10 в ставших на путь старения организмах. Как вы помните, кофермент Q10 является компонентом дыхательной цепи переноса электронов и принимает участие в окислительном фосфорилировании, и с его помощью электроны переходят от комплекса I или комплекса II к комплексу III ЭТЦ. Чем меньше становится кофермента Q10, тем меньше и меньше мы производим клеточной энергии, а это – постепенный, но неизбежный путь к смерти.

На этом пути мы переживаем немало злоключений, и одним из них для женщин является бесплодие. При относительном дефиците кофермента Q10 женские яйцеклетки не могут производить достаточное количество энергии, и в результате после оплодотворения сперматозоидом происходит отторжение *зиготы* (эмбриона). Если же оплодотворенный ооцит обладает доступом к такому количеству энергии, которое удерживает его от падения за порог, запускающего процесс прерывания беременности, эмбрион продолжает развиваться. Однако проблемы могут возникнуть даже в этом случае. В ряде случаев клеточной энергии не хватает для того, чтобы обеспечить правильное разделение хромосом при репликации клетки. Синдром Дауна (*трисомия 21 хромосом*[43]) – одно из последствий такого развития событий. Именно здесь лежит ключ к пониманию того, почему с повышением возраста женщины растет и риск генетических заболеваний ее потомства.

Согласно данным современной науки, дефицит кофермента Q10 (как таковой, или в сочетании с мутациями мтДНК, или несоответствия между мтДНК и яДНК) представляет собой причину многих случаев возрастного женского бесплодия. Результаты опытов на животных внушают оптимизм, и на их основании (даже без экспериментов на людях) бесплодным женщинам рекомендуется принимать БАДы с содержанием кофермента Q10 (во время написания этой книги я узнал по крайней мере об одном случае клинических испытаний в Торонто такого рода добавок на людях).

Глазные болезни

По мере старения организма растет и риск развития глазных болезней, и мы можем предположить, что в число факторов этих болезней входит дисфункция митохондрий. Среди них – макулярная дегенерация[44], катаракта, глаукома, диабетическое заболевание глаза. Две из них мы рассмотрим здесь.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД)

Образование свободных радикалов является наиболее важным фактором патогенеза возрастной макулярной дегенерации – болезни, затрагивающей многих пожилых людей в развитых странах и приводящей к слепоте.

Результаты нескольких исследований говорят о том, что усиление разрушительных процессов в мтДНК и параллельное понижение эффектности восстановления ДНК коррелируют с частотой возникновения ВМД и тяжестью этого заболевания. Учитывая тот факт, что репарация мтДНК осуществляется белками, кодируемыми яДНК,

можно сделать вывод о том, что мутации в ядерных генах могут влиять на способность к ремонту митохондриального генома.

Предполагается, что эта дисфункция в сочетании с повышенной чувствительностью клеток сетчатки глаза к внешним стрессогенным факторам (например, ультрафиолетовым лучам, избытку синего света[45], вредным, загрязняющим воздух выбросам) способствует развитию возрастной макулярной дегенерации. В целом, согласно современным научным данным, клеточный ответ на повреждение как митохондриальной, так и ядерной ДНК может играть важную роль в патогенезе ВМД.

Следует отметить, что сетчатка требует сравнительно больше энергии, чем любая другая ткань тела. Кроме того, плотность и количество митохондрий в клетках сетчатки находятся в топ-листе организма. Оба этих обстоятельства – тоже значимые факторы ВМД.

Со временем постоянно высокие энергетические запросы и разрушительное воздействие ультрафиолетовых и синих лучей приводят к деградации сетчатки и появлению дебриса (плавающих загрязнений на роговице), а также нанесению ей существенного вреда из-за атак со стороны свободных радикалов. У людей это может привести к разрушению до 30 % светочувствительных клеток глаза к 70 годам и, соответственно, к прогрессирующему ухудшению зрения.

Глаукома

Глаукома[46] – вторая по распространенности причина слепоты. Часто она протекает в бессимптомном ключе до тех пор, пока разрушительный процесс не затрагивает зрительный нерв. До 50 % больных глаукомой не знают о своем заболевании; при этом глаукома появляется у каждого десятого в возрасте от 80 лет. Высвобождаемые в результате активности митохондрий свободные радикалы повреждают дренажную систему глаза, тогда как составляющая эту систему ткань должна быть достаточно прочной и целостной для того, чтобы поддерживать нормальные внутриглазное давление и гидродинамику глаза (отток внутриглазной жидкости из глаза).

Сегодня в нашем распоряжении есть воодушевляющие результаты одного из исследований, в соответствии с которыми глаукому можно предотвращать, превентивно работая с рядом вызывающих ее факторов, и даже лечить. Такая информация дает надежду миллионам людей, находящимся в зоне риска заболевания этим широко распространенным и резко ухудшающим качество жизни недугом. Картина становится еще более оптимистичной при учете исследований, выявивших связь между глаукомой и болезнью Альцгеймера. Дело в том, что, как мы помним, триггером данного синдрома является дисфункция митохондрий, а восстановление биоэнергетических процессов вызывало облегчение симптомов и замедляло течение этого нейродегенеративного

недуга. Но если таких результатов можно добиться в одном случае, то должно получиться и во втором!

Стволовым клеткам нужны здоровые митохондрии

Человеческое тело обладает удивительной способностью к устойчивой регенерации тканей на протяжении всей жизни. Источником этого непрерывного процесса самообновления служит резервуар стволовых клеток.

Несколько лет назад были опубликованы результаты одного из исследований, свидетельствующие о том, что полноценная работа митохондрий критически важна для сохранения стволовых клеток. По мере же усугубления возрастной дисфункции митохондрий свободных радикалов становится все больше, что вызывает нарушение работы стволовых клеток.

Исследователи выявили интересный факт: с возрастом популяция стволовых клеток не обязательно уменьшается. Стволовые клетки просто прекращают выполнять свои функции. Функциональный дефолт стволовых клеток приводит к отказу соответствующего органа и усилению симптомов той или иной болезни (все это отчасти напоминает женское бесплодие, когда некоторое количество ооцитов не отмирает по мере старения женщины, но теряет свой репродуктивный потенциал в результате нарушения выработки клеточной энергии).

В 2015 году группа Катаджисто опубликовала результаты своего исследования, подтверждающие данные утверждения. В рамках этого исследования ученые наблюдали за распределением митохондрий при формировании дочерних клеток. Они проследили судьбы старых и молодых органелл в процессе деления стволовых клеток и выяснили, что «пожилые» митохондрии асимметрично распределялись среди дочерних клеток. Те клетки, которые получали меньше выработавших свой ресурс генераторов энергии, оставались сами собой и сохраняли такое качество, как *стволовость*[47]. При этом прекращение деления митохондрий прерывало жизненные процессы и не позволяло дочерним клеткам перенимать у родителей свойства стволовости. Отсюда следует, что в стволовых клетках, возможно, существуют механизмы асимметричного распределения старых и новых митохондрий, что позволяет хотя бы одной дочерней клетке получить большое количество здоровых митохондрий, а это дает организму возможность максимально долго сберегать функцию стволовости в интересах целостного организма.

Нарушение работы митохондрий лежит в основе цикла дегенерации, лишающего стареющих людей регенеративных преимуществ молодости. Ученые предполагают, что повышение функциональности митохондрий

(сопряженное с оптимизацией ряда клеточных процессов) открывает возможности для внедрения продвинутых терапевтических процессов, призванных улучшить восстановление тканей в организме, перешагнувшем порог старости.

Онкологические заболевания: осознание причин приближает к их устранению

Любой разговор о митохондриях будет неполным, если не рассмотреть тему злокачественных опухолей. Как пишет Ник Лэйн в «Энергии, сексе и самоубийстве», рак – это наиболее экстремальное проявление конфликта внутри индивида: отдельная клетка становится эгоистичной, выходит из-под систематического контроля со стороны целостного организма и начинает воспроизводить себя, подобно бактерии.

Злокачественные опухоли появляются в результате генетических мутаций (хотя есть и исключения). В большинстве случаев для того, чтобы клетка превратилась в злокачественную, в ней должны накопиться от восьми до десяти мутаций специфических генов (одной мутации обычно оказывается недостаточно). Став раковой, клетка ставит свои интересы выше общественных, то есть потребностей организма как целого. Чтобы этого избежать, в клетке есть специальные противораковые предохранители, и именно поэтому единичная мутация не может вызвать развитие опухоли. Некоторые люди наследуют такого рода мутации от родителей (речь идет о генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям), что снижает количество приобретенных мутаций, необходимое для того, чтобы клетка перешагнула порог злокачественности.

В норме клетки, больше не работающие на организм, ликвидируются с помощью апоптоза. Апоптоз – крайне важный механизм иммунной регуляции. Он играет ключевую роль в развитии и дифференцировке клеток иммунной системы, то есть выбраковывания иммунных клеток, которые могут нанести вред здоровым тканям. Кроме того, иммунная система может инициировать апоптоз поврежденных или инфицированных клеток, чтобы не дать им возможности переродиться, адаптироваться к новым условиям и начать размножаться.

Апоптоз представляет собой четко упорядоченный процесс, после которого от погибшей клетки не остается даже и следа. Однако за эту упорядоченность приходится платить. Все этапы регулируемого процесса программируемой клеточной гибели требуют большого количества энергии, и если запасы АТФ не соответствуют этим требованиям, то поврежденная клетка получает шанс на перерождение в вампира. Дефицит АТФ может возникнуть по ряду причин, но две из них связаны с мутациями либо мтДНК, либо яДНК, которые в результате: а)

прекращают кодирование функциональных белков, обеспечивающих производство клеточной энергии, или б) кодируют многие-многие дефектные белки, участвующие в процессе апоптоза. Мы видим, что апоптоз и механизмы предотвращения развития опухолей полностью зависят от митохондриальной функции (мутации ядерной ДНК, кодирующей многие митохондриальные белки, тоже имеют отношение к противораковой защите организма).

Те, кто только начинает узнавать о степени влияния крошечных электростанций на человеческое здоровье и процессы старения, изумляются, узнав, что митохондрии играют ключевую роль в области онкологии. Еще больше шокирует тот факт, что связь между митохондриальной дисфункцией и раком была открыта в начале 30-х гг. XX века, когда немецкий ученый Отто Варбург впервые предположил, что склонность к аэробному гликолизу (при достаточном количестве кислорода клетка отказывается от окислительного фосфорилирования и переходит к гликолизу), зафиксированная им у разнообразных злокачественных клеток, обусловлена нарушением в них респираторного цикла (впоследствии за данное исследование он получил Нобелевскую премию). Акцент на аэробном гликолизе меняет биоэнергетику клетки, в которой снижается интенсивность цикла Кребса, окислительного фосфорилирования и бета-окисления, но усиливается глюконеогенез[48], а также увеличивается производство молочной кислоты. Современные авторы обобщают результаты проведенных в наше время исследований и приходят к тому же выводу, что и Варбург столетие назад: рак – это метаболическое нарушение, как и все недуги, о которых говорится в этой книге. Если вы захотите углубиться в эту тему, почитайте работу Трэвиса Кристофферсона (Travis Christofferson) Tripping Over the Truth.

Митохондрии как клинический маркер онкологических заболеваний

Изобилие митохондрий делает их и их ДНК важным маркером рака. Согласно научным данным, в злокачественных клетках находится в 220 раз больше мутаций мтДНК, чем мутаций яДНК. Легче всего злокачественные мутации мтДНК обнаруживаются в моче, крови и слюне онкологических больных. Эти мутации используются в качестве маркера при гепатоцеллюлярной карциноме и раке груди. Недавно были разработаны протоколы быстрого секвенирования генома, позволяющие выявлять мутации мтДНК в образцах злокачественной опухоли и крови, взятых у пациентов.

В митохондрии находятся тысячи разных белков, а современные протеомические технологии[49] позволяют осуществлять количественный анализ экспрессии их генов. Недавно Национальный институт стандартов и технологий США создал протеомную базу данных для митохондрий. Можно ожидать, что дифференциальный анализ белковых профилей здоровых и злокачественных клеток приведет к выявлению

клинических маркеров рака и позволит нам продвинуться в понимании механизмов влияния генов белков на развитие онкологических заболеваний.

Митохондрии как терапевтическая мишень

Между структурой и функционированием мтДНК нормальных и злокачественных клеток существует множество очевидных различий, и этот факт открывает возможность для таргетирования раковых клеток с помощью противораковых агентов. В рамках одного из методов химиотерапии используются делокализованные липофильные катионы (ДЛК), накапливаемые в раковых клетках, куда они притягиваются высоким отрицательным трансмембранным потенциалом митохондрий. Некоторые из этих химических соединений в определенной степени могут способствовать уничтожению опухолей как в лабораторных условиях, так и в организме. Определенные ДЛК используются при *фотодинамической терапии* – экспериментальном методе лечения онкологических заболеваний, основанном на применении светочувствительных веществ (которые прицельно концентрируются в злокачественных клетках) – фотосенсибилизаторов – и света определенной длины волны. Такой вид терапии считается перспективным при злокачественных опухолях кожи, легких, молочной железы, мочевого пузыря, головного мозга или любой другой ткани, подверженной воздействию света либо извне (через поверхность тела), либо изнутри (посредством волоконно-оптических эндоскопов). Особенно многообещающими в качестве противоопухолевых агентов фотодинамической терапии являются *катионные* (положительно заряженные) фотосенсибилизаторы. Подобно другим ДЛК, эти соединения концентрируются в митохондриях раковых клеток, вытесняемые туда отрицательным зарядом в матриксе. В ответ на сконцентрированное фотооблучение[50] фотосенсибилизатор может превратиться в более реактивные и высокотоксичные вещества, направленно разрушающие клетки карциномы без повреждения нормальных клеток.

Альтернативная стратегия заключается в использовании механизма импорта макромолекул белка в митохондрии. Например, некоторые короткие пептиды с функциональными доменами действуют как своего рода самонаводящиеся устройства, которые проникают в клетки-мишени, с легкостью разрезают митохондриальную мембрану и «ликвидируют» протонный градиент, что ведет к разрушению всей патогенной клеточной системы.

Исследователи пытаются разработать нацеленные на митохондрии системы доставки генов в клетки и соответствующие препараты. Данные недавних исследований свидетельствуют о том, что *липосома* (крошечная вакуоль, образуемая одно-или двухслойной фосфолипидной мембраной, в данном случае включающая в себя

противоопухолевые вещества) может выступать в качестве инструмента химиотерапии и выбирать в качестве мишени именно митохондрии, прикрепляясь к остаткам конкретных аминокислот на их поверхностях. Образ медицины будущего предполагает умение эффективно доставлять специфические вещества в клеточные органеллы и уничтожать дисфункциональные митохондрии и злокачественные клетки, а также восстанавливать митохондрии с полноценными копиями генома (может быть, источник вечной молодости находится именно здесь?).

Старение как болезнь

Эту главу мы завершаем разговором о старении. Да, я уже говорил об этом раньше, но сейчас хочу взглянуть на него с точки зрения патогенеза. Почему? Потому что если митохондриальная дисфункция является первопричиной всех возрастных дегенеративных болезней и старения как такового, то не является ли старение болезнью (как я и предположил в своем университетском эссе)? А если это так, то его можно лечить! Не так ли? В сущности, старение является «болезнью болезней», потому что оно ожидает каждого человека (если он раньше не умрет по какой-нибудь другой причине).

К сожалению, механизмы, связанные со всеми дегенеративными болезнями и старением, чрезвычайно разнообразны и сложны. В их число входят: генетические мутации белковых субъединиц комплексов ЭТЦ (затрагивающие как мтДНК, так и яДНК), распад суперкомплексов, нарушение процесса аутофагии, патологическое деление или слияние клеток, а также нарушения в областях транскрипции, транспорта белков или белковых каналов, сборки белковых комплексов и фолдинга (сворачивания) белков, функциональности пор, изменяющих проницаемость мембраны митохондрий, работы каспаз или апоптотических ферментов, перемещения митохондрий и т. д. Кроме того, существуют мутации в любом из ферментов цикла Кребса или бета-окисления, мутации в разобщающих белках, дефекты пероксисомах или в эндоплазматическом ретикулуме (или ошибки во взаимодействии между этими органеллами и митохондриями). Список можно продолжать почти бесконечно.

Хотя мы можем фантазировать об источнике вечной молодости, в реальности нам до него очень и очень далеко. Хорошая новость заключается в том, что за последнее десятилетие мы достигли невероятных успехов в разрешении загадки биологических жизни и смерти, а достичь цели одним махом в таком деле вряд ли возможно, да и вряд ли нужно пытаться. Для начала неплохо было бы увеличить максимальную продолжительность жизни и отсрочить старение. Вместо того чтобы, словно по мановению волшебной палочки, очутиться рядом с неиссякаемыми запасами живой воды, нам просто следует шаг за шагом

идти к ней. Скорость научно-технического прогресса увеличивается экспоненциально. Технология сменяет технологию, и если, скажем, нам удастся продлить человеческую жизнь до 150–160 лет, то ко времени, когда мы достигнем этого возраста, ученые будут уже знать, как «продолжить банкет» еще на несколько столетий.

Исследования в области увеличения продолжительности жизни получили мощный импульс в сентябре 2013 года, компания Google дала старт деятельности Calico – компании, занимающейся вопросами старения и здравоохранения (в области лечения возрастных дегенеративных болезней). Конечно, многие из читателей могут усомниться в реалистичности планов по увеличению максимальной продолжительности жизни, но если существует организация, способная раздвинуть границы возможного, то это именно Google с его кажущимися бесконечными финансовыми и креативными ресурсами.

Google рассматривает проекты Calico в качестве прорывных. И хотя они не входят в основной бизнес компании, их идеология отвечает принципу Google – выходить за границы возможного и создавать вещи, которые на порядок качественнее уже существующих (речь идет о так называемом прорывном мышлении). Для Google нет табу – корпорация атакует даже смерть (пусть и в рамках побочных проектов).

Конечно, ведутся споры о том, как и насколько далеко мы хотим расширить границы жизни. Линейное увеличение времени дряхлости принесет старикам мало положительных эмоций и тяжелым бременем ляжет на общество. Цель заключается в увеличении здоровых и полноценных лет жизни. Наша цель – «умереть молодым, но постараться сделать это как можно позже» (эту фразу я взял на вооружение из какой-то книги). Но даже при достижении этой цели человечество столкнулось бы с проблемами. Мир уже сейчас страдает от перенаселенности, а западные страны – от демографического перекоса в пользу пожилых людей. В этих условиях эликсир долголетия только усугубил бы ситуацию. В прежние времена задача сохранения (и тем более преумножения) численности популяции требовала от семей заводить большое количество детей. Однако по мере падения уровня смертности, обусловленного развитием медицины и общим улучшением качества жизни, воспроизводство человечества стало возможным при рождении все меньшего количества детей. Но при этом даже в развитых странах до сих пор существует множество многодетных семей. Потребность в контроле рождаемости требует перестройки мышления общества и может потребовать вмешательства государства (хотя пример Китая в этой области является неудачным).

Но не будем слишком углубляться в рассуждения этического характера. Они носят отвлеченно-философский характер, в отличие от полезных дискуссий в рамках сообщества сторонников проекта продления жизни. «Знание – сила», но в неизведанном живет надежда, а мы не знаем еще многого.

3
Воплощение силы
Питание и образ жизни, позволяющие улучшить здоровье митохондрий

Что мы можем сделать, чтобы сберечь свои митохондрии и сохранить в оптимальном состоянии клеточную биоэнергетику? Млекопитающие, как показал Лэйн, используют прежде всего антиоксидантную защиту против свободных радикалов, образуемых в результате работы митохондрий, а вот птицы понижают количество самих свободных радикалов. Понимание различий между пернатыми и млекопитающими может нам помочь найти наилучшие способы борьбы со старением и дегенеративными заболеваниями. Давайте же предпримем поистине смелый шаг и попробуем представить себе, как (если это вообще реально) мы могли бы наяву уподобиться птицам.

Как птицы это делают?

Наукой установлено, что большинство свободных радикалов образуется в результате работы комплекса I ЭТЦ. Субъединицы, из которых происходят утечки свободных радикалов, расположены так, что рой крошечных агрессоров попадает прямо в матрикс, где сразу атакует мтДНК. Практически каждая антиоксидантная пищевая добавка не оправдывает возложенных на нее надежд: находящиеся в ней БАВы должны с изумительной точностью попадать именно в комплекс I, что очень сложно. Второй по значимости мишенью такого рода терапии является матрикс (в целях защиты находящейся там мтДНК). При этом прием антиоксидантов влечет за собой побочный эффект в виде нарушения способности клеток реагировать на свободные радикалы. Птицам в ходе эволюции удалось разработать более эффективный механизм купирования вреда, причиняемого свободными радикалами. Мы уже знаем, что в птичьем организме сравнительно немного антиоксидантов, но как у них получается управляться со свободными радикалами?

На этот вопрос пока нет точного ответа, но есть предположение, что птицы понижают концентрацию своих свободных радикалов, разъединяя электротранспортные дыхательные цепи (цепи переноса электронов). Как я отмечал ранее, речь идет об эффекте разобщения, при котором электроны «отрываются» от производства АТФ, а рассеивание протонного градиента, создаваемого в результате переноса электронов, приводит к выделению тепловой энергии. Преимущество механизма

разобщения состоит в том, что электроны продолжают перемещаться без возникновения пробок и, следовательно, не возникает причин для образования множества свободных радикалов. Стало быть, разобщение протонного градиента, по крайней мере в теории, может в существенной степени способствовать замедлению развития дегенеративных заболеваний и даже старения как такового. Кроме того, этот механизм может способствовать сжиганию лишних калорий и снижению веса. Все это выглядит весьма и весьма многообещающе!

Салициловая кислота (или ее производные, такие как аспирин) представляет собой один из разобщителей ЭТЦ в митохондриях и, как показывают результаты исследований, понижает риск развития ряда дегенеративных заболеваний, включая рак. Так как ее действие относится к митохондриям, то она часто включается в комплексы правильного питания, некоторые предлагают посетителям фитнес-центров или клиентам, пользующимся услугами специалистов по похудению. Но регулярный прием салициловой кислоты (даже в малых дозах) чреват побочными эффектами, среди которых наиболее распространена язвенная болезнь ЖКТ. В числе иных разобщающих веществ такого рода следует упомянуть метилендиоксиметамфетамин (MDMA)[51], печально известный в качестве стимулятора активной выработки тепловой энергии в клетках, а также метформин, популярный антидиабетический препарат, который сегодня используется для лечения многих других заболеваний. В 2014 году были опубликованы результаты исследования, наводящие на далеко идущие размышления. Контролировать уровень сахара в крови метформин значимо лучше помогает афроамериканцам, нежели европейцам. Если мы вспомним, что люди с экваториальным происхождением обладают особенно плотными митохондриями, то не удивимся тому, что этот разобщитель ЭТЦ особенно полезен именно для представителей этой генетической группы. Понимая, что существуют варианты терапевтических интервенций, способствующих синтезу разобщающих белков, необходимо постоянно учитывать их возможные побочные эффекты.

В рамках естественных процессов постоянно существует возможность спонтанной генетической мутации, которая может привести к тем же результатам, что и внешнее лекарственное воздействие. Кстати сказать, в конце 90-х годов XX века японские ученые обнаружили, что почти 2/3 жителей страны Восходящего солнца, перешагнувших свое столетие, отличались определенными особенностями митохондриальной ДНК. Точечное изменение в гене, отвечающем за специфическую субъединицу комплекса I, дало счастливчикам на 50 % больше шансов дожить до ста, нежели подавляющему большинству других японцев. Кроме того, они на 50 % реже, чем основная масса жителей Японии, попадали в больницу во второй половине жизни и обладали сильным «иммунитетом» против всех возрастных дегенеративных болезней. Исследование показало, что в результате этой генетической мутации образование свободных радикалов в митохондриях несколько

замедлялось. Не являясь значительным в какой-то определенный момент, со временем это замедление приводит к существенным результатам. Эта информация подтверждает митохондриальную теорию старения, а также предположение о том, что терапия возрастных дегенеративных заболеваний должна быть нацелена на митохондрии.

Такая генетическая мутация зафиксирована только в Японии, однако перед научным миром стоит задача так же модифицировать наши собственные гены. Вместе с тем вопрос генетической модификации обращает нас к серьезным проблемам этического и морального планов, и поэтому нам следует искать другие альтернативы: на генной инженерии свет клином не сошелся.

Если утечка электронов из ЭТЦ приводит к образованию свободных радикалов, лучший способ предотвратить такое развитие событий – снизить количество электронов, передаваемых по ЭТЦ (как говорится, меньше электронного «народа», больше нормального – не принявшего форму супероксида – кислорода). Судя по всему, именно этот механизм используют птицы. Но как уподобиться птицам можем мы, люди? Мы могли бы увеличить число цепей переноса электронов на каждую митохондрию для того, чтобы распределить электронную нагрузку между ЭТЦ. Но этот показатель определяется на генном уровне, и поэтому его не так просто изменить. Легче уменьшить количество электронов, для чего и предназначены низкокалорийные диеты, которые сейчас являются единственным способом, позволяющим увеличить максимальную продолжительность жизни.

Есть множество других путей восстановления, сохранения и упрочения здоровья наших митохондрий. Можно создать больше митохондрий, можно обеспечить быстрый перенос электронов по ЭТЦ (чтобы новые электроны не задерживались на проходе), можно рассеивать протонный градиент в виде тепловой энергии и т. д. Вопрос заключается в следующем: как мы делаем это?

Известно, что большинство клеток генерирует 60–70 % своей энергии с помощью метаболизма жирных кислот. Однако без достаточного запаса БАВов, таких как L-карнитин, доставляющих жирные кислоты в митохондрии (а также удаляющих токсичные метаболиты), производство клеточной энергии будет неэффективным (как я уже упоминал выше, такое положение вещей является началом конца). То же самое верно и по отношению к коферменту Q10. Стивен Синатра, кардиолог и один из ведущих специалистов в области метаболической терапии в кардиологии, на протяжении 20 лет фиксировал уровень кофермента Q10 у сотен пациентов и обнаружил, что концентрация этого критически важного компонента ЭТЦ находится на пугающе низком уровне у гораздо большего количества людей, чем было принято считать. Кроме того, выяснилось, что статины (очень популярные и сильнодействующие медикаменты, которые применяются для нормализации уровня холестерина) блокируют синтез кофермента Q10. (Отсюда следует, что с

дефицитом этого вещества сталкивается множество людей, которые подсажены на этот коэнзим.) Аналогичное воздействие оказывают такие препараты, как бета-адреноблокаторы, гипогликемические (диабетические) лекарства и трициклические антидепрессанты. Все это накладывается на естественное падение уровня кофермента Q10 с возрастом.

Кроме того, вегетарианцы, а особенно веганы, в большинстве случаев тоже испытывают дефицит кофермента Q10 и L-карнитина, потому что основным источником многочисленных питательных веществ для митохондрий является мясо. (Съедая мясо, мы поглощаем митохондрии животных и их компоненты. У растений есть хлоропласты, которые похожи на митохондрии, но все же значительно от них отличаются.) В табл. 3.1 перечислены эти вещества.

Вскоре вы узнаете, как другие питательные вещества, такие как D-рибоза, дополняют представленную выше картину и почему они столь важны для тех, кто страдает от заболеваний, вызванных митохондриальной дисфункцией. Кроме того, необходимо поговорить о значимости магния – всем известного и жизненно важного микроэлемента. Ионы магния почти всегда прикрепляются к АТФ во внутреннем пространстве клетки (он понижает электрический заряд энергетической макромолекулы и помогает ей перемещаться внутри клетки). Многое из того, что мы рассмотрим ниже, относится к области метаболической терапии в кардиологии в целом и к индивидуальным работам Синатры в частности. Мы попробуем ответить на вопросы о том, почему пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы чувствуют себя хуже спустя несколько дней спустя прохождения стресс-теста. Речь идет о нагрузках, которые испытуемые получают на беговой дорожке и которые резко повышают потребность их организмов в кислороде и временно вызывают состояние *гипоксии* (дефицита кислорода в организме или отдельных органах и тканях). После прекращения нагрузки гипоксия, по идее, должна исчезнуть. Но почему тогда пациенты продолжают испытывать усталость, слабость, повышенную утомляемость и нехватку воздуха на протяжении нескольких суток после тестирования? Как вы могли догадаться, все это связано с митохондриальной энергией!

Таблица 3.1. Питательные вещества для митохондрий

Митохондриальный компонент	Необходимые питательные вещества
Цикла Кребса	Тиамин (B_1) Рибофлавин (B_2) Ниацин (B_3) Пантотеновая кислота (B_5) Железо Сера Магний Марганец Цистеин Альфа-липоевая кислота
Гемы (необходимы для компонентов цикла Кребса 7 и ЭТЦ)	Цинк Рибофлавин (B_2) Пиридоксин (B_6) Железо Медь

Синтез L-карнитина	Витамин С (или L-карнитин как тако
Пируватдегидрогеназа	Тиамин (B_1) Рибофлавин (B_2) Ниацин (B_3) Пантотеновая кислота (B_5 Альфа-липоевая кислота
Электротранспортная дыхательная цепь	Рибофлавин (B_2) Железо Сера Медь Коэнзим Q10

Следует выявить факторы питания и образа жизни, которые способствуют активному производству клеточной энергии и восстанавливают митохондриальную функцию. Конечно, приведенный в этой книге перечень факторов (БАВ и вариантов терапии) далеко не исчерпывающий. Я был вынужден ограничить его, иначе процесс подготовки рукописи к изданию стал бы бесконечным (соответствующие изыскания и так потребовали порядка двух лет).

D-рибоза

Проведенные в 40–50-х годах прошлого века исследования показали, что D-рибоза – простой пятиуглеродный сахар, синтезируется и используется в рамках важного процесса под названием *пентозофосфатный путь*. До тех пор пока ученые не установили этот факт, предполагалось, что такой уникальный сахар является структурным компонентом молекул ДНК и РНК.

D-рибоза, которая является структурным компонентом АТФ, очень важна для синтеза энергии. Однако до начала 70-х гг. ученые не знали, что прием D-рибозы до или сразу после приступа ишемической болезни сердца пациентами с сердечной недостаточностью позволяет восстановить энергетический уровень их клеток.

В 1991 году были опубликованы результаты первого клинического исследования применения D-рибозы в кардиологии. Исследователи предположили, что части сердца, затронутые ишемией и гипоксией, не отмирают, а просто переходят в спящий режим, консервируя энергию до того времени, когда в полной мере восстанавливается их кровоснабжение, а также снабжение кислородом. После этого они начинают производить докризисные объемы энергии и нормально функционировать.

Цель этого исследования заключалась в том, чтобы определить, какие именно части сердца нуждаются в потоках свежей крови посредством аортокоронарного шунтирования. Если они действительно только спят, то хирург может разбудить их, направив туда новые кровеносные сосуды (мертвая же ткань, естественно, оживлению не подлежит).

Следует отметить, что в ходе работы исследователи получили результаты, очень значимые не только для людей, страдающих от ишемии и гипоксии, но и для всех нас. Посредством введения в организм испытуемых D-рибозы и восстановления пула пуриновых соединений и энергетических ресурсов исследователи в самом деле сумели пробудить к жизни впавшие в анабиоз части сердца, доказав выдвинутую гипотезу.

После этого было проведено множество исследований, результаты которых доказали, что терапия D-рибозой приносит пользу при операциях на сердце, терапии при хронической сердечной недостаточности, при восстановлении нормального энергетического уровня истощенных скелетных мышц и т. д.

Сейчас D-рибоза используется именно для восстановления нормального энергетического уровня истощенных скелетных мышц спортсменов, а не в сфере кардиохирургии. Между 2002 и 2004 годами была проведена серия значимых исследований, показавшая, что прием D-рибозы снижает пульс при занятиях на велотренажере, улучшает диастолическую функцию сердца, повышает толерантность к нагрузкам и убыстряет восстановление энергетических ресурсов работающих скелетных мышц.

Синдром спортивного сердца

Еще раз отмечу, что результаты исследования эффективности приема D-рибозы обладают высокой значимостью, потому что позволяют дать объяснение такому феномену, как синдром *спортивного сердца*. Этот синдром, также известный как *спортивная брадикардия*, хорошо известен спортивным врачам и проявляется в расширении полостей миокарда, нарушениях сердечного ритма и сна, плохом аппетите, затрудненном дыхании, пониженном пульсе. Он вызывается перенасыщением клеток кислородом, обусловленным регулярными и интенсивными занятиями спортом на протяжении по крайней мере нескольких месяцев.

Синдром спортивного сердца поражает тех спортсменов, которые регулярно занимаются больше часа в день, хотя иногда от него страдают тяжелоатлеты. Несмотря на то что такое нарушение в целом считается сравнительно безопасным, его иногда трудно отличить от других заболеваний. Кроме того, в ряде случаев он становится причиной внезапной смерти от необратимой остановки сердца у прекрасно подготовленных и, казалось бы, здоровых атлетов.

В чем причина таких трагедий? Вспомним кое-что из уже нам известного: если АТФ производится недостаточно быстро, два АДФ соединяются для того, чтобы синтезировать АТФ и АМФ. Затем АМФ расщепляется и удаляется из клетки, что приводит к дефициту пуринов. При естественном ходе событий для восстановления пуриновых запасов требуется достаточно много времени, однако вместо того чтобы лежать и отдыхать, позволяя сердцу восстановиться, спортсмен на следующий день (или даже в тот же самый день) встает и тренируется снова, тем самым вовлекая свой организм в порочный круг.

По мере того как энергетические ресурсы организма сокращаются в ходе непрерывных физических упражнений без особых шансов на восстановление, сердце начинает расширяться (этот феномен называется *гипертрофией*), чтобы ростом мышечной массы компенсировать недостаточную эффективность своей работы.

Песчинкой, которая переламывает хребет верблюду, становится не пиковое напряжение всех сил (хотя здесь вновь имеет смысл вспомнить о внезапной смерти спортсменов во время соревнований, например марафона), а следующая за ней регулярная тренировка. Именно во время этой рутинной тренировки организм преодолевает некий порог, после чего сердце уже не может соответствовать энергетическим требованиям, налагаемым на нее физической активностью тела. В этом случае сердце останавливается не по причине сердечного приступа в традиционном понимании данного феномена (то есть не из-за блокировки кровотока), а из-за того, что сердце в буквальном смысле выдыхается. Несмотря на то что, как мы уже упоминали, синдром спортивного сердца рассматривается как бессимптомный, весьма вероятно, что в экстремальных ситуациях он может приводить к разрушительным последствиям и даже к смерти.

D-рибоза – это одно из наиболее важных БАВов для поддержания здоровья атлетов, которые хотят максимально повысить эффективность тренировок, но при этом снизить риски возникновения сердечных проблем.

Дефицит D-рибозы можно восполнить, потребляя в пищу молоко и молочные продукты, яйца и грибы, однако подобного рода диета не является столь же эффективной, что и терапевтические процедуры, исследованные в ходе описанных клинических испытаний.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Практически каждый человек с больной сердечно-сосудистой системой в той или иной степени страдает от дефицита энергии. Сердце, как мы помним, один из самых метаболически активных органов нашего организма. Так как его клетки производят энергию практически полностью на аэробной основе посредством окислительного фосфорилирования, сердцу требуется большой и постоянно возобновляемый запас обогащенной кислородом крови. Возможно, поэтому сердце – это первый орган, куда течет кровь после насыщения свежим кислородом в легких.

Острая потребность сердца в энергии делает его особенно уязвимым перед ишемией и гипоксией, и хотя оно обладает разнообразными механизмами, позволяющими (пусть и на короткое время) поддерживать производство энергии при дефиците кислорода, в реальности при прекращении притока крови истощение сердца наступает буквально за несколько секунд (именно поэтому при инфаркте важна каждая секунда!).

Во время сердечного приступа уровень АТФ падает до 30 %, потеря пуриновых запасов не столь заметна и становится явной только при серьезном повреждении сердца.

Отчасти в результате нехватки кислорода и уменьшения количества митохондрий (без кислорода в них нет нужды) сердце переходит от энергетического метаболизма к менее эффективному методу гликолиза. Это приводит не только к интенсивному выделению молочной кислоты, но и к уменьшению сократительной способности сердечной мышцы. Сердце, как мы помним, пытается компенсировать это путем наращивания своей массы и размеров, что, в свою очередь, снижает КПД фракции выброса и диастолической функции сердца, а это по механизму порочного круга приводит к еще большему дефициту насыщенной кислородом крови. Прервать этот круг можно только с помощью приема БАВов.

То же самое верно в отношении ряда медицинских интервенций. После хирургической операции на сердце или *тромболитической терапии*[52] в сердце поступает поток свежей крови с высокой концентрацией кислорода. Однако в результате предшествующей ишемии пуриновый пул сердца в существенной степени истощается, а в ЭТЦ возникает затор электронов. При *синдроме реперфузии* сердце получает доступ к большому количеству кислорода, но испытывает недостаток в митохондриях, а сами митохондрии страдают от недостатка ЭТЦ. В результате все «лишние» электроны становятся основой для формирования роя свободных радикалов, что делает поток свежей крови фактором лавинообразно развивающейся катастрофы. Группа супероксидов (формирующихся внутри сохранившихся митохондрий) запускает процесс митоптоза[53], а значит, гибели митохондрий, а затем и клеток. Что-то знакомое, да? Конечно! Мы уже говорили об этом в разделе о митохондриях и неравной системе.

D-рибоза находит широкое признание в сфере кардиохирургии. Сердце находится в числе органов, особенно чутко реагирующих на это вещество – оно позволяет восстановить и сохранить запасы энергии при любом нарушении работы сердечно-сосудистой системы. Исследования подтверждают ее эффективность при хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и стенокардии.

Фибромиалгия

Как мы уже знаем, фибромиалгия – это форма поражения мягких тканей, характеризующаяся хронической разлитой (диффузной) по телу костно-мышечной болью и наличием определяемых при ощупывании специфических болезненных точек или точек повышенной чувствительности в области суставов, тех или иных мышц, сухожилий и т. д. Пациенты испытывают столь сильные болезненные ощущения, усталость и слабость, что не могут справиться с простейшими нагрузками. В довершение ко всему их преследуют бессонница, головные боли, депрессия и тревога.

Согласно данным ряда исследований, при фибромиалгии нарушается работа капиллярной системы организма (сужаются *капилляры* – мельчайшие кровеносные сосуды, пронизывающие все ткани и органы человеческого организма; по капиллярам кровь поступает к каждой клетке тела и доставляет ей кислород и питательные вещества, необходимые для жизни). Если это происходит, то кислород не может преодолеть гистогематический барьер[54], и в находящихся за этим барьером тканях начинает развиваться локальное кислородное голодание, пораженные мышцы испытывают острый дефицит энергии, а их клетки переходят от окислительного фосфорилирования к анаэробному гликолизу. В результате начинается активное выделение и накапливание молочной кислоты, вызывающее такие симптомы, как боли по всему телу, одеревенение мышц и всепоглощающая усталость. Кроме того, мышцы не могут расслабиться и находятся в постоянном напряжении (так как релаксация требует больше энергии, нежели сокращение мышц).

Конечно, это далеко не все. Скажем, при повышении концентрации кальция в межклеточном пространстве во время мышечных сокращений ионы калия устремляются за пределы клетки, активируя тем самым болевые рецепторы. Введение в организм D-рибозы позволяет клеткам восстановить свои биоэнергетические возможности, что позволяет кальциевым насосам работать более эффективно, регулируя поступления кальция в клетку и, соответственно, ограничивая выход из нее ионов калия (в результате боль утихает, а мышцы расслабляются). Многие больные фибромиалгией сообщают, что благодаря терапии D-рибозой они вернулись к нормальной повседневной деятельности.

D-рибоза и БАДы

D-рибоза присутствует во многих натуральных продуктах, однако диетическое питание не способно возместить потерю пуринов, особенно при хронических заболеваниях. Основной источник используемой нашим организмом D-рибозы – работа, осуществляемая в каждой его клетке, начиная с окисления глюкозы посредством пентозофосфатного пути. Но этот способ работает слишком медленно, наиболее оптимальным механизмом восстановления запасов D-рибозы является прием БАДов. Когда вы принимаете добавки с D-рибозой, подавляющее ее большинство, около 97 %, всасывается в кровь и быстро распределяется в тканях организма.

Оказавшись внутри клеток, D-рибоза используется для синтеза и восстановления уровня энергии в клетках. В отличие от других сахаров, она не сжигается в виде топлива, а сохраняется для производства ДНК, РНК и других критически важных для работы клетки молекул, принимая участие в метаболических процессах.

Хотя с традиционной и технической точек зрения такого феномена, как «дефицит D-рибозы», не существует, очевидно, что по факту в ряде случаев мы испытываем нужду в увеличении количества D-рибозы или повышении скорости ее производства.

Например, при ишемической болезни сердце теряет до 50 % своих энергетических ресурсов. Даже после возврата нормального кровотока и снабжения кислородом сердцу требуется до десяти суток для того, чтобы восстановить свой биоэнергетический уровень и диастолическую функцию, причем в условиях полноценного отдыха!

Без терапии D-рибозой сердце вынуждено синтезировать ее из глюкозы (вновь речь идет о работе пентозофосфатного пути). Однако проблема заключается в том, что при ишемии (дефиците кислорода) митохондрии не могут производить АТФ с помощью окислительного фосфорилирования и, соответственно, клетки вынуждены использовать анаэробный метаболизм (гликолиз). Преимущество гликолиза – скорость, но для обеспечения обмена веществ он постоянно требует большого количество глюкозы. А это, в свою очередь, означает, что клетка фактически не может выделить ни капли глюкозы для синтеза D-рибозы. Поэтому без внешнего (хирургического или терапевтического) вмешательства при «дефиците D-рибозы» в подавляющем большинстве случаев не обойтись. Прием соответствующих препаратов приводит в норму энергетический уровень и диастолическую функцию сердца в течение одних или двух суток!

Кто нуждается в БАДах с D-рибозой

Понижение энергетического уровня клеток случается по множеству причин и у разных людей проявляется не одинаково. Не так-то просто понять, кто именно нуждается в БАДах с D-рибозой. Да, к истощению энергетических запасов может привести любой вид упражнений, но если

для очень хорошо тренированного атлета выполнение этих упражнений до изнеможения потребует многие часы, то человек с сидячим образом жизни выбьется из сил буквально за несколько минут. Как бы то ни было, очевидно, что физическая активность истощает запасы энергии и прием пищевых добавок с D-рибозой необходим при повышении частоты и интенсивности физических нагрузок.

Напомним также, что с возрастом происходит понижение концентрации кофермента Q10 в организме (раздел «Кофермент Q10»), что сопровождается соответствующими симптомами, которые, как правило, впервые проявляют себя после достижения нами 40 лет. Кофермент Q10 – важный компонент окислительного фосфорилирования (без которого, напомним, клетки вынуждены прибегать к гликолизу и бросать в его топку всю доступную глюкозу), и, стало быть, неудивительно, что люди за сорок и старше обычно демонстрируют признаки митохондриальной дисфункции. Отсюда следует, что во второй половине жизни вопрос приема добавок с D-рибозой постоянно становится все более значимым для нашего здоровья.

D-рибоза также полезна (а иногда и жизненно важна) для тех, кто сидит на кетогенной диете, а также для тех, кто резко сократил потребление углеводов. Кроме того, потребность в D-рибозе могут повысить некоторые лекарственные препараты. В их числе – лекарства, которые стимулируют сокращения сердца (чем лишают его энергии). D-рибоза приносит пользу при фибромиалгии и при ряде других заболеваний.

Порядок использования БАДов с D-рибозой

Энергетически истощенные клетки получат пользу от любого дополнительного количества D-рибозы, включая даже дозы в 500 мг, хотя они вряд ли могут привести к кардинальным улучшениям здоровья. Стандартная же доза составляет от 3 до 5 г в день.

Для здоровых людей и атлетов принятая до тренировки доза добавки с D-рибозой помогает клеткам в утилизации пуринов по мере их расщепления. Прием же D-рибозы после физической нагрузки позволяет ускорить процесс повторного (*de novo*) синтеза пуриновых нуклеотидов, что способствует восстановлению организма. В случае же хронических заболеваний адекватные дозы D-рибозы обычно снимают симптомы в течение нескольких суток. Если же стандартная доза не помогает, следует ее увеличивать до тех пор, пока эффект не будет достигнут. D-рибоза безопасна даже в большом количестве: ряд клинических испытаний показал возможность приема от 10 до 15 г этого вещества ежесуточно, а при болезни Мак-Ардля[55] – даже 60 г! К тому же, в отличие от глюкозы, D-рибоза не влияет на уровень инсулина и сахара в крови, и поэтому она практически в любых дозах совершенно безопасна для диабетиков.

Так как D-рибоза доставляется в ткани посредством кровеносной системы, в случае тех или иных нарушений кровотока для осязаемого симптоматического улучшения ее следует сразу принять в существенном количестве и затем обеспечить ее непрерывную доставку в соответствующие клетки. Другими словами, БАДы с D-рибозой следует принимать согласно расписанию (для больных хроническими заболеваниями дозы должны быть выше, чем дозы для здоровых людей.

Пирролохинолинхинон

Еще недавно считалось, что генерация новых митохондрий (митохондриальный биогенезис) может происходить только в результате энергичных физических упражнений или строгой низкокалорийной диеты. Именно поэтому исследование влияния витамина B_{14} (*пирролохинолинхинона*, PPQ) на организм человека является столь важным. В начале 2010 года группа ученых доказала, что B_{14} не только защищает митохондрии от причиняемого окислением вреда, но и стимулирует развитие новых митохондрий!

Механизмы и функции B_{14} в организмах животных и людей

Пирролохинолинхинону приписывается множество физиологических свойств. Некоторые видят его как классический витамин, растворяемый в воде, или как кофактор фермента[56], а некоторые – как вещество, защищающее нервные клетки, способствующее их росту и стимулирующее биогенез митохондрий. Что касается витаминной концепции B_{14}, она, возможно, требует дальнейших исследований, однако комплексные данные на сегодняшний день уверенно свидетельствуют о том, что B_{14} играет значимую роль в функционировании путей, ответственных за нейронный сигналинг. Значимость этого вещества для нашего здоровья проявляется при эксперименте по исключению его из рациона мышей и крыс, приводящему к нарушениям развития, расстройствам иммунитета и репродуктивной дисфункции. Кроме того, изменение уровня B_{14} оказывает влияние на внутреннюю среду митохондрий, липидный обмен и нивелирует отрицательные последствия работы ингибиторов комплекса I.

При благоприятных условиях B_{14} может катализировать *окислительно-восстановительный цикл*, что во многих отношениях является ранее неизвестным нам химическим свойством. С химической точки зрения стабильность B_{14} позволяет ему выступать каталитическим обеспечителем тысяч окислительно-восстановительных циклов, тогда как другие биоактивные хиноны[57] и их производные, способные запустить окислительно-восстановительные реакции (скажем, эпикатехин[58]), склонны к самоокислению или формированию полимеров

(например, танинов[59]), что делает их бесполезными для продолжения окислительно-восстановительных циклических процессов. B_{14} и его эфир IPQ (имидазолпирролохинолинхинон) широко распространены в животных и растительных организмах в пико- или наномолярных концентрациях.

Данные современных исследований показывают, что с точки зрения эволюционной ретроспективы B_{14} – элемент межзвездной пыли. Ученые считают, что сильные катализаторы окислительно-восстановительных реакций были необходимы для того, чтобы запустить первые шаги на пути химической основы эволюции, и, стало быть, внеземное происхождение B_{14}поднимает вопрос о его эволюционной значимости для появления простейших форм жизни. Этот вопрос становится особенно интересным в контексте широкого диапазона химических свойств пирролохинолинхинона, включая каталитическое свойство и способность модифицировать аминокислоты (например, реакции прямого окислительного доминирования[60]). Может быть, B_{14} – общий знаменатель жизни в других частях галактики?

Биогенез митохондрий и B_{14}

Повышение качества работы митохондрий, как уже неоднократно отмечалось, потенциально может стать важным фактором в лечении множества заболеваний. Отсюда следует, что увеличение количества митохондрий в любой из клеток обусловливает множество значимых положительных эффектов – от увеличения ее живучести до повышения КПД утилизации энергии и защиты от свободных радикалов.

Жизнедеятельность митохондрий в существенной степени зависит от работы белка PGC-1α (его полное название – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, гамма-коактиватор 1-альфа) и ядерных респираторных факторов (PGC-1α же – ядерный коактиватор факторов биогенеза митохондрий). PGC-1α запускает экспрессию ряда факторов транскрипции. Затем они активируют гены ядерного и митохондриального генома, необходимые для построения митохондрии. С помощью PGC-1α может устанавливаться прямая связь между внешними физиологическими стимулами (такими как B_{14}) и регуляцией биогенеза митохондрий. Другими словами, пирролохинолинхинон повышает активность PGC-1α, что доказывается результатами недавних исследований.

Кроме того, PGC-1α – это основной фактор регуляции состава мышечных волокон. Также этот белок контролирует кровяное давление, участвует в регуляции гомеостаза холестерина в клетке и предотвращает развитие ожирения. Более того, PGC-1α связан с уменьшением числа свободных радикалов и защитой от митохондриальных токсинов.

Помимо взаимодействия с PGC-1α, B_{14}снижает риск появления злокачественных опухолей, причем в этом случае задействуются

механизмы, напрямую не относящиеся к биогенезу митохондрий. B_{14} влияет на активность гена ras (считается, что этот ген может способствовать образованию опухолей). Прием B_{14} также активизирует ряд факторов транскрипции, таких как ядерные респираторные факторы (NRF 1 и 2) и транскрипционный фактор митохондрий (например, TFAM), что способствуют активизации митохондриального биогенеза.

Существует и еще один положительный эффект, связанный с влиянием B_{14} на митохондрии. Как выяснилось, пирролохинолинхинон, скорее всего, является важным кофактором в одной из многих белковых субъединиц, составляющих комплекс I дыхательной цепи переноса электронов. Учитывая то, что в комплексе I находится большое количество эндогенных свободных радикалов, нетрудно понять, почему большое количество B_{14} положительно воздействует на состояние митохондрий.

А восстановление работы митохондрий, в свою очередь, является залогом избавления от многих заболеваний. Результаты исследований, проведенных на животных и на людях, показывают, что B_{14} улучшает репродуктивные возможности, способствует раннему развитию, росту организма и укреплению иммунитета, защищает нервные клетки от дегенерации и повреждения и даже стимулирует их рост и помогает формированию новых синапсов (соединений) между нервными клетками, отвечающими в головном мозге за функционирование памяти. Что касается здоровья сердечно-сосудистой системы, то B_{14} снижает вред от синдрома реперфузии при ишемии, от инфаркта и от инсульта.

Является ли B_{14} последним новым витамином?

В 2003 году в журнале *Nature* появилось сенсационное заявление японских ученых, проводивших исследования на молекулярном уровне. Исследователи заявили о том, что пирролохинолинхинон – это ранее неизвестный витамин группы В. Витамины по определению являются такими органическими соединениями, которые не синтезируются у нас в организме и которые мы *должны* получать извне, потому что каждый из них абсолютно необходим для поддержания по крайней мере одной биохимической функции.

Первое и наиболее явное доказательство витаминной природы B_{14}появилось в результате опытов на животных. Ученые зафиксировали, что мыши, из рациона которых была исключена пища с пирролохинолинхиноном, демонстрировали падение репродуктивной функции и иммунитета. Также были зафиксированы замедление роста этих мышей, а их шкура стала тонкой и уязвимой. К тому же их потомство имело меньшие, по сравнению с потреблявшими B_{14}мышами, шансы на выживание. Главное же открытие заключалось в том, что у грызунов с дефицитом B_{14} недоставало 30–40 % митохондрий от нормального показателя. Оставшиеся же митохондрии являлись слишком маленькими и плохо справлялись со своими функциями. При этом мыши, получавшие

корм с B_{14}, не демонстрировали вышеперечисленных симптомов и признаков.

Вместе с тем доказать, что химическое соединение является витамином, очень непросто. К счастью, японские ученые неожиданно сделали еще одно открытие, впрямую указывающее на то, что B_{14} – это витамин. Это произошло во время исследования, призванного выяснить, связано ли *биполярное расстройство* (маниакально-депрессивный психоз) с нарушениями митохондриального транспорта кальция. Ученые искали гены, отвечающие за синтез белков, контролирующих этот транспорт. Поиск завершился не столь удачно, как планировали исследователи, однако они обнаружили, что B_{14}принимает участие в активации фермента, играющего ключевую роль в синтезе коллагена (белка, составляющего основу соединительной ткани организма – кожи, костей, хрящей, сухожилий и т. д.). При дефиците B_{14} у животных наблюдалась дисфункциональность соединительной ткани и разрушение кожного покрова. Аналогичный B_{14}-зависимый фермент найден и у людей.

Однако данные самых последних исследований вновь поставили под вопрос квалификацию B_{14} как витамина. Тем не менее научная работа продолжается, и эта проблема еще требует своего решения.

Грани B_{14}

Исследования говорят, что B_{14}, помимо всего прочего: а) обладает противовоспалительными свойствами; б) является эффективным нейропротектором, снижающим ущерб для головного мозга при индуцированном у крыс инсульте и защищающем клетки головного мозга от эксайтотоксичной сверхстимуляции и в) стимулирует синтез фактора роста нервов (NGF, ключевого секретируемого белка, поддерживающего жизнеспособность нейронов и дающего импульс их развитию и активности).

Отсюда следует, что от B_{14} зависит и наша когнитивная функция. Как мы уже говорили, головной мозг использует огромное количество энергии и очень нуждается в митохондриях. Согласно результатам двойного слепого клинического исследования, проведенного на случайной выборке испытуемых и включавшего в себя использование плацебо, пероральный прием 20 мг B_{14} ежедневно позволяет улучшить краткосрочную память и внимательность, а также способность сосредоточиваться, выделять фигуру на фоне и обрабатывать информацию.

Эти эффекты многократно усиливались при приеме пищевых добавок с коферментом Q10, что неудивительно, ведь комплекс I передает свои электроны именно этому компоненту ЭТЦ. Соответственно, если B_{14}стимулирует появление новых митохондрий, что приводит к увеличению числа единиц ЭТЦ, повышение концентрации кофермента Q10 является просто необходимым для того, чтобы обеспечить

беспрепятственный перенос электронов в каждом ЭТЦ каждой митохондрии.

Темный шоколад

В табл. 3.2 указано, что порошок какао характеризуется высокой концентрацией B_{14}. Возможно, это одна из причин многочисленных полезных свойств темного шоколада. Конечно, он обладает огромным количеством других замечательных компонентов (таких как флавонолы, теобромин и эпикатехин[61]), однако B_{14} – одно из главных его достоинств.

Таблица 3.2. Содержание B_{14} в продуктах

Вид пищи	B_{14} (мкг на кг)
Фрукты	
Киви	27
Папайя	27
Апельсины	7
Яблоко	6
Овощи	
Петрушка	34
Томаты	9
Зеленый чай	30
Зеленый перец	28
Морковь	17
Капуста	16
Сельдерей	6
Бобовые	
Тофу	24
Бобы	18
Соя	9
Ферментированные продукты	
Какао-порошок	800
Натто (ферментированная соя)	61

Продукты животного происхождения	
Грудное молоко	140–180
Яичный желток	7
Яичный белок	4
Коровье молоко	3

Результаты исследований показывают, что шоколад положительно влияет на состояние сердечно-сосудистой и нервной систем (включая головной мозг), повышает выносливость и иные физические характеристики организма и даже способствует снижению веса. Очевидно, все это становится возможным благодаря стимулированному B_{14} биогенезу митохондрий. Конечно, науке еще предстоит прояснить, в какой степени B_{14} влияет на полезные свойства шоколада, однако уже сейчас можно утверждать, что умеренное потребление этого продукта – прекрасный способ укрепить здоровье. Что касается меня, то я склонен злоупотреблять этим видом терапии. Угостите меня шоколадом, и я сделаю все, о чем вы меня попросите.

Кофермент Q10

Кофермент Q10 (CoQ10) – это витаминоподобная молекула, представляющая собой антиоксидант, стабилизатор мембраны и критически важный компонент цепи переноса электронов. Кроме того, он регулирует экспрессию генов и апоптоз, является ключевым кофактором разъединяющих белков и пор переходной проницаемости, а также обладает противовоспалительным и нейропротекторным эффектом. Наконец, CoQ10 является модулятором окислительно-восстановительных процессов.

Кофермент Q10 присутствует практически в каждой клетке тела. Подобно витаминам, он критически необходим для жизни. Так как наш организм его самостоятельно синтезирует, с технической точки зрения он не является витамином. Для производства CoQ10 клетке необходима аминокислота тирозин, по крайней мере восемь разных витаминов и несколько микроэлементов. Дефицит любого из этих компонентов нарушает способность клетки синтезировать кофермент Q10.

По мере нашего старения CoQ10 приобретает все большее сходство с витамином, так как, начиная с рубежа 20–30 лет, наш организм вырабатывает его все в меньшем и меньшем количестве. Многие ученые видят в этом своеобразный закон природы: так как к 30 годам мы оставляем позади самые благоприятные для репродукции годы и воспитываем детей для продолжения нашего пути на планете, где властвует неумолимое время, снижение концентрации кофермента Q10 – это естественная подготовка к уходу из жизни (без митохондрий и окислительного фосфорилирования она невозможна).

Несмотря на то что в обычной пище действительно находится небольшое количество CoQ10 (ежедневно в организм попадает буквально несколько миллиграммов), этого слишком мало, и с возрастом растет потребность в регулярном приеме соответствующих добавок. Усвоение организмом этой жирорастворимой молекулы большого размера сопряжено с трудностями, которые осложняют терапевтическое использование кофермента Q10. Результаты исследований показывают, что препараты на масляной основе (как правило, речь идет о гелевых нанокапсулах) усваиваются гораздо лучше, не говоря уже о водных липосомальных эмульсиях и начальных эмульсиях (преэмульсиях). *Убихинол* (восстановленная форма кофермента Q10) усваивается организмом гораздо лучше, чем *убихинон* (полностью окисленная форма CoQ10), а в *солюбилизированном* (растворенном) состоянии его усвоение происходит еще легче.

Специалисты хорошо знают, что кофермент Q10 представляет собой антиоксидант, причем это его качество обусловлено функцией, которую он выполняет в ЭТЦ, участвуя в окислительно-восстановительных реакциях. Забирая электрон из комплекса I или комплекса II, кофермент Q10 восстанавливается. Поэтому CoQ10, возможно, является одним из самых важных для здоровья митохондрий БАВов. Если в комплексе I формируется основная часть свободных радикалов, то именно там необходимо обеспечить свободное течение электронов и предотвратить возникновение заторов. Этот факт подтверждается не только данными исследований, но и клиническими испытаниями, – прием кофермента Q10 значительно улучшает состояние пациентов с самыми разными (практически любыми) заболеваниями, резко поднимая биоэнергетический уровень и зачищая главный источник прорыва свободных радикалов.

Более того, CoQ10 может находить свободным радикалам (или, если быть точным, их электронам) полезное для организма применение, возвращая электроны в ЭТЦ, где они вновь включатся в работу по производству энергии (еще более важен тот факт, что усмирение супероксидов позволяет защитить мтДНК, митохондриальные мембраны, пептиды и ферменты).

Несмотря на то что 80 % кофермента Q10 находится в митохондриях, он также присутствует в микросомах, аппарате Гольджи и плазматических

мембранах, что указывает на его значимость как эндогенного антиоксиданта, тормозящего развитие цепных реакций в липидной фазе. Даже в митохондриях до трети CoQ10 связываются с белками мембраны, чтобы выполнять функцию антиоксиданта. Стоит отметить, что в митохондриальных мембранах долгоживущих млекопитающих в сравнении с короткоживущими млекопитающими находится больше кофермента Q10.

Хроническая сердечная недостаточность и кофермент Q10

Как при хронической сердечной недостаточности (ХСН), так и при дилатационной кардиомиопатии сердечная мышца столь слаба, что не может сокращаться и эффективно перекачивать кровь, что приводит к ее застою (особенно в легких и ногах). Застой же крови запускает цепную реакцию, так как нарушение нормального кровотока в легких препятствует полноценному насыщению ее кислородом, а без кислорода (являющегося конечным пунктом приема электронов в ЭТЦ) цепь переноса электронов начинает барахлить и становится очагом формирования слишком большого количества свободных радикалов. Так возникает порочный круг, о котором вы уже устали читать.

Кофермент Q10 – это один из самых эффективных природных средств против хронической сердечной недостаточности благодаря ряду своих свойств. Медицинская литература изобилует результатами исследований, показывающих, как CoQ10 оживляет сердце, хотя дозы этого вещества, как правило, принимаемые испытуемыми в рамках данных исследований (особенно наиболее раннего из них), не позволяли сделать достоверные выводы (к тому же первые варианты пищевых добавок с CoQ10 трудно усваивались организмом). В процессе недавних современных исследований использовались более высокие дозы достаточно легко усваиваемых добавок и получены убедительные доказательства того, что кофермент Q10 – это одно из самых эффективных веществ, позволяющих бороться с ХСН.

Гипертония

Способность кофермента Q10 понижать кровяное давление хорошо известна с начала 70-х гг. прошлого века. Здесь работают различные механизмы. Во-первых, как антиоксидант он нейтрализует пероксинитриты (разновидность свободных радикалов). Пероксинитриты являются сильными окислителями. Благодаря своим свойствам они способны вызывать повреждения широкого спектра молекул в клетке, в том числе ДНК и белков.

Образование пероксинитритов происходит в результате взаимодействия супероксид-иона и молекулы оксида азота. Она является одним из мощных сосудорасширяющих средств и снижает «липкость» тромбоцитов, что ведет к понижению кровяного давления. Именно

поэтому многие врачи рассматривают оксид азота (существование и его действие) как сигнальную молекулу в кровеносной системе и основывают на этом свои стратегии по использованию лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с нарушениями давления. К сожалению, так как в природе нет ничего абсолютно хорошего или плохого, переизбыток оксида азота ведет к увеличению числа пероксинитритов, которые могут повредить кровеносные сосуды (атаке подвергаются как эндотелиальные клетки, которые выстилают кровеносные сосуды, так и гладкомышечные клетки, окружающие их). К счастью, в здоровом организме свыше 90 % циркулирующего в крови CoQ10 находится в форме убихинола (то есть обладает высоким антиоксидантным потенциалом), что позволяет снизить наносимый пероксинитритами ущерб и максимально эффективно использовать оксид азота в интересах сердечно-сосудистой системы.

Во-вторых, кофермент Q10 предотвращает окисление липопротеидов низкой плотности (плохого холестерина), который, подвергаясь воздействию кислорода, становится причиной образования артериальных бляшек и уплотнения сосудов, то есть *атеросклероза*. Если же ЛПНП не окисляется, то он не причиняет организму вреда, что бы ни утверждали некоторые сторонники конвенциональной медицины.

В-третьих, так как расслабление мышц требует больше АТФ, нежели их сокращение (вспомним наш разговор о трупном окоченении), гладким мышцам стенок кровеносных сосудов требуется много энергии, которую и обеспечивает CoQ10. Без достаточного количества АТФ эти мышцы начинают сжиматься, тем самым повышая давление. Прием добавок с коферментом Q10 и, соответственно, повышение эффективности работы митохондрий позволяет им расслабляться, что нормализует давление. Я специально пишу не «понижает», а «нормализует», потому что результаты клинических испытаний доказывают: CoQ10 может понизить высокое, но, как правило, не понижает нормальное или низкое давление. Однако в некоторых случаях прием добавок с коферментом Q10 без дополнительных лекарственных препаратов приводит к слишком сильному снижению давления, и вероятность такого побочного эффекта все же следует иметь в виду. Следует отметить, что хотя большинство людей, принимающих добавки с CoQ10, со временем могут снизить дозировки своих лекарств (а в некоторых случаях даже отказаться от них), всегда следует консультироваться по этому поводу со специалистом.

Результаты недавних исследований показывают, что CoQ10 может косвенно влиять на функционирование кровеносных сосудов путем регуляции концентрации сахара в крови. При повышенном уровне сахара усиливается окислительный стресс, что, как мы отметили выше, повреждает кровеносные сосуды и уплотняет их стенки.

Защита сердца при хирургических операциях на нем

Есть три типа хирургических вмешательств, которые восстанавливают кровоснабжение сердца. Я думаю, вы помните, что после восстановления притока крови в зону ишемии может возникнуть синдром реперфузии – когда мощный поток насыщенной кислородом крови достигает областей сердца, на протяжении долгого времени страдавших от гипоксии, клетки не справляются с таким напором, вследствие чего начинается активное формирование свободных радикалов (супероксидов).

Синдром ишемии-реперфузии – один из основных побочных эффектов срочных хирургических операций на сердце. Будучи сильным антиоксидантом, кофермент Q10 снижает вред, причиняемый сердцу супероксидами, повышая эффективность работы кардиохирурга и ускоряя процесс выздоровления пациента в послеоперационный период.

Совместное применение статинов и кофермента Q10

Статины – это гиполипидемические (липидснижающие) препараты, механизм действия которых заключается в угнетении фермента ГМГ-КоА редуктаза (3-гидрокси-3-метил-глютарил-кофермент А редуктаза), способствующего образованию холестерина в организме. Они входят в число самых распространенных лекарств в мире, и эффект их весьма противоречив. ГМГ-КоА редуктаза становится мишенью потому, что примерно 80 % холестерина в нашем теле образуется за счет эндогенных процессов, а не в результате приема извне. Тот же самый фермент, однако, участвует в синтезе кофермента Q10 (а также витамина D, всех половых гормонов и т. д.) Соответственно, многие из побочных эффектов, связанных с приемом статинов (например, слабость и болезненность мышц – миопатия), которые могут трансформироваться в рабдомиолиз (разрушение мышечных структур), считаются следствием индуцированного дефицита кофермента Q10.

Во время физической активности мышцы, как мы знаем, требуют большого количества АТФ и, стало быть, CoQ10, и поэтому в случае повышенных физических нагрузок пациенты, принимающие статины, сталкиваются со значительно более выраженными осложнениями со стороны костно-мышечного аппарата, нежели пациенты, не принимающие статины. Результаты по крайней мере двух клинических исследований, проведенных согласно строгой научной методике, указывают на существенное ослабление мышечных болей при совместном применении статинов и кофермента Q10.

Практически всем пациентам, принимающим статины (особенно в случае возникновения мышечных болей), рекомендуется принимать также и добавки с коферментом Q10. Многие прогрессивные кардиологи и фармацевты дают соответствующие рекомендации, во всяком случае терапии статинами. Обоснования для совместного применения статинов

и кофермента Q10 являются столь серьезными, что корпорация *Merck & Co., Inc.* запатентовала два комбинированных препарата, позволяющих купировать вызываемые статинами заболевания мышц.

Другие лекарственные комбинации

CoQ10 – это, вероятно, одно из самых безопасных БАВов, принимаемых вместе с лекарственными препаратами, что является положительным обстоятельством, так как пациенты, нуждающиеся в нем в наибольшей степени, как правило, сидят на коктейле из лекарств. В некоторых случаях кофермент Q10 настойчиво рекомендуется в качестве сопровождения определенных препаратов, но бывают ситуации, где требуется некоторая предосторожность.

Например, блокаторы бета-адренергических рецепторов – препараты, обычно прописываемые при гипертонии и аритмии[62], обычно понижают концентрацию CoQ10 в организме, что, как и при терапии статинами, требует приема добавок с этим биоактивным веществом. Если сочетать данные добавки с лечением бета-блокаторами, то купируется такой побочный эффект последних, как болезненная усталость. Тем не менее следует учитывать и возможность побочных эффектов, вызываемых сочетанием бета-блокаторов и CoQ10, как это временами случается при комбинации кофермента Q10 с препаратами, понижающими кровяное давление.

Наибольшую осторожность следует соблюдать при сочетании приема CoQ10 и *варфарина* – лекарственного препарата, снижающего свертываемость крови. До недавних пор варфарин считался основным средством, применяемым при *предсердной фибрилляции* (разновидности аритмии, при которой предсердия сокращаются с частотой 350–700 в минуту, но только часть импульсов доходит до желудочков, что создает предпосылки для их дискоординированной деятельности и выражается в нерегулярности пульса), зачастую приводящей к формированию тромбов. Варфарин является антагонистом витамина К и разжижает кровь, блокируя способность этого витамина активировать факторы свертываемости крови (поэтому каждый, принимающий варфарин, должен принимать витамин К из внешних источников, включая даже пищу). С химической точки зрения витамин К и кофермент Q10 имеют очень схожие структуры (и тот и другой – *хиноны*), поэтому второй из них потенциально может понизить эффективность первого. Однако CoQ10 не оказывает отрицательного влияния на другие виды лекарственных средств для разжижения крови и не сгущает кровь (для того чтобы объяснить это, необходим длительный экскурс в биохимию, для чего потребовалась бы отдельная книга).

С другой стороны, подобно особому классу препаратов для разжижения крови под названием «антитромбоцитарные агенты», кофермент Q10 может оказывать антитромбоцитарное действие. Судя по всему, он

снижает липкость тромбоцитов и предотвращает появление тромбов в сосудах.

Нейродегенеративные заболевания

Данные исследований говорят также о том, что кофермент Q10 помогает при дегенеративных заболеваниях, таких как хорея Хантингтона и *амиотрофический боковой склероз*[63]. Другие эксперименты показывают, что прием добавок с CoQ10 является эффективным в случаях *атаксии* (расстройстве координации движений), особенно если она сопровождается пониженной концентрацией этого коэнзима в мышцах. Например, исследователи обнаружили существенные повышения КДД митохондрий у больных наследственной атаксией Фридрейха (при данном заболевании существует дефицит фратаксина – белка, играющего важную роль в работе митохондрий).

Кроме того, ученые доказали, что принимаемый орально больными синдромом Паркинсона кофермент Q10 восстанавливает угнетенную активность комплекса I до практически нормальных уровней.

Восстановление нормальной стресс-реакции

Способность восстанавливаться после стресса с возрастом становится все более низкой. Скажем, молодые пациенты быстрее возвращаются к нормальной жизнедеятельности после сердечного приступа или операции на сердце, нежели пожилые люди. То же самое, причем в еще большей степени, можно сказать о восстановлении тканей у больных, перенесших гипоксию и ишемию. Следует отметить, что есть высокая корреляция между сохранностью мтДНК и способностью тканей восстанавливаться после стресса. Думаю, вы не удивитесь, если я скажу, что CoQ10 способен снизить или даже устранить эти различия. Приведенные в данном разделе результаты исследований связывают митохондриальную теорию старения и стресс-реакцию сердечной мышцы: кофермент Q10 восстанавливает энергетический уровень и качество стресс-реакции сердец пожилых пациентов до показателей, соответствующих молодости.

Достоинства добавок с CoQ10

Как мы уже отмечали, синтез кофермента Q10 в наших клетках требует множества БАВов, и это обстоятельство может стать проблемой, особенно там, где качественная пища (да и пища вообще) является дефицитом. В книге Стивена Синатры «Решение Синатры» (*The Sinatra Solution*) приведен пример того, как госпитализированные пациенты получали внутривенное питание без витаминов и необходимых микроэлементов, вследствие чего концентрация CoQ10 в их организмах всего за неделю упала на 50 %. А теперь задумайтесь о том, что по мере нашего старения пищеварительная система все менее эффективно

экстрагирует питательные вещества из поступающих в нее «полуфабрикатов». Эта информация заставляет нас серьезно задуматься, не правда ли?

Мы помним, что процесс постепенного уменьшения количества кофермента Q10 в человеческом организме начинается приблизительно с тридцатилетнего возраста. Конечно, некоторые могут сказать, что это, мол, естественный процесс, и не надо вмешиваться в дела матушки-природы, однако я убежден, что мало кто из нас сознательно согласится страдать от дегенеративных заболеваний, связанных с дисфункцией митохондрий, которая обусловлена дефицитом CoQ10. Безусловно, большинство читателей предпочтет прожить свою жизнь, будь она длинной или короткой, в здоровом состоянии. Поэтому профилактический прием добавок с коферментом Q10 следует начинать ближе к 40 годам.

Напомню также, что понизить уровень CoQ10 могут разнообразные лекарственные препараты. Как упоминалось выше, самые известные из них – статины, а результаты по крайней мере двух клинических исследований указывают на существенное ослабление побочных эффектов при совместном применении статинов и кофермента Q10. Откровенно говоря, эти данные вводят меня в некоторое недоумение. Мы знаем, что CoQ10 жизненно важен для функционирования сердечной мышцы. Сердце требует большого количества энергии для того, чтобы постоянно сокращаться и расслабляться, перекачивая кровь 24 часа в сутки на протяжении всей жизни. Мне представляется алогичным назначать лекарство, которое, понижая концентрацию холестерина, одновременно вызывает дисфункцию сердечной мышцы и создает предпосылки для заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Помимо прочего, следует учитывать тот факт, что CoQ10 является сильным антиоксидантом, предоставляющим окисление ЛДЛ холестерина (прежде всего, в качестве убихинола). Так как кофермент Q10 представляет собой один из основных средств защиты от плохого холестерина, возникшего после окисления, а статины понижают уровень CoQ10, вновь мы сталкиваемся с парадоксальностью назначения этих лекарственных препаратов.

Результаты исследований четко показывают, что если кофермент Q10 доступен для живой клетки, то она с удовольствием поглощает его, тем самым повышая эффективность работы своих митохондрий. Согласно научным данным, мы можем помочь нашим клеткам, принимая пищевые добавки с ним (нужно только удостоверится в их качестве).

Выбирая дозу таких добавок, имейте в виду, что уровень CoQ10 в крови должен подняться выше – как минимум 2,5 мл/мг (а в идеале – выше 3,5 мл/мг). К сожалению, регулярная сдача анализов крови не только неудобна, но и недоступна в большинстве случаев. При этом для неврологических заболеваний, таких как болезни Альцгеймера,

Парксинсона и Хантингтона, принимаемые дозы должны быть значительно выше, так как потоку крови нужно преодолеть гематоэнцефалический барьер в головном мозге. Но пока наука не может ответить на вопрос, насколько выше.

Другим способом определить оптимальную дозу добавок с коферментом Q10 является наблюдение за симптомами. Пациент с высоким кровяным давлением может начать с приема 100 мг в сутки и выдерживать эту дозу на протяжении нескольких недель. Если благоприятных изменений не произойдет, то дозу следует повысить на 100 мг, затем, по прошествии пары недель (если нужно), еще на 100 мг, и так до достижения нужного результата. Большинство такой подход приведет к успеху, но проблема заключается в том, что в любом случае останутся люди, которые будут повышать дозы добавок, но все равно страдать от симптомов того или иного заболевания (стопроцентной эффективностью не обладают ни терапия добавками, ни прием лекарственных средств, ни хирургия).

Самый легкий подход (хотя и в меньшей степени индивидуализированный) заключается в разработке универсальных доз (или, вернее, диапазонов доз) приема пищевых добавок с CoQ10. Скажем, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы обычно принимают 200–600 мг соответствующих добавок в сутки, а при неврологических болезнях – 600–3000 мг (нет, это не опечатка, и даже доза в 3000 мг вполне безопасна). Однако в течение дня эти большие дозы следует разбивать на множество маленьких и (если это не растворимый вариант добавки) принимать вместе с обычной пищей.

Определив для себя правильную дозу[64], следует ее придерживаться, иначе симптомы вернутся. Наш организм не начнет сам вырабатывать большое количество кофермента Q10, как это было в молодости. Более того, со временем дозу, вероятно, придется увеличить (потому что организм продолжит естественным образом уменьшать выработку CoQ10).

Важно отметить, что есть серьезные различия между качеством и эффективностью добавок с CoQ10. Как я уже говорил, препараты на масляной основе лучше усваиваются организмом, не говоря уже о водных и начальных эмульсиях (преэмульсиях), но наилучшей формой добавок является убихинол (напомню, это восстановленная форма кофермента Q10, обладающая антиоксидантными, адаптогенными, омолаживающими и другими свойствами).

L-карнитин

L-карнитин (*алмиба*), как и CoQ10, активно вырабатывается молодым организмом, но по мере старения тела он становится все более похожим на витамин. Есть массив данных научных исследований,

свидетельствующих об эффективности применения добавок с L-карнитином при множестве разнообразных болезней.

Функции L-карнитина

L-карнитин – это вещество, естественным путем образующееся в организмах всех млекопитающих. Наиболее важной биологической функцией L-карнитина является перенос длинноцепочечных жирных кислот внутрь митохондрий для их бета-окисления (необходимого для синтеза АТФ). Для большинства из нас практически *все* жирные кислоты, которые поступают в организм с пищей, являются длинноцепочечными. Чтобы перенести их в митохондрии, L-карнитин прикрепляется к ним, формируя *ацилкарнитины* (эфир карнитина и жирной кислоты, который легко проходит через внутреннюю мембрану митохондрий).

Физиологическая значимость L-карнитина и его неотъемлемая роль в митохондриальном метаболизме жирных кислот твердо установлены наукой. Более того, недавно ученые выявили дополнительные функции L-карнитина, включая выведение из организма избытка так называемых ацильных групп (функция детоксикации, которую невозможно переоценить) и модуляцию внутриклеточного гомеостаза кофермента А в матриксе митохондрий (критически важную в рамках цикла Кребса).

Концентрация L-карнитина и формируемых с его помощью ацилкарнитинов поддерживается в сравнительно узком диапазоне, позволяющем им выполнять свои стержневые функции в процессах окисления жирных кислот и сохранения доступности свободного кофермента А (КоА). В организме гомеостаз карнитина обеспечивается приемом пищи, биосинтезом, всасыванием в тонком кишечнике с доставкой его в различные ткани, а также интенсивной реабсорбцией карнитина в проксимальных почечных канальцах.

L-карнитин поддерживает в митохондриях соотношение между свободным КоА и ацил-КоА, что крайне важно при стрессе. Ацил-КоА, имеющий средней длины или короткую углеводородную цепь и образованный в результате различных каскадов реакций в митохондриях, в дальнейшем метаболизируется, чтобы синтезировать свободный КоА. Однако в анормальных условиях, когда во внутреннем пространстве митохондрий формируются лишние молекулы ацил-КоА, данное соединение вступает в реакцию с L-карнитином, в результате чего образуются ацилкарнитины, а КоА используется в других каскадах реакций. Этот обратимый взаимообмен в сочетании со способностью образовавшихся ацилкарнитинов проходить сквозь внутреннюю мембрану митохондрий означает, что соотношение между свободным КоА и ацетил-КоА внутри митохондрий коррелирует с соотношением между ацилкарнитинами и L-карнитином во внешней по отношению к митохондриям среде (речь идет об индикаторе здоровья митохондрий).

Существуют и описаны различные «дисфункции» L-карнитина, но в результате все они возникают из-за нарушения переноса жирных кислот в митохондрии и, соответственно, из-за неэффективного окисления липидов.

Окисление жирных кислот в митохондриях

Из всех источников энергии митохондрии предпочитают жирные кислоты. Плотность их энергии столь высока, что примерно 60–70 % общего числа АТФ, производимого в нашем организме, синтезируется из жирных кислот. Метаболический механизм синтеза жирных кислот в цитозоле клетки начинается с образования ацил-КоА (в данном случае «ацил» означает длинноцепочечную жирную кислоту). Затем ацил-КоА соединяется с карнитином, в результате чего формируются ацилкарнитин и свободный КоА. После этого он может проникнуть сквозь внешнюю мембрану митохондрии в ее внутреннее пространство. Там ацилкарнитин находит себе «союзника» в лице специфического транспортного фермента, укорененного во внутренней митохондриальной мембране, функцией которого является содействие обмену свободного карнитина, выводящегося из митохондрии, на ацилкарнитин, попадающий в митохондрию из межмембранного пространства. Внутри матрикса реакции приобретают реверсивный характер: ацилкарнитин вступает в реакцию со свободным ацил-КоА, чтобы образовать соответствующую пару ацил-КоА и свободного карнитина. Затем длинноцепочечная жирная кислота (ацил-КоА) вступает в каскад реакций бета-окисления жирных кислот, результатом которого становится ацетил-КоА, который продуцирует АТФ (рис. 3.1).

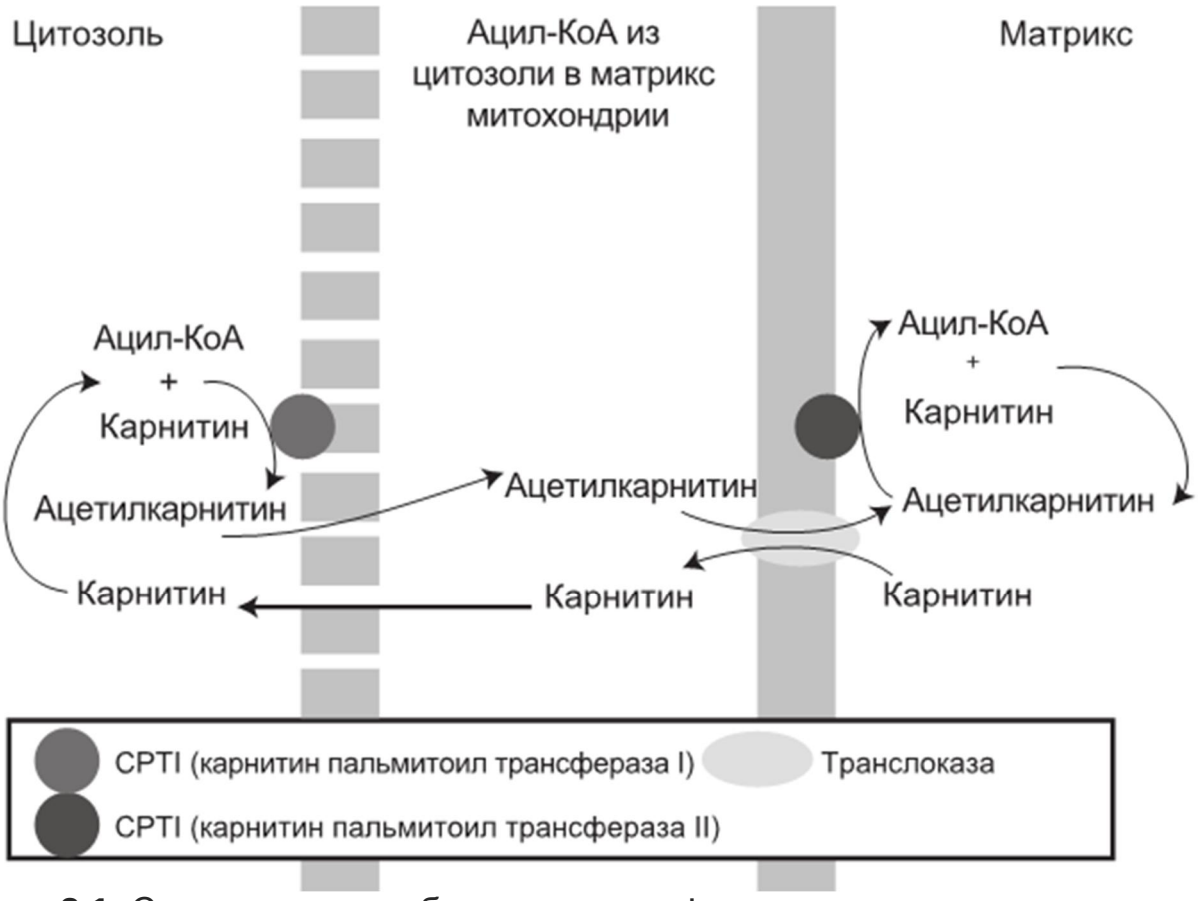

Рис. 3.1. Схематичное изображение роли L-карнитина в переносе жирных кислот (обозначенных как «ацил») сквозь внутреннюю мембрану митохондрий. Длинноцепочечные жирные кислоты самостоятельно не могут преодолеть барьеры как внешней, так и внутренней митохондриальных мембран, и поэтому им необходим транспортер, в качестве которого выступает L-карнитин. На рисунке также можно увидеть сложный механизм вовлечения кофермента А (КоА) в этот процесс. Кроме того, здесь представлена схема, в соответствии с которой L-карнитин способствует сохранению гомеостаза КоА

Так как ни ацетил-КоА, ни свободные жирные кислоты не могут сами по себе пройти сквозь митохондриальные мембраны, роль L-карнитина и карнитин-ацилтрансфераз в метаболизме жирных кислот жизненно важна.

Метаболизм молочной кислоты

Еще одной функцией L-карнитина является чистка клеток от отложений молочной кислоты. Как мы уже знаем, молочная кислота, или лактат, представляет собой побочный продукт *анаэробного метаболизма* (напомню, этот тип обмена веществ используется в том случае, когда кислорода не хватает для обеспечения окислительного

фосфорилирования или когда выработка энергии клеткой должна происходить со слишком высокой скоростью).

Многие из читателей испытывали жгучую боль, вызываемую молочной кислотой, во время напряженной физической активности. Высокая концентрация молочной кислоты в тканях разрушает их, что проявляется в мышечной боли (пик которой приходится на следующий день после нагрузки).

Результаты одного из исследований показывают, что в экспериментальной группе, члены которой принимали добавки с L-карнитином, повышение уровня молочной кислоты под влиянием физической активности было значительно менее выраженным, нежели в контрольной группе.

Иные преимущества L-карнитина

Кроме того, данные исследований говорят об эффективности приема пищевых добавок с L-карнитином при лечении таких заболеваний, как заболевания периферических сосудов, стенокардия, застойная сердечная недостаточность, аритмия, бесплодие, ожирение печени и другие заболевания печени, диабет, непереносимость физических нагрузок, потеря веса. Во всех этих случаях механизм действия L-карнитина остается неизменным.

Особенности приема добавок с L-карнитином

L-карнитин находится, прежде всего, в продуктах животного происхождения, в том числе в красном мясе, птице, рыбе и молочных продуктах (в продуктах растительного происхождения его мало). Учитывая различия между рационами людей в разных странах и социальных группах, следует отметить, что если для стандартного полноценного стола речь идет о 6–15 ммолей L-карнитина в сутки, то стандартная вегетарианская диета обеспечивает только один ммоль этого вещества в сутки. Но, несмотря на столь существенные различия, результаты исследований говорят о том, что вегетарианская диета не приводит к существенному дефициту концентрации карнитина в организме. Средняя концентрация карнитина в плазме и в организме в целом, а также предполагаемый уровень ацилкарнитина у взрослых вегетарианцев только на 10–20 % уступают аналогичным показателям их «всеядных» ровесников. С другой стороны, мочевыделительная экскреция карнитина у вегетарианцев является на 85–95 % более низкой, чем у мясоедов (для ацилкарнитина падение составляет 40–50 %). Эти данные указывают на то, что компенсаторные механизмы, включая удержание L-карнитина в организме с помощью почек и биосинтез, эффективно поддерживают гомеостаз L-карнитина в тех случаях, когда его внешнее поступление ограничено.

Синтез L-карнитина в организме

Несмотря на то что всеядные люди получают извне бóльшую часть L-карнитина, примерно 25 % этого вещества синтезируется автономно. Строгие же вегетарианцы практически не получают L-карнитин вместе с пищей, и, стало быть, соответствующее равновесие достигается с помощью биосинтеза до 90 % L-карнитина, находящегося в их телах.

L-карнитин синтезируется организмом из аминокислот-прекурсоров: *лизина* и *метионина* (лизин обеспечивает формирование углеродного основания, а метионин является донором метильной группы). Кроме того, в биосинтезе L-карнитина принимают участие другие вещества, такие как железо, витамин С, кислород, пиридоксаль-5'-фосфат (пищевая форма витамина B_6) и витамин B_3 (в виде $НАД^+$).

Магний

Магний, пожалуй, один из самых недооцененных минералов, и большинство людей не потребляют его в достаточном количестве. Например, водосмягчители, которые мы используем в быту, уменьшают жесткость питьевой воды за счет удаления из нее минералов, таких как магний. Кроме того, пропагандируемая конвенциональной медициной активная накачка организма кальцием для укрепления костей приводит к блокировке усвоения магния организмом. Помимо этого, активное потребление кофеина вызывает вымывание магния из организма вместе с мочой, а растущий уровень использования противокислотных средств и блокатора протонного насоса также препятствует нормальной абсорбции магния организмом. Именно поэтому у 70–80 % населения в развивающихся странах наблюдается недостаток магния.

И это – только часть общей картины! Как бы то ни было, речь идет о плохих новостях, потому что магний представляет собой ключевой кофактор, принимающий участие в более чем трех сотнях биохимических реакций, включая синтез АТФ. Важно подчеркнуть, что по крайней мере с 1976 г. мы знаем, что митохондрии являются внутриклеточными кладовыми магния и что магний в больших количествах связывается с АТФ – это помогает энергетическим макромолекулам оставаться в стабильном состоянии и делает их пригодными для использования. Аденозинтрифосфат (АТФ) существует главным образом в виде комплекса с магнием (Mg-АТФ). Теперь вы представляете, насколько важным для жизни элементом является магний!

Магний и заболевания сердечно-сосудистой системы

Играя крайне важную роль в производстве энергии и метаболизме, магний приносит огромную пользу практически каждой физиологической системе нашего организма. Однако большинство из нас знают о нем как

о полезном для сердца минерале, широко известном благодаря своей роли в расслаблении мышц.

Здесь уместно вспомнить о том, что мышца сокращается, когда в клетки поступает кальций. Для расслабления же мышцы требуется не только АТФ (с которым, повторимся, тесно связан магний), но и магний, выступающий в качестве кофактора по отношению к ферментам, вовлеченным в процесс расслабления. Без магния кальций не может покинуть клетки мышечной ткани, и, стало быть, эти мышцы остаются в напряженном состоянии. Неудивительно, что магний называют естественным блокатором кальциевых каналов (блокаторы кальциевых каналов – это группа лекарственных препаратов, обычно применяемых для лечения гипертонии).

Для гладких мышц, облегающих кровеносные сосуды, дефицит магния означает, что они становятся более напряженными, чем следует. Данное нарушение называется *вазоконстрикцией*, или сужением кровеносных сосудов. Вазоконстрикция может стать причиной ухудшения любого другого заболевания вследствие нарушаемого ею кровоснабжения тканей и клеток и соответствующего дефицита кислорода. Дефицит же кислорода замедляет процесс окислительного фосфорилирования в митохондриях. Отсюда следует, что недостаток магния не позволяет сердцу полноценно расслабляться между сокращениями (диастолическую дисфункцию мы ранее рассматривали в главе 2).

Дефицит магния зафиксирован при гипертонии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, аритмии, стенокардии, внезапной остановке сердца, атеросклерозе, пролапсе митрального клапана, цереброваскулярных болезнях и инсульте. Кроме того, он связывается с преэклампсией и эклампсией, астмой, резистентностью к инсулину и диабетом, метаболическим синдромом, остеопорозом и даже раком толстой кишки.

Альфа-липоевая кислота

Альфа-липоевая кислота (АЛК) – это жирная кислота, содержащаяся в митохондриях и принимающая участие в энергетическом обмене. Альфа-липоевая кислота работает как кофермент в реакциях получения энергии из углеводов. Помимо того что АЛК снижает уровень глюкозы, она может также ускорять превращение углеводов в энергию, а значит, уменьшать отложение жира (АЛК – это кофактор для ферментов, катализирующих заключительные стадии гликолиза, продукты которого поступают в цикл Кребса). Также она способствует окислению жирных кислот, поэтому может помочь организму сжигать жировые запасы. Липоевая кислота вырабатывается в нашем организме, но в относительно небольших количествах, причем с возрастом натуральное производство этого вещества ослабевает и снижается еще больше при многих хронических заболеваниях.

Поэтому, хотя в оптимальных условиях организм обеспечивает себя АЛК, дополнительное количество альфа-липоевоей кислоты, поступающее в организм с пищевыми добавками, позволяет ей циркулировать в свободном состоянии, которое дает АЛК возможность выступать в качестве водо- и жирорастворимого антикосиданта. Дело в том, что альфа-липоевая кислота – один из наиболее мощных антиоксидантов. Ее еще называют суперантиоксидантом, наиболее близким к идеальному. АЛК служит антиоксидантом для других антиоксидантов, потому что она способна восстанавливать активность других антиоксидантов, что позволяет последним нейтрализовывать свободные радикалы. Речь идет об уникальном свойстве, потому что большинство других антиоксидантов эффективно действуют в той или иной конкретной сфере применения. Витамин С, например, обычно работает только в клеточной *цитозоли* (жидком содержимом клеток), а витамин Е активен в мембранах жировых клеток. Кроме того, альфа-липоевая кислота выполняет важную функцию в процессе синтеза глутатиона – одного из базовых антиоксидантов, производимых непосредственно организмом.

АЛК превосходит обычные антиоксиданты и в том, что она приспособлена для работы на уровне митохондрий (большинство других антиоксидантов практически бесполезны в важнейшем деле защиты от свободных радикалов крошечных генераторов нашей жизненной энергии).

Альфа-липоевая кислота и биохимия НАД

Другое достоинство АЛК заключается в ее способности модулировать состояние НАД (никотинамидадениндинуклеотида) – кофермента, являющегося посредником в почти любой энергетической реакции, происходящей в наших клетках. В метаболизме НАД задействован в окислительно-восстановительных реакциях, перенося электроны из одной реакции в другую. Например, при высоком уровне глюкозы клетки не могут адекватно разряжать НАДН (переносящую электроны форму НАД) до собственно $НАД^+$ (свободная форма). Возникающий в результате этого дисбаланс НАДН и $НАД^+$неблагоприятно влияет на клетку.

Во-первых, клетка лишается доступа к $НАД^+$, тогда как этот доступ необходим ей для выполнения множества важных функций, включая полноценное усвоение глюкозы и белков для синтеза молекул АТФ.

Во-вторых, чрезмерное количество НАДН ведет к запуску двух четко выраженных механизмов атаки со стороны свободных радикалов. Один из них вызывает разрушение клеточных «кладовых» железа, что ускоряет образование свободных радикалов. Более того, лишние НАДН в отсутствие достаточного количества ЭТЦ вызывают «заторы» электронов в митохондриях. А если мы вспомним, что участие НАДН в ЭТЦ начинается на этапе комплекса I – базового «очага» свободных

радикалов, – то поймем, насколько вредным является дисбаланс НАДН / НАД$^+$. АЛК восстанавливает равновесие между двумя формами НАД, устраняя сумятицу в метаболической сфере.

Существует еще один способ поддержания баланса НАДН/ НАД$^+$ и даже влияния на процесс старения на клеточном уровне с помощью альфа-липоевой кислоты. Речь идет об активации генов, ответственных за производство белков-*сиртуинов*[65]. Эти белки выполняют важнейшую функцию сопротивления старению со стороны самых разных организмов, включая людей. Сиртуиновая диета, заключающаяся в употреблении продуктов, которые активируют в организме выработку этих белков, позволяет включить целый ряд препятствующих старению процессов (так как ограничение калорий на сегодняшний день представляет собой единственный научно доказанный способ замедлить биологическое старение у млекопитающих). Оказывается, доступность НАД$^+$критически важна для омолаживающей работы сиртуинов (тогда как чрезмерное количество НАДН вызывает обратный эффект). И если АЛК повышает концентрацию свободного НАД$^+$ в клетках, понижая количество НАДН, то это, вероятно, дает зеленый свет сиртуинам, обеспечивая тем самым функционирование второго механизма влияния АЛК на процесс старения.

Вызывают воодушевление результаты одного из экспериментов над животными: прием ими пищи с высоким содержанием альфа-липоевой кислоты эффективно запускает процессы омоложения, восстанавливая соответствующие молодости уровни физической активности, когнитивной деятельности и работы сердца (особенно если помимо АЛК рацион подопытных животных включал в себя ацетил-L-карнитин).

R(+) альфа-липоевая кислота и ее стабильность

Скажу пару слов по поводу пищевых добавок с АЛК, которые вы можете найти на рынке. Наш организм может усвоить ее только в форме R(+). Многие добавки с АЛК являются синтетическими: в них содержится одинаковое количество неактивного изомера С(-) и активно изомера С(+). Это означает, что эффективность таких добавок равна только 50 %.

Кроме того, при комнатной температуре АЛК химически нестабильна. При высокой температуре молекулы альфа-липоевой кислоты *полимеризируются* (выстраиваются в цепочки), что препятствует их усвоению организмом. Поэтому я рекомендую вам приобретать хранящийся в холодильнике продукт со стабилизированной R(+) формой АЛК и хранить его дома в холодном месте. Не подвергайте продукты с АЛК воздействию высоких температур (не оставляйте их в автомобиле жарким летним днем).

Креатин

Многие люди считают, что креатин – это не более чем пищевая добавка, которую бодибилдеры используют для укрепления и увеличения объема мышц. И хотя это действительно так, есть доказательства, что креатин обладает множеством других полезных для здоровья свойств.

В настоящий момент креатин исследуется в качестве основы пищевых добавок, которые предположительно могут помочь в лечении таких заболеваний, как мышечная дистрофия, хорея Хантингтона, болезнь Паркинсона и даже амиотрофический латеральный склероз. Результаты других исследований говорят о том, что креатин эффективен при синдромах истощения и мышечной атрофии, хронической усталости, фибромиалгии и некоторых видах нарушения работы головного мозга у пожилых людей.

Что такое креатин?

Человеческий организм синтезирует креатин из *метионина, глицина* и *аргинина*. В среднем в нашем теле содержится порядка 120 г креатина в форме креатинфосфата (также известного как фосфокреатин). Некоторые продукты (скажем, говядина и рыба) содержат сравнительно большое количество креатина.

Креатин впрямую связан с АТФ. Когда клетка использует АТФ, то теряет молекулу фосфата и становится АДФ. Для продолжения энергетического цикла нужно, чтобы АДФ снова стал АТФ. Так как креатин присутствует в организме в виде креатинфосфата, он может передать АДФ недостающую молекулу фосфата. Этот процесс является очень быстрым и представляет собой главный источник производства клеточной энергии в начале высокоинтенсивной анаэробной активности (например, при беге на сто метров или подъеме тяжелой штанги). Чем больше у нас креатинфосфата, тем дольше сохраняется возможность мгновенного восполнения дефицита АТФ. Именно поэтому креатин столь востребован спортсменами.

Есть весомые научные доказательства того, что прием пищевых добавок с креатином (в виде креатин моногидрата) может повысить общую концентрацию креатинфосфата в организме. При этом отмечу, что, хотя большое количество креатина действительно повышает уровень энергии и КПД физической активности при взрывных анаэробных нагрузках[66], эффективность добавок с креатином для спортсменов, которым требуется долговременная выносливость (речь идет, например, о беге на длинные дистанции, гребле или плавании) в настоящий момент находится под вопросом. Внимательное изучение биохимических особенностей креатина поможет осознать его достоинства (а также их отсутствие) в определенных ситуациях.

Креатин и головной мозг

Так как мозг и нервная система потребляют большое количество энергии, предположение о благотворном влиянии на них креатина является логичным и подтверждается результатами клинических исследований. Все большее число исследований свидетельствует о том, что креатин весьма эффективно защищает мозг от нейротоксинов (включая МФТП[67] – химическое вещество, которое нарушает производство энергии в клетках головного мозга, а в лабораторных условиях индуцирует синдром Паркинсона у подопытных животных) и в определенных случаях от поражения головного мозга. Кроме того, креатин защищает нервные клетки от вызванных ишемией и близких к последствиям инсульта разрушений.

Впечатляет? И это еще не все. Как мы уже отмечали, креатин может выполнять терапевтическую или защитную функцию при хорее Хантингтона или амиотрофическом латеральном склерозе. Опираясь на данные исследований, ученые предполагают, что мы видим только верхушку айсберга.

Креатин и нейромышечные заболевания

Одной из самых многообещающих областей исследования является изучение терапевтических возможностей креатина по отношению к нейромышечным заболеваниям, таким как мышечная дистрофия. Клинические испытания показывают, что прием добавок с креатином вызывает умеренное повышение мышечной силы пациентов и улучшает их повседневную активность (кроме того, содержащийся в добавках креатин хорошо усваивается организмом).

Креатин и сердечное здоровье

Как мы помним, клетки сердечной ткани также испытывают перманентную потребность в АТФ. Результаты исследований говорят о том, что у пациентов с сердечной недостаточностью падает концентрация креатина в сердце. Хорошо известно, что больные хронической сердечной недостаточностью часто устают и испытывают проблемы с выносливостью, что отрицательно сказывается на качестве их жизни. Основываясь на этих фактах, ученые разрабатывали такие пищевые добавки с содержанием креатина, которые помогали бы улучшить функционирование сердца и общее состояние организма у больных с теми или иными формами сердечной недостаточности.

Витамины группы В

Витамины группы В среди всех истинных витаминов обладают наиболее выраженной способностью к прямому воздействию на клеточный метаболизм и клеточную энергетику. Эта группа состоит из множества различных веществ, каждое из которых является либо кофактором в

каком-либо важном метаболическом процессе, либо прекурсором определенных веществ, необходимых для производства энергии.

Витамин B_1

Витамин B_1, или *тиамин*, в активной своей форме представляет собой *тиаминпирофосфат* (кофермент некоторых ферментов). В функции витамина B_1 входит участие в ферментных реакциях, связанных с метаболизмом углеводов. Он помогает преобразованию пируватов в ацетил-КоА, который затем включается в цикл Кребса и, соответственно, служит синтезу АТФ. Отсюда следует, что витамин B_1 укрепляет нервную систему, память и сердце.

Дефицит витамина B_1 вызывает болезнь бери-бери (алиментарный полиневрит), который в настоящее время фиксируется прежде всего у больных алкоголизмом. Симптомами недостатка витамина В также могут быть диарея и рвота. Зачастую причина этих симптомов остается незамеченной до тех пор, пока они не становятся невыносимыми и в некоторых случаях необратимыми.

Бери-бери сказывается прежде всего на головном мозге (проявляется в сенсорных расстройствах и нарушениях памяти), сердце (проявляется в одышке, учащенном сердцебиении и затем в сердечной недостаточности) и мышцах (то есть на энергоемких органах и тканях).

Рекомендации по приему добавок с витамином B_1 зависят от рациона конкретного человека. Если мы потребляем много калорий (как, например, это делают атлеты), то требуется больше витамина B_1 для трансформации лишних углеводородов в энергию.

Витамин B_2

Рибофлавин, или витамин B_2, – это основной компонент кофакторов: FMN (рибофлавин-5-фосфата, относящегося к комплексу I) и FAD (относящегося к комплексу II). Базовая функция FAD в митохондриях заключается в переносе энергии (электронов) из цикла Кребса и бета-окисления в комплекс II ЭТЦ. Так как и комплекс I, и комплекс II передают свои электроны комплексу III с помощью кофермента Q10, то при терапии пациентов с дисфункцией комплекса I рибофлавин теоретически может компенсировать эту дисфункцию, направляя поток электронов через комплекс II.

Витамин B_3

Витамин B_3 существует в нескольких формах. *Ниацинамид* (*никотинамид*) и *ниацин* (никотиновая кислота) – это формы B_3, как правило, присутствующие в пищевых добавках. Основываясь на результатах многочисленных клинических испытаний, можно утверждать, что именно ниацин (а не ниацинамид) является сравнительно безопасным, недорогим и эффективным средством при

высоком LDL и низком HDL-холестерине. С другой стороны, именно ниацинамид, в отличие от ниацина, помогает в профилактике и замедлении сахарного диабета I типа и лечении остеоартрита.

Еще в 2001 г. ученые НАСА обнаружили следы B_3 в метеоритах, придав тем самым дополнительный импульс теории о внеземном происхождении жизни. Значимость витамина B_3 для зарождения и функционирования органической жизни становится очевидной, когда мы рассматриваем его в качестве прекурсора биологических молекул $НАД^+$ и НАДН (раздел «Альфа-липоевая кислота»). Без $НАД^+$ и НАДН митохондрии не могут полноценно выполнять свои функции, в результате чего организм лишается большей части АТФ. Возможно даже, что витамин B_3представляет собой наиболее важное вещество для биохимии НАД. Так как активность сиртуинов (о них мы говорили выше) зависит от уровня НАД в клетках организма, синтез НАД является ценным инструментом регуляции работы сиртуинов и, соответственно, окислительного метаболизма и защиты против метаболических заболеваний.

Недавно ученые обнаружили более эффективные формы витамина B_3. Например, согласно данным современной науки, самый эффективный прекурсор $НАД^+$ и НАДН – это *никотинамидрибозид*. Он находится в следовых количествах молока и других видах пищи и представляет собой усовершенствованный вариант ниацина и ниацинамида, потому что вступает в каскад биохимических реакций после лимитирующей стадии синтеза НАД.

В связи со значимостью НАД в области энергетического метаболизма и функционирования митохондрий, среди медиков растет интерес к использованию витамина B_3 в терапии нейропатий, нейродегенеративных и онкологических заболеваний, диабета различного типа и воспалительных процессах различного рода. Другие преимущества НАД заключаются в окислении жирных кислот, смягчении отрицательных последствий потребления большого количества жиров, антиоксидантной функции, профилактики периферической нейропатии и купировании дегенерации мышц.

Витамин B_5

Витамин B_5 (*пантотеновая кислота*), или *пантотен* (который является коферментом), играет очень значимую роль в нашем организме в качестве прекурсора и составной части кофермента А. Кофермент А (КоА) критически важен для метаболизма углеводов, синтеза / расщепления кислот и синтеза стеролов (речь идет о синтезе стероидных гормонов, включая мелатонин). Также он выполняет важную функцию в синтезе нейротрансмиттера *ацетилхолина* (поддерживающего память)[68] и *гемов* (компонентов гемоглобина – сложного железосодержащего белка животных, обладающих кровообращением,

способного обратимо связываться с кислородом, обеспечивая его перенос в ткани в целях окислительного фосфорилирования), о которых мы поговорим в следующем разделе. Кроме того, задача детоксикации организма (после попадания в него различных лекарств и ядов) требует присутствия кофермента А в печени.

Также кофермент А позволяет пируватам (конечному продукту гликолиза) включаться в цикл клеточного энергетического метаболизма. Итак, будучи прекурсором кофермента А, витамин B_5 – это ключевой фактор производства энергии в митохондриях посредством аэробного метаболизма (как качественно более эффективного процесса, нежели анаэробный метаболизм в цитозоли).

Витамин B_6

Витамин B_6 (*пиридоксин*) играет важнейшую роль в обеспечении процессов роста, кроветворения и функционирования центральной нервной системы. Активной формой витамина B_6 является *пиридоксальфосфат*. Кроме всего прочего, без витамина B_6 невозможно полноценное функционирование более чем 70 ферментов, участвующих в энергетическом метаболизме. Кроме того, он участвует в синтезе нейротрансмиттеров в клетках головного мозга и нервных клетках, а также благоприятно влияет на психические функции (включая эмоциональную сферу) и нервную проводимость. Более того, за счет синтеза серотонина витамин B_6 поднимает как общее эмоциональное мироощущение человека, так и краткосрочную «окраску» его настроения.

Витамин B_{12}

Витамин B_{12} (*кобаламин*) – единственный витамин, содержащий в себе микроэлемент – кобальт. Две его метаболически активных формы – *метилкобаламин* и *аденозилкобаламин* (в митохондриях находится, прежде всего, последний).

Кобальт находится в центре молекулярной структуры витамина B_{12}. Несмотря на то что человеческий организм нуждается в кобальте, он усваивается только в форме кобаламина (в свободной форме кобальт токсичен). Витамин B_{12} находится в таких продуктах, как рыба, съедобные моллюски и ракообразные, мясо, яйца и молочные продукты. Вегетарианская же пища практически лишена кобальта. Поэтому строгим вегетарианцам и тем более веганам следует контролировать свой B_{12}-статус. Усвоение витамина B_{12}требует помощи со стороны особого фермента, называемого *внутренним фактором*[69].

Витамин B_{12} решает важную задачу обеспечения клеток ключевыми метильными группами[70] для синтеза белка и ДНК, а также выполняет множество функций. В том числе он участвует в ряде митохондриальных метаболических процессов, включая синтез SAMe (*s*-

аденозилметионина – аминокислоты, жизненно важной для функций головного мозга и нервной системы и, соответственно, выживания). Помимо самостоятельных функций SAMe поддерживает образование креатина (прекурсора креатинфосфата). Кроме того, эта аминокислота входит в состав белковых субъединиц, составляющих комплексы ЭТЦ. Последние два факта, вероятно, обусловливают повышение энергетического уровня пациентов, которым делают инъекции витамина B_{12}.

Железо

Железо – жизненно важный микроэлемент и компонент белков, связанных с транспортом кислорода и метаболизмом. Гемы, представляющие собой главную функциональную форму железа и базовый компонент гемоглобина, синтезируются в том числе митохондриями. Гемоглобин, присутствующий в красных кровяных тельцах, связывается с кислородом в легких и доставляет его в клетки. Кроме того, гемы входят в структуру *миоглобина*, который, будучи близким родственником гемоглобина, присутствует в мышечных клетках. Помимо этого, гемы являются ключевым компонентом белков, входящих в комплексы ЭТЦ (вместе с кобальтом, о котором мы говорили в предыдущем разделе). Данные исследований говорят о том, что результатом нарушения метаболизма гемов являются разрушение митохондрий, окислительный стресс и излишнее накопление железа в организме (все это – признаки старения).

Биосинтез гемов требует витаминов B_2, B_5, B_6, биотина, альфа-липоевой кислоты и ряда микроэлементов (цинка, железа и меди). Эти вещества необходимы для производства сукцинил-коэнзима А (прекурсора гемов) в рамках цикла Кребса. Отсюда следует, что от запасов сукцинил-коэнзима А в митохондриях зависит биосинтез гемов (дефицит необходимых веществ, особенно железа, препятствует образованию гемов).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает, что дефицит железа является основным и наиболее распространенным нарушением питания в мире. С этим нарушением связаны примерно 50 % случаев железодефицитной анемии. Особенно часто от недостатка железа страдают женщины детородного возраста.

Чем опасен дефицит железа? Он не только приводит к понижению способности организма обеспечивать процесс окислительного фосфорилирования путем доставки кислорода в митохондрии, но и отрицательно сказывается на функционировании самих митохондрий (вследствие сокращения числа действующих комплексов ЭТЦ). Люди с железодефицитной анемией зачастую сообщают о повышении уровня энергии после устранения этого дефицита.

Здесь следует быть очень осторожным: не употребляйте добавки с железом, если на необходимость этого не указывают результаты анализов. Слишком большое количество железа может привести к слишком активному формированию свободных радикалов и, соответственно, к возникновению ряда заболеваний. Переизбыток железа связывается с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезни Паркинсона и Альцгеймера, и может даже привести к летальному исходу (чрезмерное количество железа нередко фиксируется у детей). Умеренность здесь, как и во всех других областях жизни, – правильный выбор.

Ресвератрол и птеростильбен

Ресвератрол – вещество, ставшее известным благодаря французскому парадоксу[71], устойчиво вызывает повышенный интерес у научного сообщества в связи со своим омолаживающим эффектом. И хотя БАДы с ресвератролом уже прошли пик своей популярности, научное сообщество продолжает исследования в данной области. В ходе этих исследований было найдено родственное ресвератролу вещество – *птеростильбен*. БАДы с этим веществом будут, скорее всего, расходиться как горячие пирожки в магазинах. Птеростильбен содержится в чернике, а также в сортах черного винограда и в коре индийского дерева кино, которая издревле используется в традиционной для Индии аюрведической медицине.

Ресвератрол и птеростильбен тесно связаны друг с другом и классифицируется в качестве стильбенов[72]. Благодаря сходству своих химических структур они выполняют сходные, но не идентичные функции. Тем не менее они работают в синергетическом ключе. Птеростильбен оказывает свое благотворное воздействие на экспрессию генов таким способом, который усиливает эффект ресвератрола.

Одним из базовых достоинств ресвератрола и птеростильбена является способность оказывать воздействие, аналогичное эффекту от низкокалорийной диеты (которую мы подробно рассмотрим в следующем разделе), на злокачественные опухоли, атеросклерозы, диабеты и обширное воспаление, которое лежит в основе множества возрастных нарушений.

Также ученые обнаружили, что птеростильбен влияет на молекулярные пути, связанные с долголетием, с мест, активированных ресвератролом, тем самым увеличивая омолаживающие эффекты. Вероятно, эта синергетическая, взаимодополняющая работа защищает от онкологических заболеваний и диабетов, благотворно влияет на присутствующие в крови липиды и оказывает такое воздействие на экспрессию генов, которое способствует долголетию организма.

ПЕРЕКЛЮЧАЯ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТУМБЛЕРЫ

Результаты многообещающего исследования ресвератрола и птеростильбена говорят о том, что их достоинства связаны не с антиоксидантным эффектом (хотя в лабораторных условиях они демонстрируют антиоксидантные свойства), а со способностью включать и выключать определенные гены. Многие из тех, кто изучал генетику десятилетия назад, все еще рассматривают гены в качестве *фиксированных* единиц информации, унаследованных от наших родителей и определяющих наши физические характеристики, такие как цвет глаз. По мере расширения знаний о генетике мы можем *модифицировать* наши представления о сущности генов. Речь идет о процессе *экспрессии* генов, который изучается *эпигенетикой*. Экспрессия генов происходит в тех случаях, когда те или иные стимулы, исходящие как из внутреннего пространства организма, так и из внешней среды (диета, токсины, стресс, режим дня и т. д.), «включают» и «выключают» определенные гены. Манипулируя теми или иными питательными веществами и факторами образа жизни, эпигенетики активируют защитные и блокируют вредоносные гены. На сегодняшний день эпигенетика представляет собой одно из самых перспективных направлений исследований в области медицины.

Идет ли речь о понижении концентрации холестерина и липидов в крови (путем модификации некоторых жизненно важных ферментов – регуляторов гликолиза, которые позволяют контролировать уровень сахара в крови, и редуцирования медиаторов воспаления) или активации специфических белков головного мозга – птеростильбен оказывает на организм положительное воздействие, схожее с низкокалорийной диетой. Конечно, многие из этих благотворных эффектов вновь отсылают нас к скромным, но столь значимым митохондриям.

Кетогенная диета и ограничение калорий

Кетоновые тела, или *кетоны*, – растворимые в воде вещества трех видов. Они являются побочными продуктами расщепления жирных кислот в печени в рамках энергетического метаболизма и могут быть использованы в качестве источника энергии, особенно в головном мозге и сердце, которым они дают жизненную силу в период голодания.

Три эндогенных кетона, синтезирующихся в организме, называются *ацетоном, ацетоуксусной кислотой* и *бета-гидроксимасляной кислотой* (которая, с точки зрения химии, не является кетоном). Они могут превращаться в ацетил-КоА, который входит в цикл Кребса и помогает производить энергию.

Так как жирные кислоты характеризуются очень высокой плотностью энергии, а сердце – это активнейший ее потребитель, в нормальных условиях оно использует в качестве «топлива» именно их. Однако при

отсутствии жирных кислот сердце может эффективно извлекать энергию из кетоновых тел.

Мозг, как мы знаем, тоже потребляет огромное количество энергии и обычно использует для ее производства глюкозу. В случае же дефицита глюкозы (при голодании, интенсивной физической нагрузке, недостатке углеводов; кроме того, это касается организма новорожденных) мозг получает часть энергии из кетоновых тел. В то время как другие органы и ткани имеют альтернативные (по отношению к кетоновым телам) источники энергии на случай резкого понижения уровня глюкозы в крови, у мозга нет такой возможности. Поэтому достаточный запас кетонов в организме является для него жизненно важным. После трех суток глюкозного голодания мозг получает с помощью кетонов 25 % своей энергии! А после четырех суток этот показатель подскакивает до 70 %!

В здоровом организме кетоны синтезируются в печени и доставляются в другие ткани. Они практически не выводятся из организма с мочой, однако при дефиците глюкозы синтез кетонов интенсифицируется, и когда его скорость начинает превышать скорость их утилизации организмом, они начинают выводиться. Это состояние называется *кетозисом*, и на его присутствие указывает запах ацетона изо рта. Кетозис считается равным голоданию или предупреждающим сигналом того, что в вашем метаболизме что-то происходит не так.

Традиционно запах ацетона рассматривается как симптом диабета. Кетоны впервые были обнаружены в крови больных диабетом в середине XIX века. На протяжении примерно 50 лет после этого ученые считали их нежелательными вторичными продуктами окисления жиров.

В начале XX столетия кетоны были признаны нормальными метаболитами, синтезируемыми печенью и утилизируемыми тканями и органами. В 20-е годы прошлого века была разработана радикальная гиперкетоническая диета, которая эффективно применялась при лечении устойчивой к лекарствам детской эпилепсии. В 1967 году исследователи обнаружили, что циркулирующие по организму кетоны замещают глюкозу для голодающего мозга (до тех пор считалось, что мозг полностью зависит от глюкозы).

В 90-е годы прошлого века индуцированная *гиперкетонемия* (обычно называемая *пищевым кетозом*) начала с успехом применяться при лечении редких генетических расстройств, связанных с нарушением утилизации глюкозы нервными клетками. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что дисфункция митохондрий и нарушения биоэнергетических процессов характеризует мозг пациентов с болезнями Паркинсона и Альцгеймера. Учитывая тот факт, кто кетоны эффективно используются митохондриями мозга в целях синтеза АТФ и способны защитить уязвимые нейроны от вреда, причиняемого свободными радикалами, кетоновая диета показана при вышеупомянутых синдромах и многих других нейродегенеративных

болезнях (причем в ряде случаев зафиксирован существенный прогресс в лечении).

Существуют разные способы индуцирования кетоза. Лучшим способом является следование той или иной кетогенной диете (например, модифицированной диете Аткинса, МСТ (триглицериды средней цепи) диете или диете с низким гликемическим индексом). При этом не следует забывать, что достичь того же результата можно с помощью традиционной низкокалорийной диеты.

Особенности низкокалорийной диеты

У низкокалорийной диеты есть особенности. Самая важная – ограничение калорий как таковое. Обычно речь идет о снижении потребления калорий до 40 % от суточной нормы. У подопытных крыс и мышей ограничение калорий до этого уровня приводит к существенным изменениям физических характеристик (размер и строение тела) по сравнению с грызунами из контрольной группы. Что касается продолжительности жизни, то даже некоторое снижение потребления калорий (на 10–20 %) увеличивает ее и способствует профилактике заболеваний.

В апреле 2014 года долгосрочное двадцатипятилетнее исследование, проводимое на макаках-резусах – ближайших родственниках человека, – привело к положительным результатам. Дело в том, что эти результаты подтвердили данные экспериментов на дрожжах, насекомых и грызунах. Исследовательская команда сообщила, что обезьяны из контрольной группы, которые ели все, что хотели, почти в три раза чаще заболевали (например, диабетом) и в три раза чаще внезапно умирали в молодом возрасте в сравнении с обезьянами из экспериментальной группы (в рационе которых было на 30 % меньше калорий).

Если проводимые на приматах исследования подтвердят и результаты других экспериментов на дрожжах, насекомых и грызунах, то мы сможем с уверенностью говорить, что низкокалорийная диета может увеличить продолжительность жизни человека на 60 %, то есть до 130–150 лет без фантастических технологий, пищевых добавок и лекарств. Взаимосвязь между количеством потребляемой энергии и долголетием отсылает нас к миру митохондрий с его энергетическим метаболизмом и свободными радикалами.

Важно отметить, что ограничение жиров, белков или углеводов без тотального ограничения калорий не повышает максимальную продолжительность жизни у грызунов. Значимо общее количество, а не качество калорий (за исключением ситуации, когда нужно запустить процесс кетоза).

Низкокалорийная диета эффективна при профилактике болезней и повышении продолжительности жизни у разных видов.

Да, большинство исследований в области низкокалорийной диеты проводилось на мелких млекопитающих, таких как крысы и мыши, однако ограничение калорий также продлевает жизнь одноклеточных простейших, водяных блох, фруктовых мушек, пауков и рыб. Другого столь же универсального способа обрести долголетие не существует.

Еще один важный факт: животные, «сидящие» на низкокалорийной диете, дольше, чем их ровесники животные-«обжоры», сохраняют биологическую молодость. В случае мышей и крыс ограничение калорий позволяет продлевать молодость и отсрочивать (и даже предотвращать) большинство наиболее распространенных среди них болезней (онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и т. д.). Вообще низкокалорийная диета в 90 % случаев задерживает развитие возрастных заболеваний, а также рака (включая злокачественные опухоли груди, прямой кишки, простаты и лимфатической ткани), почечной недостаточности, диабетов, гипертонии, гиперлипидемии (повышенное содержание жира в крови), волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии и множества других болезней.

Наконец, низкокалорийная диета эффективна даже тогда, когда ее начинают в зрелости. У находящихся на середине жизненного пути животных процесс старения также замедлялся (это хорошие новости для людей, потому что именно в зрелом возрасте большинство из нас начинает задумываться о собственном здоровье и долголетии).

Естественно, все преимущества низкокалорийной диеты основываются на оздоровлении митохондрий. Чем меньше топлива (в виде электронов) поступает в ЭТЦ, тем меньше оттуда вылетает свободных радикалов, что, как мы выучили наизусть, чрезвычайно полезно для организма.

Польза для здоровья

Данные новейших исследований свидетельствуют о том, что разумное использование низкокалорийной диеты и кетогенной диеты (при сохранении оптимального приема питательных веществ) может замедлить процесс естественного старения и улучшить состояние головного мозга, сердечно-сосудистой системы и клеток организма. Но как это происходит? Мы можем предполагать, что ограничение калорий понижает количество свободных радикалов, однако подтверждение теории требует прояснения механизма описываемых и объясняемых ею феноменов.

Среди прочего, исследователи определили пользу, которую приносит *бета-гидроксимасляная кислота* (единственное кетоновое тело, которое не вполне является кетоном). Она синтезируется благодаря низкокалорийной диете и, возможно, является ключевым фактором того, что ограничение калорий позволяет понизить риск возрастных заболеваний, то есть к искомому на протяжении многих лет механизму его действия. Данные современных исследований

свидетельствуют о том, что бета-гидроксимасляная кислота блокирует ферменты, которые называются *гистондеацетилазами* и способствуют образованию свободных радикалов.

И хотя в соответствующей области нужно провести дополнительные исследования, уже очевидно, что следование низкокалорийной или кетогенной диете приводит к понижению кровяного давления, стабилизации сердечного ритма и уровня глюкозы. Совсем недавно большую популярность получила практика *прерывистого поста* как ускоренного способа добиться тех же результатов.

Но я не рекомендую вам самим (без консультации с врачом) назначать себе низкокалорийную или кетогенную диету, если, конечно, вы не обладаете высокой компетенцией в этой области. При неадекватном применении эти диеты могут погрузить организм в психологический и физический стресс в результате недостатка питательных веществ (иногда близкого к критическому). А ведь их цель – укрепить наше здоровье. Что касается врачей-диетологов, то им важно различать пациентов с анорексией или булимией от пациентов, выдерживающих здоровую низкокалорийную или кетогенную диету.

И еще одно предостережение: несмотря на то что кетогенные диеты могут быть незаменимым способом лечения определенных заболеваний, следование им при митохондриальной дисфункции не всегда является оправданным и требует выверенного подхода с учетом специфики конкретного нарушения. В противном случае здоровью будет причинен вред. Поэтому из всех перечисленных в этой книге вариантов терапии именно низкокалорийные и кетогенные диеты должны назначаться только после постановки правильного диагноза и применяться под наблюдением специалиста.

Диабеты

Как отмечалось выше, диабеты и резистентность к инсулину, которые стали большой проблемой нашего общества, вызываются дисфункцией митохондрий. С возрастом наши митохондрии постепенно изнашиваются, в результате чего падает скорость окисления жиров и, соответственно, производства энергии. В свою очередь, это вызывает отложение жира в мышцах и зачастую в печени, так как они чувствительны к инсулину. Кроме того, это означает постепенное нарушение работы митохондрий бета-клеток (которые находятся в поджелудочной железе и отвечают за синтез и секрецию инсулина). Дисфункция бета-клеток приводит к резистентности к инсулину и в результате к диабету II типа.

Но, к счастью, этот процесс можно обратить вспять посредством сочетания низкокалорийной диеты и физических упражнений. Результаты исследования, опубликованные в 2007 году, говорят о повышении на 67 % плотности энергии митохондрий и, соответственно,

на 59 % – чувствительности к инсулину органов и тканей страдающих ожирением диабетиков средних лет, на 25 % уменьшивших потребление калорий и регулярно выполняющих физические упражнения средней интенсивности (например, занимающихся ходьбой) на протяжении четырех месяцев.

Согласно данным пилотного исследования, опубликованного в 2011 году, чрезвычайно строгая низкокалорийная диета (только 600 кКал в сутки) в течение восьми недель позволяет *обратить вспять* развитие диабета у ста процентов испытуемых. Это исследование резко изменило наше понимание сущности диабета II типа, который ранее считался необратимым и неизлечимым заболеванием.

КЕТОНЫ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Вдохновляющие исследования продолжаются и в области использования кетогенной диеты как средства немедикаментозного лечения рака (или как дополнения к конвенциональному лечению). Такая диета подразумевает исключение из рациона углеводов и замену их на здоровые жиры и белки (речь идет о модифицированной диете Аткинса). Так как злокачественные клетки нуждаются в глюкозе и углеводах для обеспечения своей жизнедеятельности, исключение из пищи этих двух компонентов в буквальном смысле обрекает рак на голодную смерть.

Кроме того, низкокалорийная диета является эффективным средством профилактики онкологических заболеваний. Чем меньше калорий поступает в организм человека, тем меньше электронов входит в ЭТЦ (хотя, конечно, есть и другие – более сложные – механизмы благотворного влияния, которое ограничение калорий оказывает на митохондриальное и клеточное здоровье; в их числе активация сиртуина I (SIRT1 и блокирование гистондеацетилаз).

Исследования терапевтического потенциала кетонов в области борьбы с раком вызывают пристальный интерес как теоретиков, так и практиков. Объем этой книги не позволяет воздать должное кетогенной и низкокалорийной диетам, и поэтому я призываю вас к самостоятельному изучению вопроса. Большинство людей ежедневно поглощают больше калорий, чем нужно, и поэтому стоит задуматься над снижением калорийной нагрузки на организм, тем более что сейчас мы начинаем понимать, за счет каких именно механизмов работает низкокалорийная диета. Думается, что не за горами и новые открытия.

Внимательно изучите свой привычный рацион и начинайте потихоньку отсекать лишние калории, продолжая удовлетворять потребность своего организма в питательных веществах. Начать никогда не поздно, хотя чем раньше вы это сделаете, тем лучше. Я думаю, что мало кто воспротивится тридцатипроцентному снижению нагрузки на свой кошелек, а также выступит против повышения продовольственной безопасности планеты и сокращения потребности в генномодифицированных организмах (если, конечно, верить, что ГМО

способны решить проблему недостатка пищевых ресурсов на нашей планете с ее растущим населением).

Желающим подробно изучить проблематику я рекомендую следующие книги: *The Alzheimer's Antidote: Using a Low-Carb, High-Fat Diet to Fight Alzheimer's Disease, Memory Loss, and Cognitive Decline* Amy Berger (Chelsea Green, 2017) и *Keto for Cancer: Ketogenic Metabolic Therapy as a Targeted Nutritional Strategy* Miriam Kalamian (Chelsea Green, 2017)[73].

Более чем у 64 % испытуемых, принявших участие в этом исследовании, не было симптомов диабета на протяжении трех месяцев после завершения диеты. Возможно, вследствие уменьшения жировой нагрузки на поджелудочную железу она восстановила способность к выработке инсулина, а мышцы и печень вновь стали к нему сенситивными. В результате концентрация сахара в крови после еды последовательно возвращалась к норме.

Приведенные выше данные были подтверждены в ходе исследования, проведенного в Гамильтоне (штат Онтарио, Канада) и опубликованного в марте 2017 года (в эксперименте в качестве испытуемых участвовали 83 больных диабетом). На протяжении четырех месяцев интенсивных метаболических интервенций (ограничения калорий и физических упражнений) фиксировались не только удивительные улучшения в плане уровня сахара в крови, но и после завершения периода интервенций свыше 40 % испытуемых в течение 12 недель не страдали от симптомов диабета.

В случае дальнейшего подтверждения этой закономерности в ходе других исследований мы должны будем отказаться от определения диабета как эндокринного заболевания в пользу квалификации его в качестве метаболической болезни. Другими словами, изначальной причиной диабета является не резистентность к инсулину, а дисфункция митохондрий и метаболические нарушения. Здесь находится величайшая надежда для диабетиков и их близких. Конечно, за пилотными исследованиями должно последовать гораздо больше клинических экспериментов, однако сейчас все больше и больше данных подтверждают самые смелые наши ожидания и предвещают смену научной парадигмы.

Массаж и гидротерапия

Результаты еще одного исследования, проведенного в канадском городе Гамильтоне, свидетельствуют о том, что терапевтический массаж приводит к появлению биомаркеров митохондриального биогенеза. Кроме того, как выяснилось недавно, бурый жир присутствует и является активным не только у новорожденных и маленьких детей, но и у взрослых (в области аорты и в надключичной области). Объем и

активность бурого жира тем ниже, чем в большей степени человек страдает от ожирения. Этот факт подтверждает предположение, согласно которому бурый жир в существенной степени регулирует общее потребление энергии в организме.

Еще более важным является прояснение механизмов, посредством которых воздействие на бурый жир вызывает повышение энергетического уровня организма. Как оказалось, при активации бурого жира происходит перекачка жирных кислот из белой жировой ткани в бурую, в результате чего возникают так называемые *бежевые жировые клетки*. Этот процесс запускается благодаря физиологической или биохимической стимуляции (длительному нахождению на холоде, выбросу гормонов, медикаментозному лечению и т. д.). Такого рода клетки в нормальном состоянии характеризуются низкой активностью термогенеза и небольшим количеством митохондрий. Однако после своей активации они обретают многие биохимические и морфологические признаки бурого жира, включая мультилокулярные липидные капли, изобилие митохондрий (в результате митохондриального биогенезиса) и повышенный уровень USP1.

Активация клеток бежевого жира происходит в результате повторяющегося и/или хронического воздействия холодных температур (речь идет о частых прогулках в зимнее время, пониженной комнатной температуре, водных процедурах и т. д.). Данные исследования, опубликованные летом 2014 года, свидетельствуют о том, что сон при температуре 19 °C (нормальная комнатная температура – 24 °C) приводит к появлению бурого жира у взрослых людей и в существенной степени повышает чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы. Прекрасный способ сэкономить на отоплении в зимний период и одновременно укрепить свое здоровье, не правда ли?

Стимулирует формирование бурого жира и регулярное обливание холодной водой после жаркой бани. Впрочем, к аналогичному эффекту приводит и контрастный душ. Достоверность этих фактов пока не проверена с помощью клинических испытаний, и, на мой взгляд, для подтверждения положительности влияния водных процедур на работу митохондрий и синтез бурого жира с USP1 необходимы дополнительные эксперименты. Тем не менее имеющиеся у нас данные внушают оптимизм, и я полагаю, что в ближайшие годы ученые сконцентрируются на изучении эффектов бурого жира как основной мишени в области борьбы с ожирением.

Физическая активность и специальные упражнения

Физическая активность и специальные упражнения – это последняя тема, которую мы рассматриваем в книге. Но когда речь идет о здоровье

митохондрий, она, пожалуй, является наиболее значимой. Мы сталкиваемся с интригующим парадоксом. В последнее время в мире становятся популярны бег на сверхмарафонские дистанции, бег по пересеченной местности и триатлон Ironman[74]. Нам в подкорку вживлена установка, что физические упражнения полезны, и мы считаем, что каши маслом не испортишь. Поэтому рост популярности спорта сверхусилий должен восприниматься как хорошие новости. К сожалению, это не так.

Вред, наносимый мышцам выматывающими физическими нагрузками, связан со слишком активным потреблением кислорода и жестокими атаками свободных радикалов, а также активацией провоспалительных медиаторов. Симптомами такого вреда являются болезненные ощущения в мышцах, их распухание, длительная потеря ими способности выполнять свои функции. Кроме того, при тяжелых физических нагрузках может преобладать распад белков и *нуклеотидов* (влекущий за собой потерю энергии). Наконец, в случае перенапряжения организма активное формирование свободных радикалов происходит в сердце, легких и даже крови.

Нам следует учиться проходить между Сциллой изматывающих нагрузок и Харибдой сидячего образа жизни к живительному пространству умеренных физических упражнений.

Умеренность – это ключ ко многим, если не ко всем, вещам, связанным со здоровьем, и физкультурная сторона вопроса не является исключением. Чрезмерное рвение в области физических нагрузок лишает их всякой ценности. А если у организма нет времени на восстановление, то они могут причинить вред (некоторые механизмы истощения энергетических запасов клетки рассмотрены в разделе «D-рибоза»).

Положительные эффекты регулярных, не изматывающих физических упражнений известны на протяжении долгого времени. Такая физическая активность ассоциируется с разнообразными плюсами для здоровья, такими как снижение риска сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, диабета и в целом повышение жизнестойкости организма. Данные исследования, проведенного в 2014 году, свидетельствуют о том, что умеренная физическая нагрузка защищает от возрастной дегенерации мышц. Результаты другого, не зависимого от него исследования, доказывают, что сидячий образ жизни в большей степени, нежели курение, ожирение и высокое кровяное давление, способствует развитию сердечной недостаточности. Физически активный курильщик оказывается более здоровым, нежели некурящий лежебока. Да, физическая активность – это *главный* источник нашего здоровья.

Однако проблема существует даже в случае умеренных физических нагрузок, когда происходит увеличение скорости формирования свободных радикалов в митохондриях. В рамках соответствующей

логики любая физическая активность должна быть сведена к минимуму. К сожалению для обломовых, любящих часами смотреть телевизор, реальность далеко не такая радужная. Физкультура укрепляет здоровье и повышает продолжительность жизни, несмотря на все свободные радикалы.

Но почему свободные радикалы, образующиеся при физической активности, не могут разрушить митохондрии? Во-первых, умеренная нагрузка приводит к умеренному увеличению скорости формирования свободных радикалов. Во-вторых, физические упражнения повышают потребности в энергии, что вызывает деление и биогенезис митохондрий (запускаемые сигналами о преобладании АМФ над АТФ и с помощью других механизмов, таких как PGC-1-α и PPAR-γ). В-третьих, образующиеся свободные радикалы посылают клетке сигнал о необходимости производить больше комплексов для дыхательной цепи переноса электронов. Как я уже отмечал, свободные радикалы иногда играют ключевую роль в клеточном сигналинге.

Подвергающаяся окислению клетка понимает, что ей нужно больше митохондрий и больше ЭТЦ внутри каждой митохондрии для того, чтобы соответствовать повышенным физическим нагрузкам. При регулярном выполнении физических упражнений средней интенсивности число митохондрий в каждой клетке организма увеличивается, а в каждой митохондрии растет число ЭТЦ.

В состоянии покоя каждая митохондрия и каждая клетка физически подготовленного организма обладает повышенным запасом энергии. И так люди уподобляются птицам! В митохондриях физически активных и крепких людей образуется гораздо меньше свободных радикалов, чем в митохондриях людей, ведущих сидячий образ жизни. Кроме того, первые производят больше энергии (благодаря которой совершенствуется тело) и меньше свободных радикалов во время своей активности, нежели вторые. В реальной жизни мы видим, как на клеточном уровне шаг назад (окисление) необходим для того, чтобы сделать два шага вперед (повышение функциональности и энергетического потенциала митохондрий).

Итак, мы нашли способ уподобиться птицам (вспомним раздел «Как птицы это делают?»). Полет требует невероятного количества энергии, и со временем птицы научились генерировать ее. Находясь в состоянии покоя, они обладают огромным энергетическим потенциалом, и поэтому на протяжении большей части жизни птичьего организма в нем формируется гораздо меньше свободных радикалов, чем у млекопитающих.

Еще одно преимущество умеренной физической активности состоит в том, что при ней используется АТФ. Напомню, что дефицит АТФ приводит к энергетическому «затору», «выпадению» электронов из ЭТЦ и формированию свободных радикалов. Однако в отличие от ситуации,

при которой свободные радикалы появляются в присутствии избытка неиспользуемого АТФ (что не позволяет запустить биогенезис митохондрий), формирование свободных радикалов в условиях дефицита АТФ *в самом деле* запускает митохондриальный биогенезис.

КОГНИТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И НОВЫЕ ГРАНИЦЫ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Долгое время бóльшая часть исследований в области физической активности относилась к ее положительному влиянию на сердечно-сосудистую систему (такого рода исследований было столь много, что я решил не писать о них здесь), в последние годы в связи со старением человеческой популяции на авансцену вышли исследования головного мозга и когнитивных функций. Клинические испытания показали эффективность методов резистентности и аэробной тренировки в сфере повышения памяти, координации движений и функциональной пластичности нервной ткани.

На протяжении десятилетий мы знали, что аэробные физические упражнения могут увеличить число митохондрий в мышечных клетках всего за шесть недель. Однако для того чтобы этого достичь, нужно выдерживать нагрузку (в виде бега, быстрой ходьбы, езды на велосипеде, плавания и т. д.), эквивалентную по крайней мере половине максимально возможных для конкретного организма усилий. Длиться выполнение интенсивных упражнений должно не меньше 15–20 мин как минимум четыре раза в неделю.

В 2011 году были опубликованы результаты исследования, согласно которому аэробные упражнения могут влиять на активность гена, отвечающего за синтез *нейротрофического фактора из тканей мозга* (BDNF). В течение года ученые наблюдали за 120 пожилыми людьми, не демонстрирующими признаков деменции и либо занимающимися растяжкой, либо выполняющими аэробные упражнения. В рамках исследования измерялись три переменные: уровень сывороточного BDNF, функция памяти и размер гиппокампа (области мозга, отвечающей за память и прежде всех других частей мозга страдающей при болезни Альцгеймера). Выяснилось, что у группы испытуемых, выполнявших аэробные упражнения, размер гиппокампа увеличился примерно на 1 %, улучшилась память и вырос уровень сывороточного BDNF. Лекарств, которые по своей эффективности могли бы даже приблизиться к таким результатам, пока нет.

А вот старые добрые аэробные упражнения повысили КПД памяти, включили механизм регенерации гиппокампа и подняли показатель сывороточного BDNF, который, помимо стимуляции роста нейронов, также увеличивает *нейропластичность*. В 2013 году администрация президента США направила 33 млн долларов на субсидирование разработки препарата, предотвращающего развитие синдрома Альцгеймера. Эти средства лучше было бы инвестировать на закупку

для каждого взрослого американца пары красивых кроссовок, чтобы он в них бегал по утрам вокруг дома. Такое использование средств налогоплательщиков было бы гораздо более эффективным, нежели попытка найти лекарство, уже существующее в природе, и быстро бы окупилось. Мне вспоминается картинка из комикса, на которой изображен доктор, дающий пациенту таблетки и говорящий: «Принимай по одной таблетке каждый день во время бега, во время плавания и во время занятий гимнастикой».

Интересно, что, как показывают данные исследований, регулярно плавающие во время беременности самки крыс стимулируют биогенез митохондрий в мозгах своих эмбрионов! Разумно предположить, что этот эффект относится и к людям, а значит, у нас есть прекрасная возможность заранее защитить наших детей от когнитивных нарушений и поражений нервной системы.

С другой стороны, исследования (по крайней мере, сейчас) не дают ответа на вопрос о том, насколько полезными являются силовые упражнения (такие, например, как поднятие тяжестей). У молодых людей они не вызывают увеличения числа митохондрий, хотя результаты как минимум одного исследования говорят об умножении митохондрий у пожилых людей, развивающих в себе силовые способности.

Как бы то ни было, силовые упражнения имеют множество других преимуществ (включая профилактику *саркопении* – связанной с возрастом потери мышечной массы, сильно досаждающей пожилым людям). Наша книга, однако, посвящена клеточной биоэнергетике и оптимизации работы митохондрий. В этом контексте аэробные упражнения – это обязательная, а силовые – весьма желательная части программы сохранения здоровья в почтенном возрасте.

Интервальные тренировки высокой интенсивности (ВИИТ) – еще одна перспективная область для исследований. Высокоинтенсивные интервальные тренировки – это такая физическая нагрузка, при которой сочетаются сессии физической активности с низкой и высокой интенсивностью. Классические примеры – чередование бега трусцой и спринта, а также игры в хоккей, футбол и лакросс[75]. ВИИТ позволяет особенно эффективно повышать скорость и качество синтеза митохондрий и физической выносливости организма (в сравнении с обычными аэробными упражнениями).

Регулярная физическая активность дает возможность решить одновременно две задачи: увеличить число митохондрий (энергетический потенциал) и использовать АТФ, предотвращая энергетический коллапс и утечку электронов из АТФ.

Активизация биогенеза митохондрий – причина, по которой физические упражнения связываются с укреплением здоровья сердечно-сосудистой системы, мышц и костей, снижением риска диабета, профилактикой онкологических заболеваний и всех видов преждевременной смерти, а

также с долголетием. «Движение – жизнь», – эта фраза должна стать нашим девизом на всю жизнь (простите за невольный каламбур).

Итоги

У нас есть множество реальных способов укрепить здоровье митохондрий. Конечно, ни одна терапия не является идеальной, и поэтому лучшим вариантом является сочетание комбинированного приема пищевых добавок с физическими тренировками (последние – неотъемлемая часть любой программы восстановления, сбережения и развития митохондриальной функции). Особенно эффективны интервальные тренировки высокой интенсивности. В настоящее время внимание многих исследователей сосредоточено на прерывистой гипоксии и интервальном голодании. Мы ждем от них впечатляющих открытий (которые я надеюсь использовать для работы со своими митохондриями).

Есть много вариантов индивидуальной программы помощи митохондриям. Она зависит от целей, которые вы ставите перед собой, а также от состояния здоровья, возраста и т. д. Важно отметить, что в этой сфере нет догм. Я могу поменять свой собственный образ жизни и свои рекомендации в соответствии с новыми научными данными. Вероятно, я уже сделал это к моменту, когда вы начали читать мою книгу.

Практически каждый день медицина обогащается новыми знаниями о пользе, которую могут принести митохондриям БАВы как животного, так и растительного происхождения. Например, *гиностемма пятилистная* (действительно интересное растение)[76] полезна для митохондрий, так как активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК), тем самым запуская митохондриальный биогенез, снижая уровень жиров и сахара в организме и купируя воспалительные процессы.

Каждую неделю митохондриальной медицине посвящается две или три сотни научных статей, причем это последовательно происходит на протяжении пяти-шести лет, прошедших до начала непосредственного написания этой книги.

Проблема заключается в том, что наше знание умножает незнание, и чем больше мы узнаем, тем сложнее становится исследуемый нами феномен. Самые последние (на момент работы над книгой) исследования посвящены взаимодействию митохондрий с другими клеточными органеллами, такими как пероксисомы и эндоплазматический ретикулум (речь идет об органеллах, играющих важную роль в здоровье митохондрий). В биологии нет ничего однозначного. На каждое правило находится множество исключений, а также исключений из исключений. По мере углубления в предмет

изучения мы осознаем, что он становится более сложным, а не более простым.

Митохондриальная медицина – это удивительная область прикладной науки, влияющая на нашу способность справляться со множеством недугов и раздвигающая сами границы жизни. Обретая все новые и новые знания, мы овладеем Силой Энакина Скайуокера или его сына Люка. Помните только, что ее нужно использовать только во имя любви и добра. Служите светлой стороне и отвергайте искушения тьмы.

Благодарности

От всей души благодарю и низко кланяюсь Эрин – моей второй половинке, чья поддержка сделала возможным появление этой книги. Эрин не только предоставила мне драгоценное время, ведя домашнее хозяйство и присматривая за двумя нашими сыновьями, но и стала моим редактором, поваром и эмоциональным щитом.

Также я говорю спасибо моим сыновьям Эйдану и Хадсону за то, что они помогают мне развиваться и лучше понимать себя. Я постоянно поражаюсь эмоциональной отзывчивости, внутренней силе и теплоте, которые выражают эти два замечательных маленьких человека.

Макенна Гудман, Патрисия Стоун, Дебора Хейман, Нанетт Бендина, Линда Халлингер, Шон Махер, Кристина Батт и все сотрудники Chelsea Green Publishing помогли мне пройти через процесс подготовки книги к изданию. Профессиональное сопровождение с их стороны позволило максимально качественно сделать книгу и донести до самой широкой аудитории жизненно важное знание.

Наконец, я хочу выразить признательность Нику Лэйну, Стивену Синатре, Энтони Линнану и бесконечному числу ученых и практиков, благодаря знаниям, пониманию и мудрости которых нагруженные научными сведениями труды, подобные этой книге, стали доступными для многих читателей без специального образования. Научное знание прогрессирует только тогда, когда его носители опираются на фундамент, созданный их предшественниками.

Об авторе

Ли Ноу – лицензированный врач-натуропат из Канады, обладатель нескольких наград. Коллеги знают его как дальновидного предпринимателя, стратега и врача. Ли занимал должности медицинского консультанта, научного эксперта и директора по исследованиям и разработкам в крупных организациях. Помимо научной деятельности в своей компании он также является консультантом в области натуральных продуктов для здоровья и пищевых добавок, а также входит в состав редакционно-консультативного совета журнала *Alive* – самого читаемого в Канаде журнала о здоровье. Он называет домом район Большого Торонто, где живет с женой и их двумя сыновьями, и особенно интересуется укреплением естественного здоровья и охраной окружающей среды.

Глоссарий

Аденозин – соединение, образованное путем объединения пуринового кольца (аденина) с D-рибозой.

АДФ – аденозиндифосфат, прекурсор АТФ.

АМФ – аденозинмонофосфат; побочный продукт, образующийся при объединении двух АДФ с образованием АТФ в реакции аденилаткиназы.

Анаэробный метаболизм – производство энергии в клетке (в основном, цитозоли) без участия кислорода; обеспечивается быстрая подача коротких импульсов, но происходит неэффективное использование топлива, которое не может поддерживать элемент в долгосрочной перспективе.

Антиоксидант – любое соединение, которое ингибирует окисление (повреждение свободными радикалами) либо жертвуя собой (для защиты других молекул), либо косвенно катализируя расщепление биологических окислителей.

Апоптоз – запрограммированная гибель клеток, или клеточное самоубийство; точно скоординированный и тщательно контролируемый

механизм удаления поврежденных или ненужных клеток из многоклеточного организма.

АТФ – аденозинтрифосфат; универсальная энергетическая валюта жизни, которая образуется из АДФ (аденозиндифосфата) и фосфата; расщепление АТФ высвобождает энергию, которая используется для питания различных биохимических процессов – от мышечного сокращения до синтеза белка.

АТФ-аза (АТФ-синтаза) – интегральный белок внутренней мембраны митохондрии, который образует АТФ (из АДФ и фосфата), когда через нее происходит движение протонов.

Аутосомно-доминантный тип – один из нескольких способов наследования признака или расстройства. Если признак или заболевание является аутосомно-доминантным, человеку требуется только дефектный ген от одного из родителей, чтобы унаследовать заболевание.

Аутосомно-рецессивный тип – один из нескольких способов наследования признака или расстройства. Для наследования заболевания или признака должны присутствовать две копии аномального гена (по одной от каждого родителя).

Аэробный метаболизм – производство энергии при участии кислорода; также известен как окислительное фосфорилирование – метаболический путь, при котором энергия, образовавшаяся при окислении питательных веществ, запасается в митохондриях в виде АТФ.

Бесполое размножение – размножение клетки или организма, в котором продуцируется точная копия родительской клетки или организма.

Ген – участок ДНК, чья последовательность букв кодирует один белок.

Геном – полная библиотека генов в организме; этот термин также включает некодирующие участки ДНК.

Гетероплазмия – смесь двух или более различных митохондриальных ДНК (отец и мать).

Гипоксия – ситуация, возникающая, когда клетки или ткани лишены кислорода.

Гистоны – белки, которые специфическим образом связывают ДНК, встречаются в основном в эукариотических клетках.

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, структура с двойной спиралью, ответственная за гены, в которой нуклеотидные буквы соединены друг с другом, образуя матрицу, из которой может быть регенерирована точная копия всей молекулы; последовательность нуклеотидных букв в гене кодирует последовательность аминокислот в белке.

Дыхание – окисление пищи/топлива для выработки энергии в форме АТФ.

Дыхательная цепь – также известная как цепь переноса электронов (ETC), серия комплексов, встроенных в бактериальную мембрану и внутреннюю митохондриальную мембрану, которые передают электроны, полученные из топлива, от одного к другому. Энергия, выделяемая при переносе электронов, используется для прокачки протонов через мембрану.

Естественный отбор – наследственные различия в биологической приспособляемости к условиям окружающей среды; разница в индивидуальном выживании и воспроизводстве в популяции. **Ишемия** – ситуация, возникающая при снижении притока крови к ткани или органу; снижение кровотока приводит к гипоксии.

Клетка – самая маленькая биологическая единица, способная к самостоятельной жизни посредством самовоспроизводства и метаболизма.

Клеточная стенка – жесткая, но проницаемая внешняя оболочка бактерий; поддерживает форму и целостность клеток для защиты от изменений физических условий.

Латеральный перенос генов – случайный перенос сегментов или генов ДНК из одной клетки в другую, в отличие от вертикального наследования от матери к дочери.

Липид – тип длинноцепочечной молекулы жирной кислоты, который обнаруживается в биологических мембранах и в качестве хранимого топлива.

Однородительское наследование – наследование митохондрий только от одного из двух родителей, а именно от матери.

Материнское наследование – неменделевская форма наследования, при которой генотипы от одного родительского типа передаются всему потомству. Все гены у потомства будут происходить только от матери. Это явление чаще всего наблюдается у эукариотических органелл, таких как митохондрии.

Мембрана – тонкий жировой (липидный) слой, который охватывает клетки и образует сложные системы внутри эукариотических клеток.

Митохондриальная ДНК – хромосома, обнаруженная в митохондриях; от пяти до десяти копий обычно находятся в каждой митохондрии; в основном содержат кольцевые молекулы. **Митохондриальная Ева** – последний предок женского пола, общий для всех живущих ныне людей, на основе митохондриальной ДНК, которая наследуется по материнской линии.

Митохондриальные гены – гены, кодируемые митохондриальной ДНК; у человека тринадцать генов, кодирующих белки, помимо генов, кодирующих рибосомы РНК.

Мутация – наследственное или приобретенное изменение в последовательности ДНК; может иметь отрицательное, положительное или нейтральное влияние.

НАДН – никотинамидадениндинуклеотид; молекула, которая переносит электроны, полученные из пищи/топлива, в комплекс I цепи переноса электронов.

Некодирующая (мусорная) ДНК – последовательности ДНК, которые не кодируют белки или РНК.

Окисление – потеря электронов от атома или молекулы.

Окислительно-восстановительная передача сигналов – изменение активности (обычно свободных радикалов) факторов транскрипции в результате их состояния окисления или восстановления.

Окислительно-восстановительная реакция – реакция между двумя молекулами, в которой одна окисляется (теряет электрон), а другая восстанавливается (приобретает электрон).

Ооцит – яйцеклетка; женская половая клетка.

Органеллы – крошечные органы внутри клеток, структуры, выполняющие различные функции для поддержания деятельности клетки.

Половое размножение – размножение, вызванное слиянием двух половых клеток, каждая из которых содержит случайный набор половины родительских генов, что дает эмбриону равное количество генов от обоих родителей.

Прокариот – широкий класс одноклеточных организмов, у которых нет ядра; включает в себя бактерии.

Протон – ядро атома водорода, с одним положительным зарядом.

Протонный градиент – разница в концентрации протонов между двумя сторонами мембраны.

Протонный насос – интегральный белок, осуществляющий перемещение протонов с одной стороны мембраны на другую.

Пурины – один из ключевых строительных блоков для ДНК, РНК и АТФ. Аденин – это пурин.

Разобщающий белок – канал в мембране, который пропускает протоны через мембрану, рассеивая градиент протонов в виде тепла.

Разъединение – отключение окислительного фосфорилирования от производства АТФ; градиент протонов рассеивается протонами,

проходящими обратно через поры мембраны (вместо АТФазы), создавая тепло.

Разъединяющий агент – любое соединение, которое отключает окислительное фосфорилирование от образования АТФ путем рассеивания градиента протонов.

Реакция аденилаткиназы – также называется реакцией миокиназы; реакция, в которой две молекулы АДФ соединяются, образуя АТФ и АМФ.

Рекомбинация – физическая замена гена из одного источника эквивалентным геном из другого источника; происходит при латеральной передаче генов, половом размножении и во время восстановления поврежденной хромосомы.

РНК – рибонуклеиновая кислота; включает РНК-посредник (точную копию последовательности ДНК в отдельном гене), рибосомальную РНК (входит в состав рибосом) и транспортную РНК (адаптер, который связывает генетический код с определенной аминокислотой).

Свободный радикал – высокоактивный атом или молекула с неспаренным электроном.

Симбиоз – взаимовыгодные отношения между двумя организмами.

Скорость метаболизма – скорость потребления топлива или выработки энергии, измеренная скоростью окисления глюкозы или потребления кислорода.

Скорость мутаций – количество мутаций ДНК на единицу времени.

Сокращение – усиление электронов атомом или молекулой. **Утечка свободных радикалов** – непрерывное низкое образование свободных радикалов из цепей переноса электронов митохондрий, в результате чего электроны вступают в реакцию с кислородом.

Фагоцитоз – физическое поглощение (посредством изменения формы) мертвых клеток, патогенов или частиц клеткой; частицы перевариваются в вакуоли внутри клетки.

Фактор транскрипции – белок, который связывается с последовательностью ДНК, сигнализируя о транскрипции этого гена в копию РНК (первый шаг в синтезе белка).

Фермент – молекула белка с высокой специфичностью, которая служит катализатором, ответственным за значительное ускорение биохимических реакций.

Хромосома – длинная молекула ДНК; может быть кольцевой, как в бактериях и митохондриях, или прямой, как в ядре эукариотических клеток (где она упакована белками – гистонами). **Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК)**, или цикл Кребса, – метаболический путь в митохондриях, который превращает углеводы, жиры и белки в энергетические

соединения (НАДН и ФАДН2), которые затем попадают в цепь переноса электронов, образуя АТФ.

Цитозоль – жидкая часть цитоплазмы, которая включает органеллы – митохондрии и мембранные системы.

Цитоплазма – все, что находится внутри клетки и содержится внутри клеточной мембраны, за исключением ядра.

Цитоскелет – клеточный каркас, который обеспечивает структурную поддержку; может изменить форму, чтобы некоторые клетки могли перемещаться и поглощать другие клетки или частицы.

Цитохром с – митохондриальный белок, который переносит электроны из комплекса III в комплекс IV цепи переноса электронов; при высвобождении из внутренней мембраны митохондрий цитохром с становится инициатором апоптоза. **Электрон** – крошечная отрицательно заряженная частица.

Эукариотическая клетка – клетка с истинным ядром.

Ядро – сферический мембранный командный центр эукариотических клеток; содержит хромосомы, состоящие из ДНК и белка.

Библиография[77]

Глава 1

Althoff T., et al. Arrangement of electron transport chain components in bovine mitochondrial supercomplex I1III2IV1. EMBO J. 2011 Sep 9;

30(22):4652–64. doi:10.1038/emboj.2011.324.

Ames B. N., Shigenaga M. K, Hagen T. M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA. 1993 Sep 1; 90(17):7915–22.

Ames B. N., Shigenaga M. K, Hagen T. M. Mitochondrial decay in aging. Biochim Biophys Acta. 1995 May 24;1271(1):165–70. doi:10.1016/0925-4439(95)00024-X

Aw T. Y., Jones D. P. Nutrient supply and mitochondrial function. Annu Rev Nutr. 1989 Jul; 9:229–51. doi:10.1146/annurev.nu.09.070189.001305. *Bagh M. B., et al.* Age-related oxidative decline of mitochondrial functions in rat brain is prevented by long term oral antioxidant supplementation. Biogerontology. 2010 Sep 21; 12(2):119–31. doi:10.1007/s10522-010-9301-8.

Blackstone N. W. Why did eukaryotes evolve only once? Genetic and energetic aspects of conflict and conflict mediation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013 Jul 19; 368(1622):20120266. doi:10.1098/ rstb.2012.0266.

Brookes P. S., et al. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. Am J Physiol Cell Physiol. 2004 Oct; 287(4):C817–33. doi:10.1152/ajpcell.00139.2004.

Bua E. A., et al. Mitochondrial abnormalities are more frequent in muscles undergoing sarcopenia. J Appl Physiol (1985). 2002 Jun; 92(6):2617–24. doi:10.1152/japplphysiol.01102.2001.

Buist R. Elevated xenobiotics, lactate and pyruvate in C.F.S. patients. J Orthomol Med. 1989; 4:170–2.

Cavalli L. R., et al. Mutagenesis, tumorigenicity, and apoptosis: are the mitochondria involved? Mutat Res. 1998; 398:19–26.

Chautan M., et al. Interdigital cell death can occur through a necrotic and caspase-independent pathway. Curr Biol. 1999 Sep 9; 9(17):967–70. doi:10.1016/S0960-9822(99)80425-4.

Chiang S. C., et al. Mitochondrial protein-linked DNA breaks perturb mitochondrial gene transcription and trigger free radical-induced DNA damage. Sci Adv. 2017 Apr 28; 3(4): e1602506. doi:10.1126/sciadv.1602506. *Chinnery P. F., Hudson G.* Mitochondrial genetics. Br Med Bull. 2013; 106:135–59. Epub 2013 May 22. doi:10.1093/bmb/ldt017.

Cohen B. H., Gold D. R. Mitochondrial cytopathy in adults: what we know so far. Cleve Clin J Med. 2001 Jul; 68(7): 625–26, 629–42.

Conley K. E., et al. Ageing, muscle properties and maximal O2 uptake rate in humans. J Physiol. 2000 Jul 1; 526 (Pt 1): 211–17. doi:10.1111/j.1469–7793.2000.00211.x.

Cooper G. M. The cell: a molecular approach. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2000.

Copeland W. C., Longley M. J. Mitochondrial genome maintenance in health and disease. DNA Repair (Amst). 2014 Jul; 19:190–8. Epub Apr 26. doi:10.1016/j.dnarep.2014.03.010.

Corral-Debrinski M., et al. Association of mitochondrial DNA damage with aging and coronary atherosclerotic heart disease. Mutat Res. 1992 Sep; 275(3–6):169–80.

Croteau D. L., Bohr V. A. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells. J Biol Chem. 1997 Oct 10; 272:25409–12. doi:10.1074/jbc.272.41.25409.

Einat H., Yuan P., Manji H. K. Increased anxiety-like behaviors and mitochondrial dysfunction in mice with targeted mutation of the Bcl-2 gene: further support for the involvement of mitochondrial function in anxiety disorders. Behav Brain Res. 2005 Aug 10; 165:172–80. doi:10.1016/j.bbr.2005.06.012.

Fattal O., et al. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. Psychosomatics. 2006 Jan-Feb; 47(1):1–7. doi:10.1176/appi. psy.47.1.1.

Fontaine E., et al. Regulation of the permeability transition pore in skeletal muscle mitochondria. J Biol Chem. 1998 May 15; 273:12662–8. doi:10.1074/jbc.273.20.12662.

Fosslien E. Mitochondrial medicine – molecular pathology of defective oxidative phosphorylation. Ann Clin Lab Sci. 2001 Jan; 31(1):25–67.

Fulle S., et al. Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome. Free Radic Biol Med. 2000; 29:1252–9.

Garrett R. H., Grisham C. M. Biochemistry. Boston: Brooks/Cole; 2010. *Giles R. E.*, et al. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. Proc Natl Acad Sci USA. 1980 Nov; 77(11):6715–9.

Gill T., Levine A. D. Mitochondrial derived hydrogen peroxide selectively enhances T cell receptor-initiated signal transduction. J Biol Chem. 2013 Sep 6; 288(36):26246–55. Epub 2013 Jul 23. doi:10.1074/jbc.M113.476895. *Gray M. W., Burger G., Lang B. F.* Mitochondrial evolution. Science. 1999 Mar 5; 283(5407):1476–81.

Hagen T. M., Wehr C. M., Ames B. N. Mitochondrial decay in aging. Reversal through supplementation of acetyl-L-carnitine and N-tert-butyl-alpha-phenyl-nitrone. Ann NY Acad Sci. 1998 Nov 20; 854:214–23.

Hengartner M. O. The biochemistry of apoptosis. Nature. 2000; 407(6805):770–6. doi:10.1038 /35037710.

Hirst J. Mitochondrial complex I. Annu Rev Biochem. 2013; 82:551–75. Epub 2013 Mar 18. doi:10.1146/annurev-biochem-070511-103700.

Ip SW, et al. Capsaicin induces apoptosis in SCC-4 human tongue cancer cells through mitochondria-dependent and – independent pathways. Environ Toxicol. 2012 May; 27(6):332–41. Oct 5. doi:10.1002/ tox.20646.

Javadov S., Kuznetsov A. Mitochondrial permeability transition and cell death: the role of cyclophilin d. Front Physiol. 2013 Apr 11; 4:76. doi:10.3389/fphys.2013.00076.

Joza N., et al. Essential role of the mitochondrial apoptosis-inducing factor in programmed cell death. Nature 2001 Mar 29; 410(6828):549–54. doi:10.1038/35069004.

Karbowski M., Youle R. J. Dynamics of mitochondrial morphology in healthy cells and during apoptosis. Cell Death Differ. 2003 Aug; 10(8):870– 80. doi:10.1038/sj.cdd.4401260.

Karp, Gerald. Cell and molecular biology. 5th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2008.

Koike K. Molecular basis of hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis: lessons from animal model studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Oct; 3(10 Suppl 2):S132–S135. doi:10.1016/S1542-3565(05)00700-7. *Kopsidas G., et al.* An age-associated correlation between cellular bioenergy decline and mtDNA rearrangements in human skeletal muscle. Mutat Res. 1998 Oct 12; 421(1):27–36. doi:10.1016/S0027-5107(98)00150-X.

Ku H. H., Brunk U. T., Sohal R. S. Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species. Free Radic Biol Med. 1993 Dec; 15(6):621–7.

Lagouge M., Larsson N. G. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. J Intern Med. 2013 Jun; 273(6): 529–43. Epub 2013 Mar 7.

Lane, N. Power, sex, suicide: mitochondria and the meaning of life. New York: Oxford University Press; 2005.

Lane N. Bioenergetic constraints on the evolution of complex life. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014 May 1; 6(5): a015982. doi:10.1101/csh-perspect.a015982.

Lang B. F., et al. An ancestral mitochondrial DNA resembling a eubacterial genome in miniature. Nature. 1997 May 29; 387(6632):493–7. doi:10.1038/387493a0.

Lanza I. R., Sreekumaran Nair K. Regulation of skeletal muscle mitochondrial function: genes to proteins. Acta Physiol (Oxf). 2010 Aug; 199(4): 529–47. doi:10.1111/j.1748–1716.2010.02124.x.

Lapuente-Brun E., et al. Supercomplex assembly determines electron flux in the mitochondrial electron transport chain. Science. 2013 Jun 28; 340(6140): 1567–70. doi:10.1126/science.1230381.

Lieber C. S., et al. Model of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Clin Nutr. 2004 Mar; 79(3):502–9.

Linnane A. W., et al. Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to aging and degenerative diseases. Lancet. 1989 Mar 25; 1(8639):642–5. doi:10.1016/S0140-6736 (89)92145-4.

Linnane A. W., et al. The universality of bioenergetic disease and amelioration with redox therapy. Biochim Biophys Acta. 1995 May 24; 1271(1):191– 4. doi:10.1016/0925-4439(95)00027-2.

Linnane A. W., Kovalenko S., Gingold E. B. The universality of bioenergetic disease. Age-associated cellular bioenergetic degradation and amelioration therapy. Ann NY Acad Sci. 1998 Nov 20; 854:202–13. doi:10.1111/j.1749–6632.1998.tb09903.x.

Liu J, et al. Delaying brain mitochondrial decay and aging with mitochondrial antioxidants and metabolites. Ann NY Acad Sci. 2002 Apr; 959:133–66. doi:10.1111/j.1749–6632.2002.tb02090.x.

Luft R., et al. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. J Clin Invest. 1962; 41:1776–804.

Manczak M, et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease neurons. J Alzheimers Dis. 2010; 20 Suppl 2: S609–S631. doi:10.3233 /JAD-2010-100564.

Merry T. L., Ristow M. Do antioxidant supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? J Physiol. 2016 Sep 15; 594(18): 5135–47. doi:10.1113/JP270654.

Michikawa Y., et al. Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. Science. 1999 Oct 22; 286(5440): 774–9. doi:10.1126 /science.286.5440.774.

Mirisola M. G., Longo V. D. A radical signal activates the epigenetic regulation of longevity. Cell Metab. 2013 Jun 4; 17(6):812–3. doi:10.1016/j. cmet.2013.05.015.

Murphy M. P., Smith R. A. Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007; 47:629–56. doi:10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105110.

Murray R. K., et al. Harper's Illustrated Biochemistry. Hoboken, NJ: Lange Medical Books/ McGraw Hill; 2003.

Newmeyer D. D., Ferguson-Miller S. Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. Cell. 2003 Feb 21; 112(4):481–90. doi:10.1016/S0092-8674(03)00116-8.

Oelkrug R., et al. Brown fat in a protoendothermic mammal fuels eutherian evolution. Nat Commun. 2013 Jul 16; 4:2140. doi:10.1038/ ncomms3140.

Olsen L. F, Issinger O. G, Guerra B. The Yin and Yang of redox regulation. Redox Rep. 2013; 18(6):245–52. doi:10.1179/1351000213Y.0000000059. *Ozawa T.* Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging. Physiol Rev. 1997 Apr 1; 77(2):425–64.

Park J. H., Niermann K. J., Olsen N. Evidence for metabolic abnormalities in the muscles of patients with fibromyalgia. Curr Rheumatol Rep. 2000; 2(2):131–40.

Puddu P., et al. Mitochondrial dysfunction as an initiating event in atherogenesis: a plausible hypothesis. Cardiology. 2005; 103(3):137–141. doi:10.1159/000083440.

Ricci J. E., et al. Disruption of mitochondrial function during apoptosis is mediated by caspase cleavage of the p75 subunit of complex I of the electron transport chain. Cell. 2004 Jun 11; 117(6):773–86. doi:10.1016/j. cell.2004.05.008.

Richter C., et al. Control of apoptosis by the cellular ATP level. 1996 Jan 8; FEBS Lett 378(2):107–10. doi:10.1016/0014-5793(95)01431-4.

Samsel A., Seneff S. Glyphosate, pathways to modern diseases II: celiac sprue and gluten intolerance. Interdiscip Toxicol. 2013 Dec; 6(4):159–84. doi:10.2478/intox-2013-0026.

Sato M., Sato K. Maternal inheritance of mitochondrial DNA by diverse mechanisms to eliminate paternal mitochondrial DNA. Biochim Biophys Acta. 2013 Aug; 1833(8):1979–84. Epub 2013 Mar 21.

Savitha S., et al. Efifcacy of levo carnitine and alpha lipoic acid in ameliorating the decline in mitochondrial enzymes during aging. Clin Nutr. 2005 Oct; 24(5):794–800. doi:10.1016/j.clnu.2005.04.005.

Schroeder E. A., Raimundo N., Shadel G. S. Epigenetic silencing mediates mitochondria stress-induced longevity. Cell Metab. 2013 Jun 4; 17(6):954–64. doi:10.1016/j.cmet.2013.04.003.

Skulachev V. P, Longo V. D. Aging as a mitochondria-mediated atavistic program: can aging be switched off? Ann NY Acad Sci. 2005 Dec; 1057:145–64. doi:10.1196/annals.1356.009.

Smith R. A., et al. Mitochondria-targeted antioxidants in the treatment of disease. Ann NY Acad Sci. 2008 Dec; 1147:105–11. doi:10.1196/annals.1427.003. *Sohal R. S., Sohal B. H., Orr W. C.* Mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide generation, protein oxidative damage, and longevity in different species of flies. Free Radic Biol Med. 1995 Oct; 19(4):499–504. doi:10.1016/0891-5849(95)00037-X.

Stavrovskaya I. G., Kristal B. S. The powerhouse takes control of the cell: is the mitochondrial permeability transition a viable therapeutic target against neuronal dysfunction and death? Free Radic Biol Med. 2005 Mar 15; 38(6):687–97. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.032.

Stork C., Renshaw P. F. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. Mol Psychiatry. 2005 Oct;10(10):900–19. doi:10.1038/sj.mp.4001711.

Susin S. A., et al. Mitochondria as regulators of apoptosis: doubt no more. Biochim Biophys Acta. 1998 Aug 10; 1366(1–2):151–65. doi:10.1016/ S0005-2728(98)00110-8.

Tait S. W., Green D. R. Mitochondrial regulation of cell death. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013 Sep 1; 5(9):pii:a008706. doi:10.1101/cshperspect. a008706.

Turker M. S. Somatic cell mutations: can they provide a link between aging and cancer? Mech Aging Dev. 2000 Aug 15; 117(1–3):1–19. doi:10.1016/ S0047-6374(00)00133-0.

Van Raamsdonk J. M. Levels and location are crucial in determining the effect of ROS on lifespan. Worm. 2015 Oct–Dec; 4(4):e1094607. doi:10.1 080/21624054.2015.1094607.

Vartak R., Porras C. A., Bai Y. Respiratory supercomplexes: structure, function and assembly. Protein Cell. 2013 Aug; 4(8):582–90. Epub 2013 Jul 5. doi:10.1007/s13238-013-3032-y.

Wallace D. C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. Annu Rev Genet. 2005; 39:359–407. doi:10.1146 /annurev.genet.39.110304.095751. *Wallace D. C.* Why do we still have a maternally inherited mitochondrial DNA? Insights from evolutionary medicine. Annu Rev Biochem. 2007; 76:781–821. doi:10.1146/annurev.biochem.76.081205.150955.

Wallace D. C. A mitochondrial bioenergetic etiology of disease. J Clin Invest. 2013 Apr; 123(4): 1405–12. Epub 2013 Apr 1. doi:10.1172/JCI61398. *Wallace D. C., et al.* Mitochondrial DNA mutations in human degenerative diseases and aging. Biochim Biophys Acta. 1995 May 24; 1271(1):141–51. doi:10.1016/0925-4439(95)00021-U.

Wang C. H., et al. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging. Exp Biol Med (Maywood). 2013 May; 238(5):450–60. doi:10.1177/1535370213493069. *Wei Y. H., Kao S. H., Lee H. C.* Simultaneous increase of mitochondrial DNA deletions and lipid peroxidation in human aging. Proc NY Acad Sci. 1996 Jun 15; 786:24–43. doi:10.1111/j.1749–6632.1996.tb39049.x.

West I. C. Radicals and oxidative stress in diabetes. Diabet Med. 2000 Mar; 17(3):171–80. doi:10.1046/j.1464–5491.2000.00259.x.

Wolvetang E. J., et al. Mitochondrial respiratory chain inhibitors induce apoptosis. 1994 Feb 14; 339(1–2):40–4. doi:10.1016/0014-5793(94)80380-3. Wookieepedia. Midi-chlorian [Internet]. [Cited 2011 Dec 27]. http:// starwars.wikia.com/wiki /Midi-chlorian.

Yunus M. B., Kalyan-Raman U. P., Kalyan-Raman K. Primary fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome: clinical features and muscle pathology. Arch Phys Med Rehabil. 1988 Jun; 69(6):451–4.

Zhang M., Mileykovskaya E., Dowhan W. Gluing the respiratory chain together: cardiolipin is required for supercomplex formation in the inner mitochondrial/membrane. J Biol Chem. 2002 Nov 15; 277(46):43553–6. doi:10.1074/jbc.C200551200.

Глава 2

Hirst J. Mitochondrial complex I. Annu Rev Biochem. 2013; 82:551–75. Epub 2013 Mar 18. doi:10.1146/annurev-biochem-070511-103700.

Hwang A. B., Jeong D. E., Lee S. J. Mitochondria and organismal longevity. Curr Genomics. 2012 Nov; 13(7):519–32. doi:10.2174/13892021280 3251427.

Lane, N. Power, sex, suicide: mitochondria and the meaning of life. New York: Oxford University Press; 2005.

Munro D., et al. Low hydrogen peroxide production in mitochondria of the long-lived Arctica islandica: underlying mechanisms for slow aging. Aging Cell. 2013 Aug; 12(4):584–92. Epub 2013 May 6. doi:10.1111/acel.12082. *Sinatra S. T.* The Sinatra solution: metabolic cardiology. Laguna Beach, CA: Basic Health Publications, Inc; 2011.

Wallace D. C. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? Science. 1992 May 1; 256(5057):628–32. doi:10.1126/science.1533953.

Wallace D. C. A mitochondrial bioenergetic etiology of disease. J Clin Invest. 2013 Apr; 123(4): 1405–12. Epub 2013 Apr 1. doi:10.1172/JCI61398.

Роль митохондрий в заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Aon M. A. Mitochondrial dysfunction, alternans, and arrhythmias. Front Physiol. 2013 Apr 19; 4:83.

Buja L. M. The pathobiology of acute coronary syndromes: clinical implications and central role of the mitochondria. Tex Heart Inst J. 2013; 40(3):221–8.

Gorenkova N., et al. Conformational change of mitochondrial complex I increases ROS sensitivity during ischaemia. Antioxid Redox Signal. 2013 Oct; 19(13):1459–68. Epub 2013 Feb 18. doi:10.1089/ars.2012.4698.

Li H., Horke S., Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. Trends Pharmacol Sci. 2013 Jun; 34(6):313–9. Epub 2013 Apr 19. doi:10.1016/j.tips.2013.03.007.

Lonnrot K., et al. Control of arterial tone after long-term coenzyme Q10 supplementation in senescent rats. Brit J Pharmacol. 1998 Aug; 124(7):1500–6. doi:10.1038/sj.bjp.0701970.

Karamanlidis G., et al. Defective DNA replication impairs mitochondrial biogenesis in human failing hearts. Circ Res. 2010 May 14; 106(9):1541–8. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.212753.

Knight-Lozano C.A., et al. Cigarette smoke exposure and hypercholesterolemia increase mitochondrial damage in cardiovascular tissues. Circulation. 2002 Feb 19;105(7):849–54. doi:10.1161/hc0702.103977.

Madamanchi N. R., Runge M. S. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. Circ Res. 2007 Mar 2;100(4):460–73.

Mercer J. R. Mitochondrial bioenergetics and therapeutic intervention in cardiovascular disease. Pharmacol Ther. 2014 Jan;141(1):13–20. Epub. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.07.011.

Montaigne D, et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct 15; 62(16):1466–73. Epub 2013 May 1. doi:10.1016/j. jacc.2013.03.061.

Morales C. R., et al. Oxidative stress and autophagy in cardiovascular homeostasis. Antioxid Redox Signal. 2014 Jan 20; 20(3):507–518. Epub 2013 May 5. doi:10.1089/ars.2013.5359.

Nazarewicz R. R., Dikalov S. I. Mitochondrial ROS in the pro-hypertensive immune response. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013 May 8; 305:R98–100. Epub. doi:10.1152 /ajpregu.00208.2013.

Oeseburg H., et al. Bradykinin protects against oxidative stress-induced endothelial cell senescence. Hypertension. 2009 Feb; 53(Part 2):417–22. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123729.

Schleicher M., et al. Prohibitin-1 maintains the angiogenic capacity of endothelial cells by regulating mitochondrial function and senescence. J Cell Biol. 2008 Jan 14; 180(1):101–12. doi:10.1083/jcb.200706072.

Schriewer J. M., et al. ROS-mediated PARP activity undermines mitochondrial function after permeability transition pore opening during myocardial ischemia-reperfusion. J Am Heart Assoc. 2013 Apr 18; 2(2):e000159. doi:10.1161/JAHA.113.000159.

Stride N., et al. Impaired mitochondrial function in chronically ischemic human heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013 Mar 29. Epub. doi:10.1152/ajpheart.00991.2012.

Wallace D. C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. Annu Rev Genet. 2005; 39:359–407. doi:10.1146 /annurev.genet.39.110304.095751. *Yang Z., et al.* Prenatal environmental tobacco smoke exposure promotes adult atherogenesis and mitochondrial damage in apoliprotein E-/– mice fed a chow diet. Circulation. 2004 Dec 14; 110(24):3715–20. doi:10.1161/01.CIR.0000149747.82157.01.

Yang Z., et al. The role of tobacco smoke induced mitochondrial damage in vascular dysfunction and atherosclerosis. Mutat Res. 2007 Aug 1; 621(1–2):61–74. doi:10.1016/j.mrfmmm.2007.02.010.

Феномен гладкой мускулатуры

Chitaley K., Weber D. S., Webb R. C. RhoA/Rho-kinase, vascular changes and hypertension. Curr Hypertension Rep. 2001; 3:139–144. doi:10.1007/ s11906-001-0028-4

Feletou M., Vanhoutte P. M. Endothelium-dependent hyperpolarization of vascular smooth muscle cells. Acta Pharmacol Sin. 2000 Jan; 21(1):1–18. *Fukata Y., Mutsuki A., Kaibuchi K.* Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells.

Trends Physiol Sci. 2001 Jan; 22(1):32–9. doi:10.1016/S0165-6147(00)01596-0.

Jin L., et al. Inhibition of the tonic contraction in the treatment of erectile dysfunction. Exp Opin Ther Targets. 2003; 7(2):265–76. doi:10.1517/14728222.7.2.265.

Kao C. Y., Carsten M. E., editors. Cellular Aspects of Smooth Muscle Function. New York: Cambridge Univ. Press, 1997. Chapter 5, Mechanics of smooth muscle contraction; p. 169–208.

Kohlhaas M., Maack C. Calcium release microdomains and mitochondria. Cardiovasc Res. 2013 Feb 14; 98:259–68. Epub. doi:10.1093/cvr/cvt032. *Lanza I. R., Sreekumaran Nair K.* Regulation of skeletal muscle mitochondrial function: genes to proteins. Acta Physiol (Oxf). 2010 Aug; 199(4):529–47. doi:10.1111/j.1748–1716.2010.02124.x.

Li M., et al. High glucose concentrations induce oxidative damage to mitochondrial DNA in explanted vascular smooth muscle cells. Exp Biol Med. 2001 Jan 1;226(5):450–7. doi:10.1177 /153537020122600510.

Mehta S., Webb R. C., Dorrance A. M. The pathophysiology of ischemic stroke: a neuronal and vascular perspective. J Med Sci. 2002;22:53–62.

Mills T. M., et al. Inhibition of tonic contraction – a novel way to approach erectile dysfunction? J Androl. 2002 Sep 10; 23(5):S5–S9. doi:10.1002/j.1939–4640.2002.tb02294.x.

Mitchell B. M., Chitaley K. C., Webb R. C. Vascular smooth muscle contraction and relaxation. In: Izzo JL, Black HR, editors. Hypertension primer: the essentials of high blood pressure. Dallas, TX: Am. Heart Assoc.; 2003, p. 97–99.

Morgan K. G. The role of calcium in the control of vascular tone as assessed by the Ca2+ indicator aequorin. Cardiovasc Drugs Ther. 1990 Oct; 4(5):1355–62.

Ridley A. Rho: theme and variations. Curr Biol 1996; 6(10):1256–64. doi:10.1016/S0960-9822 (02)70711-2.

Sah V. P., et al. The role of Rho in G protein-coupled receptor signal transduction. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2000;40:459–89. doi:10.1146/ annurev.pharmtox.40.1.459.

Solaro R. J. Myosin light chain phosphatase: a Cinderella of cellular signaling. Circ Res. 2000 Aug 4; 87:173–5. doi:10.1161/01.RES.87.3.173.

Somlyo A. P., Somlyo A. V. From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase. Acta Physiol Scand. 1998 Dec; 164(4):437– 48. doi:10.1046/j.1365-201X.1998.00454.x.

Somlyo A. P., Somlyo A. V. Signal transduction by G-proteins, Rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. J

Physiol. 2000; 522(Pt 2):177–85. doi:10.1111/j.1469–7793.2000.t01-200177.x.

Somlyo A. P, et al. Pharmacomechanical coupling: the role of calcium, G-proteins, kinases and phosphatases. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 1999; 134:201–34.

Uehata M., et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. Nature. 1997; 389:990–4. doi:10.1038/40187.

Woodrum D. A., Brophy C. M. The paradox of smooth muscle physiology. Mol Cell Endocrinol. 2001; 177(1–2):135–43. doi:10.1016/S03037207(01)00407-5.

Роль митохондрий в функционировании нервной системы, головного мозга и в когнитивном здоровье

Allen K. L., et al. Changes of respiratory chain activity in mitochondrial and synaptosomal fractions isolated from the gerbil brain after graded ischaemia. J Neurochem. 1995 May; 64(5):2222–9. doi:10.1046/j.1471–4159.1995.64052222.x.

Ankarcrona M., et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. Neuron. 1995 Oct; 15(4):961–73. doi:10.1016 /0896-6273(95)90186-8.

Barbiroli B., et al. Coenzyme Q10 improves mitochondrial respiration in patients with mitochondrial cytopathies. An in vivo study on brain and skeletal muscle by phosphorous magnetic resonance spectroscopy. Cell Molec Biol. 1997; 43:741–9.

Beal M. F. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Ann Neurol. 1995 Sep; 38(3):357–66. doi:10.1002/ana.410380304. *Beal M. F., et al.* Coenzyme Q10 and nicotinamide block striatal lesions produced by the mitochondrial toxin malonate. Ann Neurol. 1994; 36(6):882–8. doi:10.1002/ana.410360613.

Beal M. F., et al. Coenzyme Q10 attenuates the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) induced loss of striatal dopamine and dopaminergic axons in aged mice. Brain Res. 1998 Feb;783(1):109–14. doi:10.1016/S0006-8993(97)01192-X.

Bendahan D., et al. 31P NMR spectroscopy and ergometer exercise test as evidence for muscle oxidative performance improvement with coenzyme Q in mitochondrial myopathies. Neurology. 1992; 42(6):1203–8.

Berchtold N. C., et al. Brain gene expression patterns differentiate mild cognitive impairment from normal aged and Alzheimer’s disease. Neurobiol Aging. 2014 Sep; 35(9):1961–72. Epub 2014 Apr 2. doi:10.1016/j. neurobiolaging.2014.03.031.

Bolanos J. P., et al. Nitric oxide-mediated mitochondrial damage in the brain: mechanisms and implications for neurodegenerative diseases. J Neuro-

chem.1997 Jun; 68(6):2227–40. doi:10.1046/j.1471–4159.1997.68062227.x. *Bozner P., et al.* The amyloid β protein induces oxidative damage of mitochondrial DNA. J Neuropathol Exp Neurol. 1997; 56:1356–62. doi:10.1097/00005072-199712000-00010.

Brookes P. S., et al. Peroxynitrite and brain mitochondria: evidence for increased proton leak. J Neurochem. 1998; 70(№ 5):2195–02.

Casley C. S, et al. Beta-amyloid inhibits integrated mitochondrial respiration and key enzyme activities. J Neurochem. 2002 Jan; 80(1):91–100. doi:10.1046/j.0022–3042.2001.00681.x.

Cassarino D. S., et al. An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative pathology, protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration. Brain Res Brain Res Rev. 1999 Jan; 29(1):1–25. doi:10.1016 /S0165-0173(98)00046-0.

Chaturvedi R. K., Flint Beal M. Mitochondrial diseases of the brain. Free Radic Biol Med. 2013 Oct; 63:1–29. Epub Apr 5. doi:10.1016/j.freerad-biomed.2013.03.018.

de Moura M. B., dos Santos L. S, Van Houten B. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and cancer. Environ Mol Mutagen. 2010 Jun; 51(5):391–405. doi:10.1002/em.20575.

Favit A., et al. Ubiquinone protects cultured neurons against spontaneous and excitotoxin-induced degeneration. J Cereb Blood Flow Metab.1992;12(№ 4):638–45.

Fiskum G., Murphy A. N., Beal M. F. Mitochondria in neurodegeneration: acute ischemia and chronic neurodegenerative diseases. J Cereb Blood

Flow Metab. 1999 Apr; 19(4):351–69. doi:10.1097/00004647-199904000-00001.

Kuroda S., Siesjo B. K. Reperfusion damage following focal ischemia: pathophysiology and therapeutic windows. Clin Neurosci. 1997; 4(4):199–212.

Leist M., Nicotera P. Apoptosis, excitotoxicity, and neuropathology. Exp Cell Res. 1998; 239(2): 183–201. doi:10.1006/excr.1997.4026.

Liu J., et al. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/ DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Feb 19; 99(4):2356–61. doi:10.1073/pnas.261709299.

Love S. Oxidative stress in brain ischemia. Brain Pathol. 1999 Jan; 9(1):119–31. doi:10.1111 /j.1750–3639.1999.tb00214.x.

Matsumoto S., et al. Blockade of the mitochondrial permeability transition pore diminishes infarct size in the rat after transient middle cerebral artery occlusion. J Cereb Blood Flow Metab. 1999; 19(№ 7):736–41.

Matthews R. T., et al. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Jul 21; 95 (15):8892–7.

Mazzio E., et al. Effect of antioxidants on L-glutamate and N-methyl-4-phenylpyridinium ion induced-neurotoxicity in PC12 cells. Neurotoxicology. 2001; 22:283–8.

Mecocci P., et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain. Ann Neurol. 1993 Oct; 34(4):609–16. doi:10.1002/ana.410340416.

Mordente A., et al. Free radical production by activated haem proteins: protective effect of coenzyme Q. Molec Aspects Med. 1994; 15(Suppl S109–S115).

Murphy A. N., Fiskum G., Beal F. Mitochondria in neurodegeneration: bioenergetic function in cell life and death. J Cereb Blood Flow Metab. 1999; 19(№ 3):231–45.

Musumeci O., et al. Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q10 deficiency. Neurology. 2001 Apr 10; 56(7):849–55.

Nam M. K., et al. Essential roles of mitochondrial depolarization in neuron loss through microglial activation and attraction toward neurons. Brain Res. 2013 Apr 10; 1505:75–85. Epub Feb 12. doi:10.1016/j. brainres.2013.02.005.

Novelli A., et al. Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-Daspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. Brain Res.1988 Jun 7; 451(1–2):205–12. doi:10.1016/0006-8993(88)90765-2. *Ristow M., et al.* Frataxin activates mitochondrial energy conversion and oxidative phosphorylation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97(№ 22):12239–43. doi:10.1073 /pnas.220403797.

Schon E. A., Manfredi G. Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction. J Clin Invest. 2003 Feb; 111(3):303–12. doi:10.1172/JCI17741. *Schulte E. C., et al.* Mitochondrial membrane protein associated neurodegenration: A novel variant of neurodegeneration with brain iron accumulation. Mov Disord. 2013 Feb; 28(2):224–7. Epub 2012 Nov 19. doi:10.1002/mds.25256.

Schulz J. B., et al. Neuroprotective strategies for treatment of lesions produced by mitochondrial toxins: implications for neurodegenerative diseases. Neuroscience 71. 1996; 71(4):1043–48. doi:10.1016/0306-4522(95)00527-7.

Sobreira C, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with coenzyme Q10 deficiency. Neurology. 1997 May; 48(5):1238–43.

Sun T., et al. Motile axonal mitochondria contribute to the variability of presynaptic strength. Cell Rep. 2013 Aug 15; 4(3):413–9. Epub 2013 Jul 23. doi:10.1016/j.celrep.2013.06.040.

Tatton W. G., Chalmers-Redman R. M. Mitochondria in neurodegenerative apoptosis: an opportunity for therapy? Ann Neurol. 1998; 44(3 Suppl 1):S. 134–S. 141. doi:10.1002/ana.410440720.

Tatton W. G, Olanow C. W. Apoptosis in neurodegenerative diseases: the role of mitochondria. Biochim Biophys Acta. 1999 Feb 9; 1410(2):195–213. doi:10.1016/S0005-2728(98)00167-4.

Turner C., Schapira A. H. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders and ageing. Adv Exp Med Biol. 2001; 487:229–51.

Veitch K. et al. Global ischemia induces a biphasic response of the mitochondrial respiratory chain. Anoxic pre-perfusion protects against ischaemic damage. Biochem J. 1992 Feb 1; 281(Pt 3):709–15.

Volpe M., Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin. J Cardiovasc Pharmacol. 2000; 35(4 Suppl 2):S. 45–S. 48.

Болезнь Альцгеймера: не забывайте о митохондриях!

Berger A. The Alzheimer’s antidote: Using a low-carb, high-fat diet to fight Alzheimer’s disease, memory loss, and cognitive decline. White River Junction, VT: Chelsea Green Publishing, 2017.

Blass J. P. The mitochondrial spiral. An adequate cause of dementia in the Alzheimer’s syndrome. Ann NY Acad Sci. 2000; 924:170–83. doi:10.1111/j.1749–6632.2000.tb05576.x.

Bonilla E., et al. Mitochondrial involvement in Alzheimer’s disease. Biochim Biophys Acta. 1999 Feb 9; 1410(2):171–82. doi:10.1016/S0005-2728(98)00165-0.

Brown A. M., et al. Correlation of the clinical severity of Alzheimer’s disease with an aberration in mitochondrial DNA (mtDNA). J Mol Neurosci. 2001 Feb; 16(1):41–8. doi:10.1385 /JMN:16:1:41.

Cavallucci V., Ferraina C., D’Amelio M. Key role of mitochondria in Alzheimer’s disease synaptic dysfunction. Curr Pharm Des. 2013; 19(36):6440–50. Epub 2013 Feb 13.

Chen J. X., Yan S. D. Amyloid-beta-induced mitochondrial dysfunction. J Alzheimers Dis. 2007 Sep; 12(2):177–84. doi:10.3233/JAD-2007-12208.

Duboff B., Feany M., Götz J. Why size matters – balancing mitochondrial dynamics in Alzheimer’s disease. Trends Neurosci. 2013 Jun; 36(6):325–35. Epub 2013 Apr 11. doi:10.1016 /j.tins.2013.03.002.

Gabuzda D., et al. Inhibition of energy metabolism alters the processing of amyloid precursor protein and induces a potentially amyloidogenic derivative. J Biol Chem. 1994 May 6; 269(18):13623–8.

Harman D. A hypothesis on the pathogenesis of Alzheimer's disease. Ann NY Acad Sci. 1996 Jun 15;786:152–68. doi:10.1111/j.1749–6632.1996. tb39059.x.

Hu H., et al. A mitocentric view of Alzheimer's disease. Mol Neurobiol. 2016 Oct 1. Epub ahead of print. doi:10.1007/s12035-016-0117-7.

Lustbader J. W., et al. ABAD directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. Science. 2004 Apr 16; 304(5669):448–52. doi:10.1126/science.1091230.

Mariani C., et al. Muscle biopsy in Alzheimer's disease: morphological and biochemical findings. Clin Neuropathol. 1991 Jul; 10(4):171–6.

Mark R. J., et al. Amyloid b-peptide impairs glucose transport in hippocampal and cortical neurons: involvement of membrane lipid peroxidation. J Neurosci. 1997 Feb 1; 17(3): 1046–54.

Markesbery W. R. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. Free Radic Biol Med. 1997; 23(1):134–47. doi:10.1016/S0891-5849(96)00629-6. *Markesbery W. R.* Oxidative alterations in Alzheimer's disease. Brain Pathol. 1999 Jan; 9(1): 133–46. doi:10.1111/j.1750–3639.1999.tb00215.x. *Muller W. E., et al.* Mitochondrial dysfunction: common final pathway in brain aging and Alzheimer's disease-therapeutic aspects. Mol Neurobiol. 2010 Jun; 41(2–3):159–71. doi:10.1007/s12035-010-8141-5.

Munch G., et al. Alzheimer's disease – synergistic effects of glucose deficit, oxidative stress and advanced glycation endproducts. J Neural Transm (Vienna). 1998; 105(4–5):439–61. doi:10.1007/s007020050069.

Nia S. S., et al. New pathogenic variations of mitochondrial DNA in Alzheimer disease! [letter]. J Res Med Sci. 2013 Mar; 18(3):269.

Nicotera P., Leist M., Manzo L. Neuronal cell death: a demise with different shapes. Trends Pharmacol Sci. 1999 Feb 1; 20(2):46–51. doi:10.1016/ S0165-6147(99)01304-8.

Ogawa M, et al. Altered energy metabolism in Alzheimer's disease. J Neurol Sci. 1996 Jul; 139(1):78–82. doi:10.1016/0022-510X(96)00033-0.

Sery O., et al. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. Folia Neuropathol. 2013; 51(1):1–9. doi:10.5114/fn.2013.34190.

Smith M. A., et al. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. J Neurosci 1997 Apr 15; 17(8):2653–7.

Sochocka M., et al. Vascular oxidative stress and mitochondrial failure in the pathobiology of Alzheimer's disease: new approach to therapy. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013 Sep; 12(6):870–81. Epub Feb 27. doi:1 0.2174/18715273113129990072.

Wang X., et al. Impaired balance of mitochondrial fission and fusion in Alzheimer's disease. J Neurosci. 2009 Jul 15; 29(28):9090–103. doi:10.1523/ JNEUROSCI.

Webster M. T., et al. The effects of perturbed energy metabolism on the processing of amyloid precursor protein in PC12 cells. J Neural Transm. 1998 Nov; 105(8–9):839–53. doi:10.1007 /s007020050098.

Ying W. Deleterious network: a testable pathogenetic concept of Alzheimer's disease. Gerontology. 1997; 43:242–53. doi:10.1159/000213856.

Переедание и болезнь Альцгеймера

Adeghate E., Donath T., Adem A. Alzheimer disease and diabetes mellitus: do they have anything in common? Curr Alzheimer Res. 2013 Jul; 10(6):609–17. Epub Apr 29. doi:10.2174 /15672050113109990009.

Cetinkalp S., Simsir I. Y., Ertek S. Insulin resistance in brain and possible therapeutic approaches. Curr Vasc Pharmacol. 2014; 12(4):553–64. Epub Apr 25. doi:10.2174/1570161112999140206 130426.

Geda Y. E. Abstract 3431. Paper presented at: American Academy of Neurology (AAN) 64th Annual Meeting; 2012 Apr 21–28; New Orleans, Louisiana. *Mastrogiacomo F., Bergeron C., Kish E. J.* Brain alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex activity in Alzheimer's disease. J Neurochem. 1993 Dec; 61(6):2007–14. doi:10.1111/j.1471–4159.1993.tb07436.x.

Болезнь Паркинсона: новый взгляд на терапию ДОФА-содержащими препаратами

Abou-Sleiman P. M., Muqit M. M, Wood N. W. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. Nat Rev Neurosci. 2006 Mar; 7(3):207–19. doi:10.1038/nrn1868.

Beal M. F. Therapeutic approaches to mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2009 Dec; 15 Suppl 3:S189–S194. doi:10.1016/S1353-8020(09) 70812-0.

Beal M. F., et al. Coenzyme Q10 attenuates the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) induced loss of striatal dopamine and dopaminergic axons in aged mice. Brain Res. 1998 Feb; 783(1):109–14. doi:10.1016/S0006-8993(97)01192-X.

Bender A., et al. TOM40 mediates mitochondrial dysfunction induced by α-synuclein accumulation in Parkinson's disease. PLoS One. 2013 Apr 23; 8(4):e62277.

Berndt N., Holzhutter H. G., Bulik S. Implications of enzyme deficiencies on the mitochondrial energy metabolism and ROS formation of neurons involved in rotenone-induced Parkinson's disease: A model-based analysis. FEBS J. 2013 Sep 12; 280(20):5080–93. Epub 2013 Aug 13. doi:10.1111/ febs.12480.

Dolle C., et al. Defective mitochondrial DNA homeostasis in the substantia nigra in Parkinson disease. Nat Commun. 2016 Nov 22; 7:13548.

Ebadi M., et al. Ubiquinone (coenzyme q10) and mitochondria in oxidative stress of Parkinson's disease. 2001. Biol Signals Recept 10:224–53. doi:10.1038/ncomms13548.

Freeman D., et al. Alpha-synuclein induces lysosomal rupture and cathepsin dependent reactive oxygen species following endocytosis. PLoS One. 2013 Apr 25; 8(4):e62143.

Haas R. H., et al. Low platelet mitochondrial complex I and complex II/ III activity in early untreated Parkinson's disease. Ann Neurol. 1995 Jun; 37(6):714–22. doi:10.1002/ana.410370604.

Henchcliffe C., Beal M. F. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. Nat Clin Pract Neurol. 2008 Nov; 4(11):600–9. doi:10.1038/ncpneuro0924.

Hosamani R., Muralidhara. Acute exposure of Drosophila melanogaster to paraquat causes oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Arch Insect Biochem Physiol. 2013 May; 83(1):25–40. Epub 2013 Apr 5.

Isobe C., Abe T., Terayama Y. Levels of reduced and oxidized coenzyme Q-10 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of patients living with Parkinson's disease demonstrate that mitochondrial oxidative damage and/or oxidative DNA damage contributes to the neurodegenerative process. Neurosci Lett. 2010 Jan 18; 469(1):159–63. Epub 2009 Nov 26. *Lehmann S., Martins L. M.* Insights into mitochondrial quality control pathways and Parkinson's disease. J Mol Med (Berl). 2013 Jun; 91(6):665–71. Epub May 4. doi:10.1007/s00109-013-1044-y.

Li D. W., et al. α-lipoic acid protects dopaminergic neurons against MPP+-induced apoptosis by attenuating reactive oxygen species formation. Int J Mol Med. 2013 Jul;32(1):108–14. Epub Apr 24. doi:10.3892/ ijmm.2013.1361.

Lin T. K., et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in the pathogenesis of Parkinson's disease. Chang Gung Med J. 2009 Nov–Dec; 32(6):589–99.

Lodi R., et al. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. Ann Neurol. 2001 May 1; 49(5):590–6. doi:10.1002 /ana.1001.

Mena M. A., et al. Neurotoxicity of levodopa on catecholamine-rich neurons. Mov Disord. 1992; 7(1):23–31. doi:10.1002/mds.870070105.

Mizuno Y., et al. Role of mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. Biochima et Biophysica Acta. 1995 May 24; 1271(1):265–74. doi:10.1016/0925-4439 (95)00038-6.

Mizuno Y., et al. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. Ann Neurol. 1998 Sep; 44 (3 Suppl 1):S. 99–S. 109.

Musumeci O., et al. Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q10 deficiency. Neurology. 2001 Apr 10; 56(7):849–55.

Nakamura K. α-Synuclein and mitochondria: partners in crime? Neurotherapeutics. 2013 Jul; 10(3):391–9. Epub Mar 20. doi:10.1007/s13311-013-0182-9.

Olanow C. W., et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. Ann Neurol. Nov 1995; 38(5):771–7. doi:10.1002/ ana.410380512.

Perfeito R., Cunha-Oliveira T., Rego A. C. Revisiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson's disease – resemblance to the effect of amphetamine drugs of abuse. Free Radic Biol Med. 2012 Nov 1; 53(9):1791–806. doi:10.1016/j.freerad-biomed.2012.08.569.

Przedborski S., Jackson-Lewis V., Fahn S. Antiparkinsonian therapies and brain mitochondrial complex I activity. Mov Disord. May 1995; 10(3):312–7. doi:10.1002/mds.870100314.

Schapira A. H., et al. Novel pharmacological targets for the treatment of Parkinson's disease. Nat Rev Drug Discov. 2006 Oct; 5(10):845–54. doi:10.1038/nrd2087.

Shults C. W., et al. Carbidopa/levodopa and selegiline do not affect platelet mitochondrial function in early Parkinsonism. Neurol. 1995 Feb; 45(2):344–8. doi:10.1212/WNL.45.2.344.

Shults C. W., et al. Coenzyme Q10 levels correlate with the activities of complexes I and II/III in mitochondria from parkinsonian and nonpar-kinsonian subjects. Ann Neurol. 1997 Aug. 42(2):261–4. doi:10.1002/ ana.410420221.

Shults C. W., et al. Absorption, tolerability, and effects on mitochondrial activity of oral coenzyme Q10 in parkinsonian patients. Neurology. 1998 Mar; 50(3):793–5. doi:10.1212 /WNL.50.3.793.

Shults C. W., Haas R. H., Beal M. F. A possible role of coenzyme Q10 in the etiology and treatment of Parkinson's disease. Biofactors. 1999; 9(2–4):267–72. doi:10.1002/biof.5520090223.

Smith T. S., Parker W. D., Bennell J. P. Jr. L-dopa increases nigral production of hydroxyl radicals in vivo: potential L-dopa toxicity? Neuroreportl. 1994 Apr 14; 5(8):1009–11. doi:10.1097/00001756-199404000-00039.

Subramaniam S. R., Chesselet M. F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. Prog Neurobiol. 2013 Jul–Aug;

106–107:17–32. Epub 2013 Apr 30. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.04.004. *Thomas B., Beal M. F.* Mitochondrial therapies for Parkinson's disease. Mov Disord. 2010; 25 Suppl 1:S155–S160. doi:10.1002/mds.22781.

Trempe J. F., Fon E. A. Structure and function of Parkin, PINK1, and DJ-1, the Three Musketeers of neuroprotection. Front Neurol. 2013 Apr 19; 4:38. doi:10.3389/fneur.2013.00038.

Wu R. M., et al. Apparent antioxidant effect of L-deprenyl on hydroxyl radical generation and nigral injury elicited by MPP+ in vivo. Eur J Pharmacol. 1993 Oct 26; 243(3):241–7. doi:10.1016/0014-2999(93)90181-G.

Депрессия

Hroudova J., et al. Mitochondrial respiration in blood platelets of depressive patients. Mitochondrion. 2013 Nov; 13(6):795–800. Epub May 17. doi:10.1016/j.mito.2013.05.005.

Lopresti A. L., Hood S. D., Drummond P. D. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. J Affect Disord. 2013 May 15; 148(1):12–27. Epub Feb 14. doi:10.1016/j.jad.2013.01.014.

Morava E., Kozicz T. The economy of stress (mal)adaptation. Neurosci Biobehav Rev. 2013 May; 37(4):668–80. Epub 2013 Feb 13. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.02.005.

Seibenhener M. L., et al. Behavioral effects of SQSTM1/p62 overexpression in mice: support for a mitochondrial role in depression and anxiety. Behav Brain Res. 2013 Jul 1;248:94–103. Epub Apr 13. doi:10.1016/j.bbr.2013.04.006.

Tobe E. H. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9:567–73. Epub 2013 Apr 26. doi:10.2147/NDT.S44282.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности: митохондрии

Attwell D., Gibb A. Neuroenergetics and the kinetic design of excitatory synapses. Nat Rev Neurosci. 2005 Nov;6(11):841–9. doi:10.1038/nrn1784. *Barkley R. A.* Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. Psychol Bull. 1997 Jan; 121(1):65–94. doi:10.1037/0033-2909.121.1.65.

Castellanos F. X., Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. Nat Rev Neurosci. 2002 Aug; 3(8):617–628. doi:10.1038/nrn896.

Charlton R. A., et al. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. Neurology. 2006 Jan 24; 66(2):217–22. doi:10.1212/01. wnl.0000194256.15247.83.

Chovanova Z., et al. Effect of polyphenolic extract, pycnogenol, on the level of 8-oxoguanine in children suffering from attention deficit/hyperactivity disorder. Free Radic Res. 2006 Sep; 40(9):1003–10. doi:10.1080/10715760600824902.

Cotter D. R., Pariante C. M., Everall I. P. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. Brain Res Bull. 2001 Jul 15; 55(5):585–95. doi:10.1016 /S0361-9230(01)00527-5.

Dienel G. A. Astrocytic energetics during excitatory neurotransmission: what are contributions of glutamate oxidation and glycolysis? Neurochem Int. 2013 Oct; 63(4):244–58. Epub 2013 Jul 6. doi:10.1016/j. neuint.2013.06.015.

Dvorakova M., et al. The effect of polyphenolic extract from pine bark, pycnogenol on the level of glutathione in children suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Redox Rep. 2006; 11(4):163–72. doi:10.1179/135100006X116664.

Dvorakova M., et al. Urinary catecholamines in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): modulation by a polyphenolic extract from pine bark (pycnogenol). Nutr Neurosci. 2007 Jun–Aug;10(3–4):151–7. doi:10.1080/09513590701565443.

Ernst M., et al. Intravenous dextroamphetamine and brain glucose metabolism. Neuropsychopharmacology. 1997 Dec, 17(6):391–401. doi:10.1016/ S0893-133X(97)00088-2.

Fagundes A. O., et al. Chronic administration of methylphenidate activates mitochondrial respiratory chain in brain of young rats. Int J Dev Neurosci. 2007 Feb; 25(1):47–51. Epub 2006 Dec 22. doi:10.1016/j. ijdevneu.2006.11.001.

Gladden L. B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. J Physiol. 2004 Jul 1;558(1):5–30.

Hansson E., Ronnback L. Altered neuronal-glial signaling in glutamatergic transmission as a unifying mechanism in chronic pain and mental fatigue. Neurochem Res. 2004 May; 29(5):989–96.

Hirst W. D., et al. Cultured astrocytes express messenger RNA for multiple serotonin receptor subtypes, without functional coupling of 5-HT1 receptor subtypes to adenylyl cyclase. Brain Res Mol Brain Res. 1998 Oct 30; 61(1–2):90–9. doi:10.1016/S0169-328X(98)00206-X.

Jessen K. R. Glial cells. Int J Biochem Cell Biol. 2004 Oct;36(10):1861–7. doi:10.1016/j.biocel.2004.02.023.

Karayanidis F., et al. ERP differences in visual attention processing between attention-deficit hyperactivity disorder and control boys in the absence of performance differences. Psychophysiology. 2000 May; 37(3):319–33. doi:10.1111/1469-8986.3730319.

Kasischke K. A., et al. Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis. Science. 2004 Jul 2; 305(5608):99– 103. doi:10.1126/science.1096485.

Klorman R., et al. Methylphenidate speeds evaluation processes of attention deficit disorder adolescents during a continuous performance test. J Abnorm Child Psychol. 1991 Jun; 19(3):263–83.

Lepine R., Parrouillet P., Camos V. What makes working memory spans so predictive of high-level cognition? Psychon Bull Rev. 2005 Feb; 12(1):165–70. *Magistretti P. J., Pellerin L.* Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999 Jul 29; 354(1387):1155–63. doi:10.1098/rstb.1999.0471.

Miyazaki I., et al. Direct evidence for expression of dopamine receptors in astrocytes from basal ganglia. Brain Res. 2004 Dec 10; 1029(1):120–3. doi:10.1016/j.brainres.2004.09.014.

Moldrich R. X., et al. Astrocyte mGlu(2/3)-mediated cAMP potentiation is calcium sensitive: studies in murine neuronal and astrocyte cultures. Neuropharmacology. 2002 Aug;43(2):189–203. doi:10.1016/S0028-3908(02)00111-9.

Ostrow L. W., Sachs F. Mechanosensation and endothelin in astrocytes – hypothetical roles in CNS pathophysiology. Brain Res Brain Res Rev. 2005 Jun; 48(3):488–508. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.09.005.

Pellerin L. How astrocytes feed hungry neurons. Mol Neurobiol. 2005 Aug; 32(1):59–72. doi:10.1385/MN:32:1:059.

Pellerin L., Magistretti P. J. Ampakine CX546 bolsters energetic response of astrocytes: a novel target for cognitive-enhancing drugs acting as alpha-amino-3-hydroxy5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor modulators. J Neurochem. 2005 Feb; 92(3):668–77. doi:10.1111/j.1471–4159.2004.02905.x.

Perchet C., et al. Attention shifts and anticipatory mechanisms in hyperactive children: an ERP study using the Posner paradigm. Biol Psychiatry. 2001 Jul 1; 50(1):44–57. doi:10.1016 /S0006-3223(00)01119-7.

Potgieter S., Vervisch J., Lagae L. Event related potentials during attention tasks in VLBW children with and without attention deficit disorder. Clin Neurophysiol. 2003 Oct; 114(10): 1841–9. doi:10.1016/S1388-2457(03)00198-6.

Ronnback L., Hansson E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. J Neuroinflammation. 2004 Nov; 1(22).

Ross B. M., et al. Increased levels of ethane, a non-invasive marker of n-3 fatty acid oxidation, in breath of children with attention deficit hyperactivity disorder. Nutr Neurosci. 2003 Oct; 6(5):277–81. doi:10.1080/1028 4150310001612203.

Sagvolden T., et al. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. Behav Brain Sci. 2005 Jun;28(3):397–419. doi:10.1017/S0140525X05000075.

Sanchez-Abarca L. I., Tabernero A., Medina J. M. Oligodendrocytes use lactate as a source of energy and as a precursor of lipids. Glia. 2001 Dec; 36(3):321–9. doi:10.1002/glia.1119.

Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2000 Jan; 24(1):7–12. doi:10.1016/S0149-7634(99)00060-3.

Sergeant J. A., et al. The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. Neurosci Biobehav Rev. 2003 Nov; 27(7):583–92. doi:10.1016/j.neubiorev.2003.08.004.

Smithee J. A., et al. Methylphenidate does not modify the impact of response frequency or stimulus sequence on performance and event-related potentials of children with attention deficit hyperactivity disorder. J Ab-norm Child Psychol. 1998 Aug; 26(4):233–45.

Sonuga-Barke E. J. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. Neurosci Biobehav Rev. 2003 Nov; 27(7):593–604. doi:10.1016/j. neubiorev.2003.08.005.

Sunohara G. A., et al. Effect of methylphenidate on attention in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): ERP evidence. Neuropsychopharmacology. 1999;21:218–28. doi:10.1016/S0893-133X(99)00023-8.

Todd R. D., Botteron K. N. Is attention-deficit/hyperactivity disorder an energy deficiency syndrome? Biol Psychiatry. 2001 Aug 1; 50(3):151–8. doi:10.1016/S0006-3223(01)01173-8.

Volkow N. D., et al. Differences in regional brain metabolic responses between single and repeated doses of methylphenidate. Psychiatry Res. 1998 Jul 15; 83(1):29–36. doi:10.1016 /S0925-4927(98)00025-0.

West J., et al. Response inhibition, memory and attention in boys with attention-deficit/ hyperactivity disorder. Educational Psychology. 2002; 22:533–51.

Zametkin A., et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. N Engl J Med. 1990 Nov 15; 323(20):1361–6. doi:10.1056/NEJM199011153232001.

Синдром хронической усталости, миалгический энцефаломиелит и фибромиалгия

Aaron L. A., Buchwald D. Chronic diffuse musculoskeletal pain, fibromyalgia and co-morbid unexplained clinical conditions. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003 Aug;17(4):563–74. doi:10.1016/S1521-6942(03)00033-0. *Baraniuk J. N., et al.* A chronic fatigue syndrome – related proteome in human cerebrospinal fluid. BMC Neurol. 2005 Dec; 5:22. doi:10.1186/1471-2377-5-22.

Barnes P. R., et al. Skeletal muscle bioenergetics in the chronic fatigue syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993 Jun; 56(6):679–83. doi:10.1136/jnnp.56.6.679.

Bengtsson A., Henriksson K. G. The muscle in fibromyalgia – a review of Swedish studies. J Rheumatol Suppl. 1989 Nov; 19:144–9.

Brenu E. W., et al. Immunological abnormalities as potential biomarkers in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. J Transl Med. 2011 May 28; 9:81. doi:10.1186/1479-5876-9-81.

Brown M. M., Jason L. A. Functioning in individuals with chronic fatigue syndrome: increased impairment with co-occurring multiple chemical sensitivity and fibromyalgia. Dyn Med. 2007 Jul 30;6:9. doi:10.1186/1476-5918-6-9.

Buchwald D., Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. Arch Intern Med. 1994 Sep 26; 154(18):2049–53. doi:10.1001/archinte.1994.00420180053007. *Castro-Marrero J., et al.* Could mitochondrial dysfunction be a differentiating marker between chronic fatigue syndrome and fibromyalgia? Antioxid Redox Signal. 2013 Nov 20;19(15):1855–60. Epub Apr 22. doi:10.1089/ ars.2013.5346.

Cordero M. D., et al. Coenzyme Q(10): a novel therapeutic approach for fibromyalgia? case series with 5 patients. Mitochondrion. 2011 Jul; 11(4):623–5. doi:10.1016/j.mito.2011.03.122.

Cordero M. D., et al. Coenzyme Q10 in salivary cells correlate with blood cells in fibromyalgia: improvement in clinical and biochemical parameter after oral treatment. Clin Biochem. 2012 Apr; 45(6):509–11. doi:10.1016/j. clinbiochem.2012.02.001.

Cordero M. D., et al. Can coenzyme Q10 improve clinical and molecular parameter in fibromyalgia? Antioxid Redox Signal. 2013 Oct 20; 19(12):1356–61. Epub 2013 Mar 4. doi:10.1089/ars.2013.5260.

Cordero M. D., et al. Is inflammation a mitochondrial dysfunction-dependent event in fibromyalgia? Antioxid Redox Signal. 2013 Mar 1;18(7):800–7. doi:10.1089/ars.2012.4892.

Devanur L. D., Kerr J. R. Chronic fatigue syndrome. J Clin Virol. 2006 Nov; 37(3):139–50. doi:10.1016/j.jcv.2006.08.013.

Exley C., et al. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. Med Hypotheses. 2009 Feb; 72(2):135–9. doi:10.1016/j.mehy.2008.09.040.

Jammes Y., et al. Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. J Intern Med. 2005 Mar; 257(3): 299–310. doi:10.1111/j.1365–2796.2005.01452.x.

Kennedy G., et al. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. Free Radic Biol Med. 2005 Sep 1; 39(5):584–9. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.020. *Lanea R. J., et al.* Heterogeneity in chronic fatigue syndrome: evidence from magnetic resonance spectroscopy of muscle. Neuromuscul Disord. 1998 May; 8(3–4):204–9. doi:10.1016/S0960 -8966(98)00021-2.

Maes M. Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms. Curr Opin Psychiatry. 2009 Jan; 22(1):75–83

Manuel-y-Keenoy B., et al. Antioxidant status and lipoprotein peroxidation in chronic fatigue syndrome. Life Sci. 2001 Mar 16; 68(17):2037–49. doi:10.1016/S0024-3205(01)01001-3.

Meeus M., et al. The role of mitochondrial dysfunctions due to oxidative and nitrosative stress in the chronic pain or chronic fatigue syndromes and fibromyalgia patients: peripheral and central mechanisms as therapeutic targets? Expert Opin Ther Targets. 2013 Sep; 17(9): 1081–9. Epub Jul 9. doi:10.1517/14728222.2013.818657.

Miyamae T., et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. Redox Rep. 2013; 18(1):12–9. doi:10.1 179/1351000212Y.0000000036.

Myhill S. CFS – The central cause: mitochondrial failure [Internet]. Doctor Myhill.co.uk. [Cited 2017 June 29]. Available from: http://drmyhill. co.uk/wiki/CFS_-_The_Central_Cause: _Mitochondrial_Failure.

Myhill S., Booth N. E., McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. Int J Clin Exp Med. 2009; 2(1):1–16.

Nancy A. L., Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies – the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. Autoimmun Rev. 2008 Oct; 8(1):52–5. doi:10.1016/j. autrev.2008.07.026.

Ortega-Hernandez O. D., Shoenfeld Y. Infection, vaccination, and autoantibodies in chronic fatigue syndrome, cause or coincidence?

Ann NY Acad Sci. 2009 Sep; 1173:600–9. doi:10.1111/j.1749–6632.2009.04799.x.

Ozgocmen S., et al. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. Rheumatol Int. 2006 May; 26(7):585–97. doi:10.1007 /s00296-005-0078-z.

Villanova M., et al. Mitochondrial myopathy mimicking fibromyalgia syndrome. Muscle Nerve. 1999 Feb; 22(2):289–91. doi:10.1002/(SICI)1097-4598(199902)22:2<289::AID-MUS26>3.0.CO;2-O.

Zhang C., et al. Unusual pattern of mitochondrial DNA deletions in skeletal muscle of an adult human with chronic fatigue syndrome. Hum Mol Genet. 1995;4:751–4. doi:10.1093/hmg /4.4.751.

Диабет II типа

Alikhani Z., et al. Advanced glycation end products enhance expression of pro-apoptotic genes and stimulate fibroblast apoptosis through cytoplasmic and mitochondrial pathways. J Biol Chem. 2005 Apr 1; 280(13):12087–95. doi:10.1074/jbc.M406313200.

Allister E. M., et al. UCP2 regulates the glucagon response to fasting and starvation. Diabetes. 2013 May; 62(5):1623–33. Epub 2013 Feb 22. doi:10.2337/db12-0981.

Bach D., et al. Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism. A novel regulatory mechanism altered in obesity. J Biol Chem. 2003 May 9; 278(19):17190–7. doi:10.1074/jbc. M212754200.

Barbosa M. R., et al. Hydrogen peroxide production regulates the mitochondrial function in insulin resistant muscle cells: effect of catalase overexpression. Biochim Biophys Acta. 2013 Oct; 1832(10):1591–604. Epub 2013 May 2. doi:10.1016/j.bbadis.2013.04.029.

Befroy D. E., et al. Impaired mitochondrial substrate oxidation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. Diabetes. 2007 May; 56(5):1376–81. Epub 2007 Feb 7. doi:10.2337/db06-0783.

Feng B., Ruiz M. A., Chakrabarti S. Oxidative-stress-induced epigenetic changes in chronic diabetic complications. Can J Physiol Pharmacol. 2013 Mar; 91(3):213–20. doi:10.1139/cjpp-2012-0251.

Fiorentino T. V., et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. Curr Pharm Des. 2013;19(32):5695–703. Epub 2013 Feb 20. doi:10.2174/138161281 1319320005.

Frohnert B. I., Bernlohr D. A. Protein carbonylation, mitochondrial dysfunction, and insulin resistance. Adv Nutr. 2013 Mar 1; 4(2):157–63. doi:10.3945/an.112.003319.

Goodpaster B. H. Mitochondrial deficiency is associated with insulin resistance. Diabetes. 2013 Apr; 62(4):1032–5. doi:10.2337/db12-1612.

Graier W. F., Malli R., Kostner G. M. Mitochondrial protein phosphorylation: instigator or target of lipotoxicity? Trends Endocrinol Metab. 2009 May; 20(4):186–93. doi:10.1016/j.tem.2009.01.004.

Hamilton J. A., Kamp F. How are free fatty acids transported in membranes? Is it by proteins or by free diffusion through the lipids? Diabetes. 1999 Dec;48(12):2255–69. doi:10.2337/diabetes.48.12.2255.

Hesselink M. K., Schrauwen-Hinderling V, Schrauwen P. Skeletal muscle mitochondria as a target to prevent or treat type 2 diabetes mellitus. Nat Rev

Endocrinol. 2016 Nov; 12(11):633–45. Epub 2016 Jul 22. doi:10.1038/nrendo.2016.104.

Hipkiss A. R. Aging, proteotoxicity, mitochondria, glycation, NAD and carnosine: possible inter-relationships and resolution of the oxygen paradox. Front Aging Neurosci. 2010 Mar 18;2:10. doi:10.3389/fnagi.2010.00010. *Hipkiss A. R.* Mitochondrial dysfunction, proteotoxicity, and aging: causes or effects, and the possible impact of NAD+-controlled protein glycation. Adv Clin Chem. 2010;50:123–50.

Ho J. K., Duclos R. I. Jr, Hamilton J. A. Interactions of acyl carnitines with model membranes: a (13) C-NMR study. J Lipid Res. 2002 Sep; 43(9):1429–39. doi:10.1194/jlr.M200137-JLR200.

Kelley D. E., Mandarino L. J. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. Diabetes. 2000 May; 49(5):677–83. doi:10.2337/diabetes.49.5.677.

Kelley D. E., Simoneau J. A. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest. 1994 Dec; 94(6):2349–56. doi:10.1172/JCI117600.

Kil I. S., et al. Glycation-induced inactivation of NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase: implications for diabetes and aging. Free Radic Biol Med. 2004 Dec 1; 37(11):1765–78.

Li J. M., Shah A. M. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004 Nov; 287(5):R1014–R1030. doi:10.1152/ajp-regu.00124.2004.

Lin J., et al. Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. Nature. 2002 Aug 15; 418(6899):797–801. doi:10.1038/nature00904.

Lindroos M. M., et al. m.3243A>G mutation in mitochondrial DNA leads to decreased insulin sensitivity in skeletal muscle and to progressive {betacell dysfunction. Diabetes. 2009 Mar; 58(3):543–9. doi:10.2337/db08-0981. *Linnane A. W., Kovalenko S., Gingold E. B.* The universality of bioenergetic disease. Age-associated cellular bioenergetic degradation and amelioration therapy. Ann NY Acad Sci. 1998 Nov 20;854:202–13. doi:10.1111/j.1749–6632.1998.tb09903.x.

Maasen J. A. Mitochondria, body fat and type 2 diabetes: what is the connection? Minerva Med. 2008 Jun; 99(3):241–51.

Maassen J. A., et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. Diabetes. 2004 Feb; 53 Suppl 1:S103–S109, doi:0.2337/diabetes.53.2007.S103.

Maassen J. A., et al. Mitochondrial diabetes and its lessons for common type 2 diabetes. Biochem Soc Trans. 2006; 34:819–23.

Morino K., et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. J Clin Invest. 2005 Dec 1; 115(12):3587–93. doi:10.1172/JCI25151. *Patti M. E., et al.* Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 8; 100(14):8466–71. Epub 2003 Jun 27. doi:10.1073/pnas.1032913100.

Petersen K. F., et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. Science. 2003 May 16; 300(5622):1140–2. doi:10.1126/science.1082889.

Ritov V. B., et al. Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. Diabetes. 2005 Jan; 54(1):8–14. doi:10.2337/diabetes.54.1.8.

Rocha M., et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in insulin resistance. Curr Pharm Des. 2013; 19(32):5730–41. Epub Feb 20 2013.

Rocha M., et al. Perspectives and potential applications of mitochondria-targeted antioxidants in cardiometabolic diseases and type 2 diabetes. Med Res Rev. 2014 Jan; 34(1):160–89. Epub 2013 May 3. doi:10.1002/med.21285. *Rovira-Llopis S., et al.* Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: pathophysiological implications. Redox Biology. 2017 Apr; 11:637–45. doi:10.1016/j.redox.2017.01.013.

Ryu M. J. et al. Crif1 deficiency reduces adipose OXPHOS capacity and triggers inflammation and insulin resistance in mice. PLoS Genet. 2013 Mar; 9(3):e1003356. Epub 2013 Mar 14. doi:10.1371/journal.pgen.1003356. *Schrauwen P., et al.* Uncoupling protein 3 content is decreased in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2001 Dec 1; 50(12):2870– 3. doi:10.2337/diabetes.50.12.2870.

Schrauwen P., Hesselink M. K. Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in type 2 diabetes. Diabetes. 2004 Jun; 53(6):1412–7. doi:10.2337/diabetes.53.6.1412.

Short K. R., et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Apr 12; 102(15):5618–23. doi:10.1073/pnas.0501559102.

Suwa M., et al. Metformin increases the PGC-1alpha protein and oxidative enzyme activities possibly via AMPK phosphorylation in skeletal muscle in vivo. J Appl Physiol (1985). 2006 Dec; 101(6):1685–92. doi:10.1152/japplphysiol.00255.2006.

Takahashi Y., et al. Hepatic failure and enhanced oxidative stress in mitochondrial diabetes. Endocr J. 2008 Jul; 55(3):509–14. doi:10.1507/endocrj.K07E-091.

UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of

complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998 Sep 12; 352(9131):837–53. doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6.

Vanhorebeek I., et al. Tissue-specific glucose toxicity induces mitochondrial damage in a burn injury model of critical illness. Crit Care Med. 2009 Apr; 37(4):1355–64. doi:10.1097/CCM.0b013e31819cec17.

Vidal-Puig A. J., et al. Energy metabolism in uncoupling protein 3 gene knockout mice. J Biol Chem. 2000 May 26; 275(21):16258–66. doi:10.1074/ jbc.M910179199.

Wang X. et al. Protective effect of oleanolic acid against beta cell dysfunction and mitochondrial apoptosis: crucial role of ERK-NRF2 signaling pathway. J Biol Regul Homeost Agents. 2013 Jan–Mar; 27(1):55–67.

Weksler-Zangen S., et al. Dietary copper supplementation restores α-cell function of Cohen diabetic rats: a link between mitochondrial function and glucose stimulated insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2013 May 15; 304(10):E1023–E1034. Epub 2013 Mar 19. doi:10.1152/ ajpendo.00036.2013.

Winder W. W., Hardie D. G. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. Am J Physiol. 1999 Jul; 277(1 Pt 1):E1–E10.

Yan W., et al. Impaired mitochondrial biogenesis due to dysfunctional adiponectin AMPKPGC-1α signaling contributing to increased vulnerability in diabetic heart. Basic Res Cardiol. 2013 May;108(3):329. Epub 2013 Mar 5. doi:10.1007/s00395-013-0329-1.

Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. Front Med. 2013 Mar; 7(1):14–24. Epub 2013 Mar 9. doi:10.1007/s11684-013-0262-6.

Индуцированные приемом лекарств повреждения митохондрий и соответствующие болезни

Abdoli N., et al. Mechanisms of the statins' cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes. J Biochem Mol Toxicol. 2013 Jun; 27(6):287–94. Epub 2013 Apr 23. doi:10.1002/jbt.21485.

Anedda A., Rial E., González-Barroso M. M. Metformin induces oxidative stress in white adipocytes and raises uncoupling protein 2 levels. J Endocrinol. 2008 Oct; 199(1):33–40. Epub 2008 Aug 7. doi:10.1677/ JOE-08-0278.

Balijepalli S., Boyd M. R., Ravindranath V. Inhibition of mitochondrial complex I by haloperidol: the role of thiol oxidation. Neuropharmacology. 1999 Apr; 38(4):567–77. doi:10.1016/S0028-3908(98)00215-9.

Balijepalli S., et al. Protein thiol oxidation by haloperidol results in inhibition of mitochondrial complex I in brain regions: comparison with atypical antipsychotics. Neurochem Int. 2001, 38, 425–35. doi:10.1016/ S0197-0186(00)00108-X.

Beavis A. D. On the inhibition of the mitochondrial inner membrane anion uniporter by cationic amphiphiles and other drugs. J Biol Chem. 1989 Jan 25; 264:1508–15.

Belenky P., Camacho D., Collins J. J. Fungicidal drugs induce a common oxidative-damage cellular death pathway. Cell Rep. 2013 Feb 21; 3(2):350– 8. Epub 2013 Feb 14. doi:10.1016 /j.celrep.2012.12.021.

Berson A., et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. Gastroenterology. 1998 Apr; 114(4):764–74. doi:10.1016 /S0016-5085(98)70590-6.

Brinkman K., et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet. 1999 Sep 25; 354(9184):1112–5. doi:10.1016/S0140-6736(99)06102-4.

Brinkman K., Kakuda T. N. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: a looming obstacle for long-term antiretroviral therapy? Curr Opin Infect Dis. 2000 Feb; 13(1):5–11.

Brown S. J., Desmond P. V. Hepatotoxicity of antimicrobial agents. Sem Liver Dis. 2002; 22(2): 157–67. doi:10.1055/s-2002-30103.

Carvalho F. S., et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. Med Res Rev. 2014 Jan; 34(1):106–35. Epub 2013 Mar 11. doi:10.1002 /med.21280.

Chan K., et al. Drug induced mitochondrial toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2005 Dec; 1(4):655–69. doi:10.1517/17425255.1.4.655.

Chen Y., et al. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer’s amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Mar 10; 106(10):3907–12. doi:10.1073/pnas.0807991106.

Chitturi S. M. D, George J. P. D. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal antiinflam matory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid lowering agents, psychotropic drugs. Semin Liver Dis. 2002; 22(2):169–83. doi:10.1055/s-2002-30102.

Chrysant S. G. New onset diabetes mellitus induced by statins: current evidence. Postgrad Med. 2017 May; 129(4):430–5. Epub 2017 Feb 24. do i:10.1080/00325481.2017.1292107.

Cullen J. M. Mechanistic classification of liver injury. Toxicol Pathol. 2005; 33(1):6–8. doi:10.1080 /01926230590522428.

Dong H., et al. Involvement of human cytochrome P450 2D6 in the bioactivation of acetaminophen. Drug Metab. Dispos. 2000 Dec; 28(12):1397–400. *Dykens J. A., Will Y.* The significance of mitochondrial toxicity testing in drug development. Drug Discov Today. 2007 Sep; 12(17–18):777–85. doi:10.1016/j.drudis.2007.07.013.

Ezoulin M. J., et al. Differential effect of PMS777, a new type of acetylcholinesterase inhibitor, and galanthamine on oxidative injury induced in human neuroblastoma SK-N-SH cells. Neurosci Lett. 2005 Dec 2; 389(2):61–5. doi:10.1016/j.neulet.2005.07.026.

Fromenty B., Pessayre D. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. J Hepatol. 1997; 26 Suppl 2:43–53. doi:10.1016 /S0168-8278(97)80496-5.

Gambelli S., et al. Mitochondrial alterations in muscle biopsies of patients on statin therapy. J. Submicrosc Cytol Pathol. 2004; 36(1):85–9.

Gvozdjakova A., et al. Coenzyme Q10 supplementation reduces corticosteroids dosage in patients with bronchial asthma. Biofactors. 2005; 25(1–4):235–40. doi:10.1002/biof.5520250129.

Han D., et al. Regulation of drug-induced liver injury by signal transduction pathways: critical role of mitochondria. Trends Pharmacol Sci. 2013 Apr; 34(4):243–53. Epub 2013 Feb 27. doi:10.1016/j.tips.2013.01.009.

Jaeschke H., Bajt M. L. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. Toxicol Sci. 2006 Jan; 89(1):31–41. doi:10.1093/toxsci/kfi336.

Kalghatgi S., et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in mammalian cells. Sci Transl Med. 2013 Jul 3; 5(192):192ra85. doi:10.1126 /scitranslmed.3006055.

Lambert P., et al. Chronic lithium treatment decreases neuronal activity in the nucleus accumbens and cingulate cortex of the rat. Neuropsychopharmacology. 1999; 21:229–37. doi:10.1016/S0893-133X(98)00117-1.

Lee W. M. Acetaminophen and the US acute liver failure study group: lowering the risks of hepatic failure. Hepatology. 2004 Jul; 40(1):6–9. doi:10.1002/hep.20293.

Levy H. B., Kohlhaas H. K. Considerations for supplementing with coenzyme Q10 during statin therapy. Ann Pharmacother. 2006 Feb; 40(2):290– 4. doi:10.1345/aph.1G409.

Mansouri A., et al. Tacrine inhibits topoisomerases and DNA synthesis to cause mitochondrial DNA depletion and apoptosis in mouse liver. Hepatology. 2003 Sep; 38(3):715–25. doi:10.1053/jhep.2003.50353.

Masubuchi Y., Suda C., Horie T. Involvement of mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced liver injury in mice. J Hepatol. 2005 Jan; 42(1):110–6. doi:10.1016 /j.jhep.2004.09.015.

Maurer I., Moller H. J. Inhibition of complex I by neuroleptics in normal human brain cortex parallels the extrapyramidal toxicity of neuroleptics. Mol Cell Biochem. 1997 Sep; 174(1–2):255–9.

Mikus C. R., et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. J Am Coll Cardiol. 2013 Aug 20; 62(8):709–14. Epub 2013 Apr 10. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.074.

Modica-Napolitano J. S., et al. Differential effects of typical and atypical neuroleptics on mitochondrial function in vitro. Arch Pharm Res. 2003 Nov; 26(11):951–9.

Mohamed T. M., Ghaffar H. M., El Husseiny R. M. Effects of tramadol, clonazepam, and their combination on brain mitochondrial complexes. Toxicol Ind Health. 2015 Dec; 31(12): 1325–33. Epub 2013 Jul 10. doi:10.1177/0748233713491814.

Musavi S., Kakkar P. Diazepam induced early oxidative changes at the subcellular level in rat brain. Mol Cell Biochem. 1998 Jan; 178(1–2):41–6.

Neustadt J., Pieczenik S. R. Medication-induced mitochondrial damage and disease. Mol Nutr Food Res. 2008 Jul; 52(7):780–8. doi:10.1002/mnfr.200700075.

Olsen E. A., Brambrink A. M. Anesthetic neurotoxicity in the newborn and infant. Curr Opin Anaesthesiol. 2013 Oct; 26(5):535–42. Epub 2013 Aug 29. doi:10.1097/01.aco.0000433061.59939.b7.

Reid A. B., et al. Mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity: role of oxidative stress and mitochondrial permeability transition in freshly isolated mouse hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther. 2005 Feb; 312(2):509–16. doi:10.1124/jpet.104.075945.

Roberton A. M., Ferguson L. R., Cooper G. J. Biochemical evidence that high concentrations of the antidepressant amoxapine may cause inhibition of mitochondrial electron transport. Toxicol Appl Pharmacol. 1988 Mar 30; 93(1):118–26. doi:10.1016/0041-008X(88)90031-2.

Shah N. L., Gordon F. D. N-acetylcysteine for acetaminophen overdose: when enough is enough. Hepatology. 2007 Sep; 46(3):939–41.

Sirvent P., et al. Simvastatin induces impairment in skeletal muscle while heart is protected. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Dec 23; 338(3):1426–34. doi:10.1016/j.bbrc.2005.10.108.

Sirvent P., et al. Simvastatin triggers mitochondria-induced Ca2+ signaling alteration in skeletal muscle. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Apr 15;329(3):1067–75. doi:10.1016/j.bbrc.2005.02.070.

Souza M. E., et al. Effect of fluoxetine on rat liver mitochondria. Biochem Pharmacol. 1994 Aug 3; 48(3):535–41. doi:10.1016/0006-2952(94)90283-6.

Vaughan R. A., et al. Ubiquinol rescues simvastatin-suppression of mitochondrial content, function and metabolism: implications for statin-induced rhabdomyolysis. Eur J Pharmacol. 2013 Jul 5; 711(1–3):1–9. Epub 2013 Apr 24. doi:10.1016/j.ejphar.2013.04.009.

Velho J. A., et al. Statins induce calcium-dependent mitochondrial permeability transition. Toxicology. 2006 Feb; 219(1–3):124–32.

Wang M. Y., Sadun A. A. Drug-related mitochondrial optic neuropathies. J Neuroophthalmol. 2013 Jun;33(2):172–8. doi:10.1097/ WNO.0b013e3182901969.

Westwood F. R., et al. Statin-induced muscle necrosis in the rat: distribution, development, and fibre selectivity. Toxicol Pathol. 2005; 33(2):246–57. doi:10.1080/01926230590908213.

Xia Z., et al. Changes in the generation of reactive oxygen species and in mitochondrial membrane potential during apoptosis induced by the antidepressants imipramine, clomipramine, and citalopram and the effects on these changes by Bcl-2 and BclX(L). Biochem Pharmacol. 1999 May 15; 57(10):1199–208.

Xue S. Y., et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors induce a mitophagy-associated endothelial cytotoxicity that is reversed by coenzyme Q10 cotreatment. Toxicol Sci. 2013 Aug;134(2):323–34. Epub 2013 May 2. doi:10.1093/toxsci/kft105.

Yousif W. Microscopic studies on the effect of alprazolam (Xanax) on the liver of mice. Pak J Biol Sci. 2002; 5(11):1220–5. doi:10.3923/ pjbs.2002.1220.1225.

Zhao C., Shichi H. Prevention of acetaminophen-induced cataract by a combination of diallyl disulfide and N-acetylcysteine. J Ocul Pharmacol Ther. 1998 Aug; 14(4):345–55. doi:10.1089 /jop.1998.14.345.

Митохондриальный синдром

Bainbridge, L. Understanding and coping with mitochondrial disease. Hamilton, ON: Hamilton Health Sciences; 2010.

Bertini E., D'Amico A. Mitochondrial encephalomyopathies and related syndromes [review]. Endocr Dev. 2009; 14:38–52.

Debray F. G., Lambert M., Mitchell G. A. Disorders of mitochondrial function. Curr Opin Pediatr. 2008 Aug; 20(4):471–82. doi:10.1097/ MOP.0b013e328306ebb6.

DiMauro S., Schon E. A. Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med. 2003 Jun; 348(26):2656–68. doi:10.1056/NEJMra022567.

DiMauro S., et al. Diseases of oxidative phosphorylation due to mtDNA mutations. Semin Neurol. 2001 Sep; 21(3):251–60. doi:10.1055/s-2001-17942. *Finsterer J.* Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. Pediatr Neurol. 2008 Oct; 39(4):223–35. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.013.

Folkers K., Simonsen R. Two successful double-blind trials with coenzyme Q10 (vitamin Q10) on muscular dystrophies and neurogenic atrophies. Biochim Biophys Acta. 1995 May 24; 1271(1):281–6.

Goldstein A. C., Bhatia P., Vento J. M. Mitochondrial disease in childhood: nuclear encoded. Neuro-therapeutics. 2013 Apr; 10(2):212–26. Epub Mar 21 2013. doi:10.1007/s13311-013-0185-6.

Kisler J. E., Whittaker R. G., McFarland R. Mitochondrial diseases in childhood: a clinical approach to investigation and management. Dev Med Child Neurol. 2010 May; 52(5):422–33. doi:10.1111/j.1469–8749.2009.03605.x.

Koenig M. K. Presentation and diagnosis of mitochondrial disorders in children. Pediatr Neurol. 2008 May; 38(5):305–13. doi:10.1016/j.pediatr-neurol.2007.12.001.

Li H., et al. Comparative bioenergetic study of neuronal and muscle mitochondria during aging. Free Radic Biol Med. 2013 Oct; 63:30–40. Epub Apr 30 2013. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.030.

Lodi R., et al. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. Ann Neurol. 2001 May 1; 49(5):590–6. doi:10.1002/ana.1001.

McFarland R., Taylor R. W, Turnbull D. M. A neurological perspective on mitochondrial disease. Lancet Neurol. 2010 Aug; 9(8):829–840. doi:10.1016/S1474-4422(10)70116-2.

Siciliano G., et al. Functional diagnostics in mitochondrial diseases. Biosci Rep. 2007 Jun; 27(1–3):53–67. doi:10.1007/s10540-007-9037-0.

Sproule D. M., Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. Ann NY Acad Sci. 2008 Oct; 1142:133–58. doi:10.1196/annals.1444.011.

Tarnopolsky M. A, Raha S. Mitochondrial myopathies: diagnosis, exercise intolerance, and treatment options. Med Sci Sports Exerc. 2005 Dec; 37(12):2086–93.

Taylor R. W., Turnbull D. M. Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genet. 2005 May; 6(5):389–402. doi:10.1038/nrg1606.

Thorburn D. R. Mitochondrial disorders: prevalence, myths and advances. J Inherit Metab Dis. 2004; 27(3):349–62. doi:10.1023/ B: BOLI.0000031098.41409.55.

Tuppen H. A., et al. Mitochondrial DNA mutations and human disease. Biochim Biophys Acta. 2010 Feb; 1797(2):113–28. doi:10.1016/j.bba-bio.2009.09.005.

Uitto J., Bernstein E. F. Molecular mechanisms of cutaneous aging: connective tissue alterations in the dermis. J Investig Dermatol Symp Proc. 1998 Aug; 3(1):41–4.

Waller J. M., Maibach H. I. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and

structure. Skin Res Technol. 2006 Aug; 12(3):145–54. doi:10.1111/j.0909752X.2006.00146.x.

Возрастная тугоухость

Bai U., et al. Mitochondrial DNA deletions associated with aging and possibly presbycusis: a human archival temporal bone study. Am J Otol. 1997 Jul;18(4):449–53.

Chen F. Q., et al. Mitochondrial peroxiredoxin 3 regulates sensory cell survival in the cochlea. PLoS One. 2013 Apr 23; 8(4):e61999. doi:10.1371/journal.pone.0061999.

Dahl H. H., et al. Etiology and audiological outcomes at 3 years for 364 children in Australia. PLoS One. 2013;8(3):e59624. Epub 2013 Mar 28. doi:10.1371/journal.pone.0059624.

Ding Y., et al. The role of mitochondrial DNA mutations in hearing loss. Biochem Genet. 2013 Aug;51(7–8):588–602. Epub Apr 21 2013. doi:10.1007/s10528-013-9589-6.

Granville D. J., Gottlieb R. A. Mitochondria: Regulators of cell death and survival. Scientific World Journal. 2002 Jun 11; 2:1569–78. doi:10.1100/tsw.2002.809.

Han C., Someya S. Maintaining good hearing: calorie restriction, Sirt3, and glutathione. Exp Gerontol. 2013 Oct 1; 48(10):1091–5. Epub 2013 Feb 20. doi:10.1016/j.exger.2013.02.014. Johnsson LG, Hawkins JE Jr. Vascular changes in the human inner ear associated with aging. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1972 Jun; 81(3):364–76. doi:10.1177/000348947208100307.

Komlosi K., et al. Non-syndromic hearing impairment in a Hungarian family with the m.7510T>C mutation of mitochondrial tRNA(Ser(UCN)) and review of published cases. JIMD Rep. 2013; 9:105–11. Epub 2012 Nov 2. doi:10.1007/8904_2012_187.

Lin F. R., et al. Hearing loss and cognitive decline in older adults. JAMA Intern Med. 2013; 173(4):293–9. doi:10.1001/jamainternmed.2013.1868. *Luo L. F., Hou C. C., Yang W. X.* Nuclear factors: roles related to mitochondrial deafness. Gene. 2013 May 15;520(2):79–89. Epub 2013 Mar 17. doi:10.1016/j.gene.2013.03.041.

Miller J. M., Marks N. J., Goodwin P. C. Laser Doppler measurements of cochlear blood flow. Hearing Res. 1983 Sep;11(3):385–94.

Seidman M. D. Effects of dietary restriction and antioxidants on presbycusis. Laryngoscope. 2000 May;110(5 pt 1):727–38. doi:10.1097/00005537-200005000-00003.

Seidman M. D., et al. Age related differences in cochlear microcirculation and auditory brain stem responses. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1996 Nov; 122(11):1221–6. doi:10.1001 /archotol.1996.01890230067013. *Seidman M.*

D., et al. Mitochondrial DNA deletions associated with aging and presbycusis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 Oct; 123(10):1039–45.

Seidman M. D., et al. Biologic activity of mitochondrial metabolites on aging and age-related hearing loss. Am J Otol. 2000 Mar; 21(2):161–7.

Seidman M. D., Moneysmith M. Save your hearing now. New York: Warner Books; 2006.

Semsei I., Rao G., Richardson A. Changes in the expression of superoxide dismutase and catalase as a function of age and dietary restriction. Biochem Biophys Res Commun. 1989 Oct 31; 164(2):620–5. doi:10.1016/0006-291X(89)91505-2.

Wallace D. C. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? Science. 1992 May 1; 256(5057):628–32. doi:10.1126/science.1533953.

Yamasoba T., et al. Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways. Hear Res. 2013 Sep;303:30–8. Epub 2013 Feb 16. doi:10.1016/j.heares.2013.01.021.

Yelverton J. C., et al. The clinical and audiologic features of hearing loss due to mitochondrial mutations. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Jun; 148(6):1017–22. Epub 2013 Mar 22. doi:10.1177/0194599813482705.

Митохондрии, старение кожи и морщины

Balin A. K., Pratt L. A. Physiological consequences of human skin aging. Cutis. 1989 May; 43(5):431–6.

Blatt T., et al. Stimulation of skin’s energy metabolism provides multiple benefits for mature human skin. Biofactors. 2005; 25(1–4):179–85. doi:10.1002/biof.5520250121.

Greco M., et al. Marked aging-related decline in efifciency of oxidative phosphorylation in human skin fibroblasts. FASEB J. 2003 Sep;17(12):1706–8. doi:10.1096/fj.02-1009fje.

Kagan J., Srivastava S. Mitochondria as a target for early detection and diagnosis of cancer. Crit Rev Clin Lab Sci. 2008; 42(5–6):453–72. doi:10.1080/10408360500295477.

Kleszczynski K., Fischer T. W. Melatonin and human skin aging. Dermatoendocrinol. 2012 Jul 1; 4(3):245–52. doi:10.4161/derm.22344.

Kurban R. S., Bhawan J. Histologic changes in skin associated with aging. J Dermatol Surg Oncol. 1990 Oct; 16(10):908–14.

Navarro A., Boveris A. The mitochondrial energy transduction system and the aging process. Am J Physiol Cell Physiol. 2007 Feb; 292(2):C670–C686. Epub 2006 Oct 4. doi:10.1152 /ajpcell.00213.2006.

Passi S., et al. Lipophilic antioxidants in human sebum and aging. Free Radic Res. 2002 Apr; 36(4):471–7.

Passi S., et al. The combined use of oral and topical lipophilic antioxidants increases their levels both in sebum and stratum corneum. Biofactors. 2003; 18(1–4):289–97. doi:10.1002 /biof.5520180233.

Rusciani L., et al. Low plasma coenzyme Q10 levels as an independent prognostic factor for melanoma progression. J Am Acad Dermatol. 2006 Feb; 54(2):234–41. doi:10.1016 /j.jaad.2005.08.031.

Treiber N., et al. The role of manganese superoxide dismutase in skin aging. Dermatoendocrinol. 2012 Jul 1; 4(3):232–5. doi:10.4161/derm.21819. *Uitto J., Bernstein E. F.* Molecular mechanisms of cutaneous aging: connective tissue alterations in the dermis. J Investig Dermatol Symp Proc. 1998 Aug;3(1):41–4.

Waller J. M., Maibach H. I. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure. Skin Res Technol. 2006 Aug; 12(3):145–54. doi:10.1111/j.0909-752X.2006.00146.x.

Митохондрии и бесплодие

Al Rawi S., et al. Postfertilization autophagy of sperm organelles prevents paternal mitochondrial DNA transmission. Science. 2011 Nov 25; 334(6059):1144–7. Epub 2011 Oct 27. doi:10.1126/science.1211878.

Baylis F. The ethics of creating children with three genetic parents. Reprod Biomed Online. 2013 Jun; 26(6):531–4. Epub 2013 Mar 26. doi:10.1016/j. rbmo.2013.03.006.

Chappel S. The role of mitochondria from mature oocyte to viable blastocyst. Obstet Gynecol Int. 2013:1–10. Epub 2013 May 16. doi:10.1155/2013/183024.

Colagar A. H., et al. T4216C mutation in NADH dehydrogenase I gene is associated with recurrent pregnancy loss. Mitochondrial DNA. 2013 Oct; 24(5):610–2. Epub 2013 Mar 6. doi:10.3109/19401736.2013.772150. *Cotterill M., et al.* The activity and copy number of mitochondrial DNA in ovine oocytes throughout oogenesis in vivo and during oocyte maturation in vitro. Mol Hum Reprod. 2013 Jul; 19(7):444–50. Epub 2013 Mar 5. doi:10.1093/molehr/gat013.

Eichenlaub-Ritter U. Oocyte aging and its cellular basis. Int J Dev Biol. 2012; 56(10–12):841–52. doi:10.1387/ijdb.120141ue.

Grindler N. M., Moley K. H. Maternal obesity, infertility and mitochondrial dysfunction: potential mechanisms emerging from mouse model systems. Mol Hum Reprod. 2013 Aug; 19(8): 486–94. Epub 2013 Apr 23. doi:10.1093/molehr/gat026.

Kang E., et al. Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations. Nature. 2016 Dec 8;540(7632):270–5. doi:10.1038/nature20592.

Latorre-Pellicer A., et al. Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing. Nature. 2016 Jul 28; 535(7613):561–5. Epub 2016 Jul 6. doi:10.1038/nature 18618.

Pang W., et al. Low expression of Mfn2 is associated with mitochondrial damage and apoptosis in the placental villi of early unexplained miscarriage. Placenta. 2013 Jul; 34(7):613–8. Epub 2013 Apr 17. doi:10.1016/j. placenta.2013.03.013.

Sato M., Sato K. Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in C. elegans embryos. Science. 2011 Nov 25; 334(6059):1141–4. doi:10.1126/science.1210333.

Tillett T. Potential mechanism for PM10 effects on birth outcomes: in utero exposure linked to mitochondrial DNA damage. Environ Health Perspect. 2012 Sep; 120(9):A363. doi:10.1289 /ehp.120-a363b.

Zuccotti M., Redi C. A., Garagna S. Study an egg today to make an embryo tomorrow. Int J Dev Biol. 2012; 56(10–12):761–4. doi:10.1387/ ijdb.130027mz.

Глазные болезни

Banerjee D., et al. Mitochondrial genome analysis of primary open angle glaucoma patients. PLoS One. 2013 Aug 5; 8(8):e70760. doi:10.1371/ journal.pone.0070760.

Blasiak J., et al. Mitochondrial and nuclear DNA damage and repair in age-related macular degeneration. Int J Mol Sci. 2013 Feb;14(2):2996–3010. Epub 2013 Jan 31. doi:10.3390 /ijms14022996.

Chen S. D., Wang L., Zhang X. L. Neuroprotection in glaucoma: present and future. Chin Med J (Engl). 2013 Apr; 126(8):1567–77. doi:10.3760/ cma.j.issn.0366–6999.20123565.

Ghiso J. A., et al. Alzheimer’s disease and glaucoma: mechanistic similarities and differences. J Glaucoma. 2013 Jun–Jul; 22 Suppl 5:S36–S38. doi:10.1097/IJG.0b013e3182934af6.

Izzotti A., et al. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma. Arch Ophthalmol. 2010 Jun; 128(6):724–30. doi:10.1001/archophthalmol.2010.87.

Lee V., et al. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. Neurobiol Aging. 2012 Oct; 33(10):2382–9. Epub 2012 Jan 2. doi:10.1016/j.neurobiolag-ing.2011.

Wang M. Y., Sadun A. A. Drug-related mitochondrial optic neuropathies. J Neuroophthalmol. 2013 Jun;33(2):172–8. doi:10.1097/ WNO.0b013e3182901969.

Стволовым клеткам нужны здоровые митохондрии

Conboy I. M., Rando T. A. Aging, stem cells and tissue regeneration: lessons from muscle. Cell Cycle. 2005 Mar; 4(3):407–10. doi:10.4161/cc.4.3.1518. *Flynn J. M., Melov S.* SOD2 in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. Free Radic Biol Med. 2013 Sep; 62:4–12. Epub May 29 2013. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.027.

Garcia M. L., Fernandez A., Solas M. T. Mitochondria, motor neurons and aging. J Neurol Sci. 2013 Jul 15. Epub 2013 Apr 26. doi:10.1016/j. jns.2013.03.019.

Hosoe K., et al. Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers. Regul Toxicol Pharmacol. 2007 Feb; 47(1):19–28. doi:10.1016/j. yrtph.2006.07.001.

Katajisto P., et al. Stem cells. Asymmetric apportioning of aged mitochondria between daughter cells is required for stemness. Science. 2015 Apr 17; 348(6232):340–3. Epub 2015 Apr 2. doi:10.1126/sci-ence.1260384.

Sahin E., DePinho R. A. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. Nature. 2010 Mar 25;464(7288):520–8. doi:0.1038/nature08982.

Онкологические заболевания: осознание причин приближает к их устранению

Adams J. S., Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. Science. 1998 Aug 28; 281(5318):1322–6.

Brown J. M. Tumor microenvironment and the response to anticancer therapy. Cancer Biol Ther. 2002 Sep–Oct; 1(5):453–8. doi:10.4161/ cbt.1.5.157.

Bui T., Thompson C. B. Cancer’s sweet tooth. Cancer Cell. 2006 Jun; 9(6):419–20. doi:10.1016 /j.ccr.2006.05.012.

Carracedo A., Cantley L. C., Pandolfi P. P. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight. Nat Rev Cancer. 2013 Apr; 13(4):227–32. Epub 2013 Feb 28. doi:10.1038/nrc3483.

Christofferson, T. Tripping over the truth: how the metabolic theory of cancer is overturning one of medicine’s most entrenched paradigms. White River Junction, VT: Chelsea Green Publishing; 2017.

Dalla Via L., et al. Mitochondrial permeability transition as target of anticancer drugs. Curr Pharm Des. 2014; 20(2):223–44. Epub 2013 May 16. *Davila A. F., Zamorano P.* Mitochondria and the evolutionary roots of cancer. Phys Biol. 2013 Apr; 10(2):026008. Epub 2013 Mar 22. doi:10.1088/1478-3975/10/2/026008.

DeBerardinis R. J., et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Dec 4; 104(49):19345–50. doi:10.1073/pnas.0709747104.

DeBerardinis R. J., et al. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. Cell Metab. 2008 Jan; 7(1):11–20. doi:10.1016/j.cmet.2007.10.002.

Fantin V. R., St-Pierre J., Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. Cancer Cell. 2006 Jun; 9(6):425–34. doi:10.1016/j.ccr.2006.04.023. *Gottfried E., et al.* Tumor-derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression. Blood. 2006 Mar 1; 107(5):2013–21. doi:10.1182/blood-2005-05-1795.

Gottlieb E., Tomlinson I. P. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update. Nat Rev Cancer. 2005 Nov; 5(11):857–66. doi:10.1038/nrc1737.

He X., et al. Suppression of mitochondrial complex I influences cell metastatic properties. PLoS One. 2013 Apr 22; 8(4):e61677. doi:10.1371/ journal.pone.0061677.

Hoang B. X., et al. Restoration of cellular energetic balance with L-carnitine in the neurobioenergetic approach for cancer prevention and treatment. Med Hypotheses. 2007; 69(2): 262–72. doi:10.1016/j.mehy.2006.11.049. *Hung W. Y., et al.* Somatic mutations in mitochondrial genome and their potential roles in the progression of human gastric cancer. Biochim Biophys Acta. 2010 Mar; 1800(3):264–70. doi:10.1016/j.bba-gen.2009.06.006.

Ishikawa K., et al. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. Science. 2008 May 2; 320(5876):661–4. doi:10.1126/science.1156906.

Kiebish M. A., et al. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer. J Lipid Res. 2008 Dec; 49(12):2545–66. doi:10.1194/jlr.M800319-JLR200.

Kroemer G., Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. Cancer Cell. 2008 Jun; 13(6):472–82. doi:10.1016/j.ccr.2008.05.005.

Kulawiec M., Owens K. M., Singh K. K. Cancer cell mitochondria confer apoptosis resistance and promote metastasis. Cancer Biol Ther. 2009 Jul; 8(14):1378–85.

Ladiges W., et al. A mitochondrial view of aging, reactive oxygen species and metastatic cancer. Aging Cell. 2010 Aug; 9(4):462–5. doi:10.1111/ j.1474–9726.2010.00579.x.

Lee H. C., Chang C. M., Chi C. W. Somatic mutations of mitochondrial DNA in aging and cancer progression. Ageing Res Rev. 2010 Nov; 9 Suppl 1:S47–S58. doi:10.1016/j.arr.2010.08.009.

Li X., et al. Targeting mitochondrial reactive oxygen species as novel therapy for inflammatory diseases and cancers. J Hematol Oncol. 2013 Feb 25; 6(1):19. Epub. doi:10.1186/1756-8722-6-19.

Lin C. C., et al. Loss of the respiratory enzyme citrate synthase directly links the Warburg effect to tumor malignancy. Sci Rep. 2012; 2:785. Epub 2012 Nov 8. doi:10.1038/srep00785.

Ma Y., et al. Mitochondrial dysfunction in human breast cancer cells and their transmitochondrial cybrids. Biochim Biophys Acta. 2010 Jan; 1797(1):29–37. doi:10.1016 /j.bbabio.2009.07.008.

Modica-Napolitano J. S., Kulawiec M., Singh K. K. Mitochondria and human cancer. Curr Mol Med. 2007 Feb; 7(1):121–31. doi:10.2174/156652 407779940495.

Nicolson G. L., Conklin K. A. Reversing mitochondrial dysfunction, fatigue and the adverse effects of chemotherapy of metastatic disease by molecular replacement therapy. Clin Exp Metastasis. 2008; 25(2):161–9. doi:10.1007/s10585-007-9129-z.

Ordys B. B., et al. The role of mitochondria in glioma pathophysiology. Mol Neurobiol. 2010 Aug; 42(1):64–75. doi:10.1007/s12035-010-8133-5. *Parr R., et al.* Mitochondria and cancer. Biomed Res Int. 2013; 2013:763703:1–2. Epub 2013 Jan 30. doi:10.1155/2013/763703.

Peck B, Ferber E. C., Schulze A. Antagonism between FOXO and MYC regulates cellular powerhouse. Front Oncol. 2013 Apr 25; 3:96. doi:10.3389/ fonc.2013.00096.

Pelicano H., et al. Mitochondrial respiration defects in cancer cells cause activation of Akt survival pathway through a redox-mediated mechanism. J Cell Biol. 2006 Dec 18; 175 (6):913–23. doi:10.1083/jcb.200512100.

Pratheeshkumar P., Thejass P., Kutan G. Diallyl disulfide induces caspase-dependent apoptosis via mitochondria-mediated intrinsic pathway in B16F-10 melanoma cells by up-regulating p53, caspase-3 and downregulating pro-inflammatory cytokines and nuclear factor-kB mediated Bcl-2 activation. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2010; 29(2):113–25. doi:10.1080 /01635581.2012.721156.

Ralph S. J., et al. The causes of cancer revisited: “mitochondrial malignancy” and ROSinduced oncogenic transformation – why mitochondria are targets for cancer therapy. Mol Aspects Med. 2010 Apr; 31(2):145–70. doi:10.1016/j.mam.2010.02.008.

Ramos-Montoya A., et al. Pentose phosphate cycle oxidative and nonoxidative balance: a new vulnerable target for overcoming drug resistance in cancer. Int J Cancer. 2006 Dec 15; 119(12):2733–41. doi:10.1002/ ijc.22227.

Ray S., Biswas S., Ray M. Similar nature of inhibition of mitochondrial respiration of heart tissue and malignant cells by methylglyoxal. A vital clue to understand the biochemical basis of malignancy. Mol Cell Biochem. 1997 Jun; 171(1–2):95–103.

Shidara Y., et al. Positive contribution of pathogenic mutations in the mitochondrial genome to the promotion of cancer by prevention from apoptosis. Cancer Res. 2005 Mar 1; 65(5): 1655–63. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-2012.

Singh K. K. Mitochondrial dysfunction is a common phenotype in aging and cancer. Ann NY Acad Sci. 2004 Jun;1019: 260–4. doi:10.1196/annals.1297.043.

Sotgia F., Martinez-Outschoorn U. E., Lisanti M. P. Cancer metabolism: new validated targets for drug discovery. Oncotarget. 2013 Aug; 4(8):1309– 16. Epub 2013 Jul 22. doi:10.18632 /oncotarget.1182.

Walenta S., Mueller-Klieser W. F. Lactate: mirror and motor of tumor malignancy. Semin Radiat Oncol. 2004 Jul; 14(3):267–74. doi:10.1016/j. semradonc.2004.04.004.

Walenta S., et al. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. Cancer Res. 2000 Feb 15;60(4):916–21.

Wallace D. C. Mitochondria and cancer: Warburg addressed. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2005;70:363–74. doi:10.1101/sqb.2005.70.035.

Warburg O. On the origin of cancer cells. Science. 1956 Feb 24; 123(3191):309–14. doi:10.1126 /science.123.3191.309.

Wenzel U., Daniel H. Early and late apoptosis events in human transformed and nontransformed colonocytes are independent on intracellular acidification. Cell Physiol Biochem. 2004; 14 (1–2):65–76. doi:10.1159/000076928.

Wenzel U., Nickel A., Daniel H. Increased carnitine-dependent fatty acid uptake into mitochondria of human colon cancer cells induces apoptosis. J Nutr. 2005 Jun; 135(6):1510–4.

Wigfield S. M., et al. PDK-1 regulates lactate production in hypoxia and is associated with poor prognosis in head and neck squamous cancer. Br J Cancer. 2008 Jun 17; 98(12):1975–84. doi:10.1038/sj.bjc.6604356.

Старение как болезнь

Adachi K., et al. A deletion of mitochondrial DNA in murine doxorubicin-induced cardiotoxicity. Biochem Biophys Res Comm. 1993 Sep 15; 195(2):945–51. doi:10.1006/bbrc.1993.2135.

Adachi K., et al. Suppression of the hydrazine-induced formation of megamitochondria in the rat liver by coenzyme Q10. Toxicol Pathol. 1995 Nov 1; 23(6):667–76.

Arbustini E., et al. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. Am J Pathol. 1998 Nov; 153(5):1501–10. doi:10.1016/S0002-9440 (10)65738-0.

Cellular nutrition for vitality and longevity. Life Extension [internet]. 2000 April [cited 2017 Aug]; 24–28. Available from: http://www.lifeextension. com/magazine/2000/4/cover2/page-01.

DiMauro S., et al. Mitochondria in neuromuscular disorders. Biochim Biophys Acta. 1998 Aug 10; 1366(1–2):199–210. doi:10.1016/S0005-2728(98)00113-3.

Esposito L. A., et al. Mitochondrial disease in mouse results in increased oxidative stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Apr 27; 96(9):4820–5.

Fontaine E., Ichas F., Bernardi P. A ubiquinone-binding site regulates the mitochondrial permeability transition pore. J Biol Chem. 1998; 273:25734–40. *Fontaine E., et al.* Regulation of the permeability transition pore in skeletal muscle mitochondria. Modulation by electron flow through the respiratory chain complex i. J Biol Chem. 1998 May 15; 273(20):12662–8.

Geromel V., et al. The consequences of a mild respiratory chain deficiency on substrate competitive oxidation in human mitochondria. Biochem Biophys Res Comm. 1997 Aug; 236:643–6.

Karbowski M., et al. Free radical-induced megamitochondria formation and apoptosis. Free Radic Biol Med. 1999 Feb; 26(3–4):396–409. doi:10.1016/S0891-5849(98)00209-3.

Kopsidas G., et al. An age-associated correlation between cellular bioenergy decline and mtDNA rearrangements in human skeletal muscle. Mutat Res. 1998 Oct 12; 421(1):27–36.doi:10.1016/S0027-5107(98)00150-X.

Kovalenko S. A., et al. Tissue-specific distribution of multiple mitochondrial DNA rearrangements during human aging. Ann NY Acad Sci. 1998 Nov 20;854:171–81.

Ku H. H., Brunk U. T., Sohal R. S. Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species. Free Radic Biol Med. 1993 Dec; 15(6):621–7.

Lass A., Agarwal S., Sohal R. S. Mitochondrial ubiquinone homologues, superoxide radical generation, and longevity in different mammalian species. J Biol Chem. 1997 Aug 1; 272:19199–204. doi:10.1074/jbc.272.31.19199. *Lass A., Sohal R. S.* Comparisons of coenzyme Q bound to mitochondrial membrane proteins among different mammalian species. Free Radic Biol Med. 1999; 27(1–2):220–6.

Linnane A. W., et al. Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to aging and degenerative diseases. Lancet. 1989 Mar 25;1(8639):642–5. doi:10.1016/S0140-6736(89)92145-4.

Linnane A. W., et al. The universality of bioenergetic disease and amelioration with redox therapy. Biochim Biophys Acta. 1995 May 24; 1271(1):191– 4. doi:10.1016/0925-4439(95)00027-2.

Linnane A. W., Kovalenko S., Gingold E. B. The universality of bioenergetic disease. Age-associated cellular bioenergetic degradation and amelioration

therapy. Ann NY Acad Sci. 1998 Nov 20; 854:202–13. doi:10.1111/j.1749–6632.1998.tb09903.x.

Martinucci S., et al. Ca2+-reversible inhibition of the mitochondrial megachannel by ubiquinone analogues. FEBS Lett. 2000 Sep;480:89–94. doi:10.1016/S0014-5793(00)01911-6.

Michikawa Y., et al. Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. Science. 1999 Oct 22; 286(5440):774–9. doi:10.1126 /science.286.5440.774.

Ozawa T. Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging. Physiol Rev. 1997 Apr; 77(2):425–64.

Richter C., et al. Control of apoptosis by the cellular ATP level. 1996 Jan 8; FEBS Lett 378(2): 107–10. doi:10.1016/0014-5793(95)01431-4.

Rosenfeldt F. L., et al. Coenzyme Q10 in vitro normalizes impaired post-ischemic contractile recovery of aged human myocardium. Fifth China International Congress on TCVS; 2000 September; Beijing, China.

Rosenfeldt F. L., et al. Response of the human myocardium to hypoxia and ischemia declines with age: correlations with increased mitochondrial DNA deletions. Ann NY Acad Sci. 1998 Nov; 854:489–90. doi:10.1111/j.1749–6632.1998.tb09938.x.

Rowland M. A., et al. Coenzyme Q10 treatment improves the tolerance of the senescent myocardium to pacing stress in the rat. Cardiovasc Res. 1998 Oct; 40(1):165–73.

Sohal R. S., Sohal B. H., Orr W. C. Mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide generation, protein oxidative damage, and longevity in different species of flies. Free Radic Biol Med. 1995 Oct; 19(4):499–504. doi:10.1016/0891-5849(95)00037-X.

Susin S. A., et al. Mitochondria as regulators of apoptosis: doubt no more. Biochim Biophys Acta. 1998 Aug 10; 1366(1–2):151–65. doi:10.1016/ S0005-2728(98)00110-8.

Turker M. S. Somatic cell mutations: can they provide a link between aging and cancer? Mech Aging Dev. 2000 Aug 15; 117(1–3):1–19. doi:10.1016/ S0047-6374(00)00133-0.

Wallace D. C. Mitochondrial diseases in man and mouse. Science. 1999 Mar 5; 283(5407): 1482–8. doi:10.1126/science.283.5407.1482.

Wallace D. C., et al. Mitochondrial DNA mutations in human degenerative diseases and aging. Biochim Biophys Acta. 1995 May 24; 1271(1):141–51. doi:10.1016/0925-4439(95)00021-U.

Walter L., et al. Three classes of ubiquinone analogs regulate the mitochondrial permeability transition pore through a common site. J Biol Chem. 2000 July 10; 275:29521–7. doi:10.1074 /jbc.M004128200.

Wei Y. H. Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging. Proc Soc Exp Biol Med. 1998 Jan; 217(1):53–63.

Wei Y. H., Kao S. H., Lee H. C. Simultaneous increase of mitochondrial DNA deletions and lipid peroxidation in human aging. Ann NY Acad Sci. 1996 Jun 15; 786:24–43. doi:10.1111/j.1749–6632.1996.tb39049.x.

Wolvetang E. J., et al. Mitochondrial respiratory chain inhibitors induce apoptosis. 1994 Feb 14; 339(1–2):40–4. doi:10.1016/0014-5793(94)80380-3.

Zhang C., et al. Varied prevalence of age-associated mitochondrial DNA deletions in different species and tissues: a comparison between human and rat. Biochem Biophys Res Comm. 1997 Jan; 230(3):630–5. doi:10.1006/bbrc.1996.6020.

Глава 3

Ames B. N., Atamna H., Killilea D. W. Mineral and vitamin deficiencies can accelerate the mitochondrial decay of aging. Mol Aspects Med. 2005 Aug–Oct; 26(4–5):363–78. doi:10.1016/j.mam.2005.07.007.

Aw T. Y., Jones D. P. Nutrient supply and mitochondrial function. Annu Rev Nutr. 1989 Jul; 9:229–51. doi:10.1146/annurev.nu.09.070189.001305. *Williams K. L., et al.* Differing effects of metformin on glycemic control by race-ethnicity. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Sep; 99(9):3160–8. Epub 2014 June 12. doi:10.1210/jc.2014–1539.

D-рибоза

Andreoli S. P. Mechanisms of endothelial cell ATP depletion after oxidant injury. Pediatr Res. 1989 Jan; 25(1):97–101. doi:10.1203/00006450-198901000-00021.

Asimakis G., et al. Postischemic recovery of mitochondrial adenine nucleotides in the heart. Circulation. 1992 Jul; 85(6):2212–20.

Baldwin D., et al. Myocardial glucose metabolism and ATP levels are decreased two days after global ischemia. J Surg Res. 1996 Jun; 63(1):35–8. doi:10.1006/jsre.1996.0218.

Befera N., et al. Ribose treatment preserves function of the remote myocardium after myocardial infarction. J Surg Res. 2007 Feb; 137(2):156. doi:10.1016/j.jss.2006.12.022.

Bengtsson A., Heriksson K.G., Larsson J. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. Arth Rheum. 1986 Jul; 29(7):817–21. doi:10.1002/art.1780290701.

Bengtsson A., Henriksson K. G. The muscle in fibromyalgia—a review of Swedish studies. J Rheumatol Suppl. 1989 Nov; 19:144–9.

Brault J. J., Terjung R. L. Purine salvage to adenine nucleotides in different skeletal muscle fiber types. J Appl Physiol. 2001; 91:231–8.

Chatham J. C., et al. Studies of the protective effect of ribose in myocardial ischaemia by using 31P-nuclear magnetic resonance spectroscopy. Biochem Soc Proc. 1985 Oct; 13(5):885–8. doi:10.1042/bst0130885.

Clay M. A., et al. Chronic alcoholic cardiomyopathy. Protection of the isolated ischemic working heart by ribose. Biochem Int. 1988 Nov; 17(5):791–800.

Dodd S. L., et al. The role of ribose in human skeletal muscle metabolism. Med Hypotheses. 2004; 62(5):819–24. doi:10.1016/j.mehy.2003.10.026.

Dow J., et al. Adenine nucleotide synthesis de novo in mature rat cardiac myocytes. Biochim Biophys Acta. 1985 Nov 20; 847(2):223–7. doi:10.1016/0167-4889(85)90024-2.

Ellison G. M., et al. Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. Heart (British Cardiac Society). 2012 Jan; 98(1):5–10.

Enzig S., et al. Myocardial ATP repletion with ribose infusion. Pediatr Res. 1985; 19:127A.

Gebhart B., Jorgenson J. A. Benefit of ribose in a patient with fibromyalgia. Pharmacotherapy. 2004 Nov; 24(11):1646–8. doi:10.1592/phco.24.16.1646.50957.

Gross M., Kormann B., Zollner N. Ribose administration during exercise: effects on substrates and products of energy metabolism in healthy subjects and a patient with myoadenylate deaminase deficiency. Klin Wochenschr. 1991; 69(4):151–5.

Harmsen E., et al. Enhanced ATP and GTP synthesis from hypoxanthine or inosine after myocardial ischemia. Am J Physiol. 1984 Jan; 246(1 Pt 2): H37–H43.

Hass G. S., et al. Reduction of postischemic myocardial dysfunction by substrate repletion during reperfusion. Circulation. 1984 Sep; 70(3 Pt 2):165–74. *Hellsten Y., Skadhauge L., Bangsbo J.* Effect of ribose supplementation on resynthesis of nucleotides after intense intermittent training in humans. Am J Physiol. 2004 Jan 1; 286(1): R182–R188. doi:10.1152/ajp-regu.00286.2003.

Ibel H., Zimmer H. G. Metabolic recovery following temporary regional myocardial ischemia in the rat. J Mol Cell Cardiol. 1986; 18(Suppl 4):61–5. *Ingwall J. S., Weiss R. G.* Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. Circ Res. 2004 Jul 23; 95(2):135–45. doi:10.1161/01.RES.0000137170.41939.d9.

LaNoue K. F., Watts J. A., Koch C. D. Adenine nucleotide transport during cardiac ischemia. Am J Physiol. 1981 Nov; 241(5):H663–H671.

Lund N., Bengtsson A., Thorborg P. Muscle tissue oxygen in primary fibromyalgia. Scan J Rheumatol. 1986; 15(2):165–73. doi:10.3109/03009748609102084.

Mahoney J. R. Jr. Recovery of postischemic myocardial ATP levels and hexosemonophosphate shunt activity. Med Hypoth. 1990 Jan; 31(1):21–3. doi:10.1016/0306-9877(90)90047-I.

Maron B. J., Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. Circulation. 2006 Oct 10; 114(15):1633–44. doi:10.1161 /CIRCULATIONAHA.106.613562.

Muller C., et al. Effect of ribose on cardiac adenine nucleotides in a donor model for heart transplantation. Eur J Med Res. 1998 Dec 16; 3(12):554–8.

Omran H., et al. D-ribose improves diastolic function and quality of life in congestive heart failure patients: a prospective feasibility study. Eur J Heart Fail. 2003 Oct;5(5):615–9. doi:10.1016/S1388-9842(03)00060-6.

Omran H., et al. D-ribose aids congestive heart failure patients. Exp Clin Cardiol. 2004 Summer; 9(2):117–8.

Pauly D. F., Johnson C., St. Cyr J. A. The benefits of ribose in cardiovascular disease. Med Hypotheses. 2003 Feb; 60(2):149–51.

Pauly D. F., Pepine C. J. D-ribose as a supplement for cardiac energy metabolism. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2000 Oct; 5(4):249–58. doi:10.1054/ JCPT.2000.18011.

Pauly D. F., Pepine C. J. Ischemic heart disease: metabolic approaches to management. Clin Cardiol. 2004; 27(8):439–4l. doi:10.1002/ clc.4960270802.

Pelliccia A., Di Paolo F. M., Maron B. J. The athlete’s heart: remodeling, electrocardiogram and preparticipation screening. Cardiol Rev. 2002 Mar–Apr; 10(2):85–90.

Perkowski D., et al. D-ribose improves cardiac indices in patients undergoing “off ” pump coronary arterial revascularization. J Surg Res. 2007; 137(2)295.

Pliml W., et al. Effects of ribose on exercise-induced ischaemia in stable coronary artery disease. Lancet. 1992 Aug 29; 340(8818):507–10. doi:10.1016/0140-6736(92)91709-H.

Pouleur H. Diastolic dysfunction and myocardial energetics. Eur Heart J. 1990 May; 11(Suppl C):30–4. doi:10.1093/eurheartj/11.suppl_C.30.

Rich B. S., Havens S. A. The athletic heart syndrome. Curr Sports Med Rep. 2004 Mar; 3(2):84–8.

Sami H., Bittar N. The effect of ribose administration on contractile recovery following brief periods of ischemia. Anesthesiology. 1987; 67(3A):A74. *Schachter C. L., et al.* Effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. Phys Ther. 2003 Apr; 83(4):340–58.

Sinatra S. T. The Sinatra solution: metabolic cardiology. Laguna Beach, CA: Basic Health Publications, Inc; 2011.

Taegtmeyer H. Metabolism – the lost child of cardiology. J Am Coll Car-diol. 2000; 36(4):1386–8.

Taegtmeyer H., et al. Energy metabolism in reperfused heart muscle: Metabolic correlates to return of function. J Am Coll Cardiol. 1985 Oct; 6(4):864–70. doi:10.1016/S0735-1097 (85)80496-4.

Taegtmeyer H., King L. M., Jones B. E. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy. Am J Cardiol. 1998 Sep 3; 82(5A):54K–60K. doi:10.1016 /S0002-9149(98)00538-4.

Teitelbaum J.E., Johnson C., St. Cyr J. The use of D-ribose in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: a pilot study. J Altern Complement Med. 2006 Nov;12(9)857–62. doi:10.1089 /acm.2006.12.857.

Tullson P. C., Terjung R. L. Adenine nucleotide synthesis in exercising and endurance-trained skeletal muscle. Am J Physiol. 199l Aug; 261: C. 342–C. 347.

Van Gammeren D., Falk D., Antonio J. The effects of four weeks of ribose supplementation on body composition and exercise performance in healthy, young male recreational bodybuilders: a double-blind, placebo-controlled trial. Curr Ther Res. 2002 Aug; 63(8): 486–95. doi:10.1016/ S0011-393X(02)80054-6.

Wilson R., MacCarter D, St. Cyr J. D-ribose enhances the identification of hibernating myocardium. Heart Drug. 2003; 3:61–2. doi:10.1159/000070908. *Zarzeczny R., et al.* Influence of ribose on adenine salvage after intense muscle contractions. J Appl Physiol. 2001; 91:1775–81.

Zimmer H. G. Restitution of myocardial adenine nucleotides: acceleration by administration of ribose. J Physiol (Paris). 1980; 76(7):769–75.

Zimmer H. G. Significance of the 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate pool for cardiac purine and pyrimidine nucleotide synthesis: studies with ribose, adenine, inosine, and orotic acid in rats. Cardiovasc Drug Ther. 1998 Apr; 12(Suppl 2):179–87.

Zimmer H. G., et al. Ribose intervention in the cardiac pentose phosphate pathway is not species-specific. Science. 1984 Feb 17; 223(4637):712–4. doi:10.1126/science.6420889.

Zimmer H. G., Ibel H. Effects of ribose on cardiac metabolism and function in isoproterenol treated rats. Am J Physiol. 1983 Nov; 245: H880–H886.

Пирролохинолинхинон

Aizenman E., et al. Interaction of the putative essential nutrient pyrroloquinoline quinone with the N-methyl-daspartate receptor redox modulatory site. J Neurosci. 1992 Jun; 12(6):2362–9.

Aizenman E., et al. Further evidence that pyrroloquinoline quinone interacts with the N-methyl—aspartate receptor redox site in rat cortical neurons in vitro. Neurosci Lett. 1994 Feb 28; 168(1–2):189–92. doi:10.1016/0304-3940(94)90447-2.

Bauerly K. A., et al. Pyrroloquinoline quinone nutritional status alters lysine metabolism and modulates mitochondrial DNA content in the mouse and rat. Biochim Biophys Acta. 2006 Nov; 1760(11):1741–8. doi:10.1016/j. bbagen.2006.07.009.

Chowanadisai W., et al. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) stimulates mitochondrial biogenesis. FASEB J. 2007 Apr; 21:854. doi:10.1074/jbc. M109.030130.

Chowanadisai W., et al. Pyrroloquinoline quinone stimulates mitochondrial biogenesis through cAMP response element-binding protein phosphorylation and increased PGC-1α expression. J Biol Chem. 2010 Jan 1; 285(1):142–52. doi:10.1074/jbc.M109.030130.

Debray F. G., Lambert M., Mitchell G. A. Disorders of mitochondrial function. Curr Opin Pediatr. 2008 Aug; 20(4):471–82. doi:10.1097/ MOP.0b013e328306ebb6.

Felton L. M., Anthony C. Biochemistry: role of PQQ as a mammalian enzyme cofactor? Nature. 2005 Feb 3; 433(7025):E10; discussion E11–E12. doi:10.1038/nature03322.

Harris C. B., et al. Dietary pyrroloquinoline quinone (PQQ) alters indicators of inflammation and mitochondrial-related metabolism in human subjects. J Nutr Biochem. 2013 Dec; 24(12):2076–84. doi:10.1016/j.jnut-bio.2013.07.008.

Hirakawa A., et al. Pyrroloquinoline quinone attenuates iNOS gene expression in the injured spinal cord. Biochem Biophys Res Commun. 2009 Jan 9; 378(2):308–12. doi:10.1016 /j.bbrc.2008.11.045.

Jensen F. E., et al. The putative essential nutrient pyrroloquinoline quinone is neuroprotective in a rodent model of hypoxic/ischemic brain injury. Neuroscience. 1994 Sep;62(2):399–406. doi:10.1016/0306-4522(94)90375-1.

Kasahara T., Kato T. Nutritional biochemistry: a new redox-cofactor vitamin for mammals. Nature. 2003 Apr 24; 422:832. doi:10.1038/422832a. *Kumazawa T., Seno H., Suzuki O.* Failure to verify high levels of pyrroloquinoline quinone in eggs and skim milk. Biochem Biophys Res Commun. 1993 May 28; 193(1):1–5. doi:10.1006 /bbrc.1993.1581.

Kumazawa T., et al. Levels of pyrroloquinoline quinone in various foods. Biochem J. 1995;307: 331–3. doi:10.1042/bj3070331.

Kumazawa T., et al. Activation of ras signaling pathways by pyrroloquinoline quinone in NIH3T3 mouse fibroblasts. Int J Mol Med. 2007 May; 19(5):765–70. doi:10.3892/ijmm.19.5.765.

Li H. H., et al. Pyrroloquinoline quinone enhances regeneration of transected sciatic nerve in rats. Chin J Traumatol. 2005 Aug; 8(4):225–9.

Magnusson O. T., et al. Quinone biogenesis: structure and mechanism of PqqC, the final catalyst in the production of pyrroloquinoline quinone. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 May 25;101(21):7913–8. doi:10.1073/pnas.0402640101.

Magnusson O. T., et al. Pyrroloquinoline quinone biogenesis: characterization of PqqC and its H84N and H84A active site variants. Biochemistry. 2007; 46(24):7174–86. doi:10.1021 /bi700162n.

Matsushita K., et al. Escherichia coli is unable to produce pyrroloquinoline quinone (PQQ). Microbiology. 1997; 143:3149–56. doi:10.1099/00221287-143-10-3149.

Mitchell A. E., et al. Characterization of pyrroloquinoline quinone amino acid derivatives by electrospray ionization mass spectrometry and detection in human milk. Anal Biochem. 1999 May 1; 269(2):317–25. doi:10.1006/abio.1999.4039.

Muoio D. M., Koves T. R. Skeletal muscle adaptation to fatty acid depends on coordinated actions of the PPARs and PGC-1alpha: implications for metabolic disease. Appl Physiol Nutr Metab. 2007 Oct; 32(5):874–83. doi:10.1139/H07-083.

Murase K., et al. Stimulation of nerve growth factor synthesis/secretion in mouse astroglial cells by coenzymes. Biochem Mol Biol Int. 1993 Jul; 30(4):615–21.

Nunome K., et al. Pyrroloquinoline quinone prevents oxidative stress-induced neuronal death probably through changes in oxidative status of DJ-1. Biol Pharm Bull. 2008 Jul; 31(7): 1321–6. doi:10.1248/bpb.31.1321. *Ohwada K., et al.* Pyrroloquinoline quinone (PQQ) prevents cognitive deficit caused by oxidative stress in rats. J Clin Biochem Nutr. 2008 Jan; 42(1):29–34. doi:10.3164/jcbn.2008005.

Ouchi A., et al. Kinetic study of the antioxidant activity of pyrroloquinoline-quinol (PQQH(2), a reduced form of pyrroloquinolinequinone) in micellar solution. J Agric Food Chem. 2009; 57(2):450–6. doi:10.1021/jf802197d.

Puehringer S., Metlitzky M., Schwarzenbacher R. The pyrroloquinoline quinone biosynthesis pathway revisited: a structural approach. BMC Biochem. 2008 Mar 27; 9:8. doi:10.1186/1471-2091-9-8.

Puigserver P. Tissue-specific regulation of metabolic pathways through the transcriptional coactivator PGC1-alpha. Int J Obes (Lond). 2005 Mar; 29:S5–S9. doi:10.1038/sj.ijo.0802905.

Rucker R., Chowanadisai W., Nakano M. Potential physiological importance of pyrroloquinoline quinone. Altern Med Rev. 2009 Sep; 14(3):268– 77.

Rucker R, et al. Biochemistry: is pyrroloquinoline quinone a vitamin? Nature. 2005 Feb 3;433(7025): E10–E11; discussion E11–E12. doi:10.1038/nature03323.

Sanchez R. M., et al. Novel role for the NMDA receptor redox modulatory site in the pathophysiology of seizures. J Neurosci. 2000 Mar 15; 20(6):2409–17.

Sato K., Toriyama M. Effect of pyrroloquinoline quinone (PQQ) on melanogenic protein expression in murine B16 melanoma. J Dermatol Sci. 2009 Feb;53(2):140–5. doi:10.1016 /j.jdermsci.2008.08.017.

Scanlon J. M., Aizenman E., Reynolds I. J. Effects of pyrroloquinoline quinone on glutamate-induced production of reactive oxygen species in neurons. Eur J Pharmacol. 1997 May 12; 326(1):67–74. doi:10.1016/ S0014-2999(97)00137-4.

Steinberg F. M., Gershwin M. E., Rucker R. B. Dietary pyrroloquinoline quinone: growth and immune response in BALB/c mice. J Nutr. 1994 May; 124(5):744–53.

Steinberg F., et al. Pyrroloquinoline quinone improves growth and reproductive performance in mice fed chemically defined diets. Exp Biol Med (Maywood). 2003 Feb; 228(2):160–6. doi:10.1177/153537020322800205. *Stites T. E., Mitchell A. E., Rucker R. B.* Physiological importance of quinoenzymes and the O-quinone family of cofactors. J Nutr. 2000 Apr; 130(4):719–27.

Stites T., et al. Pyrroloquinoline quinone modulates mitochondrial quantity and function in mice. J Nutr. 2006 Feb; 136(2):390–6.

Tao R., et al. Pyrroloquinoline quinone preserves mitochondrial function and prevents oxidative injury in adult rat cardiac myocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Nov 16; 363(2):257–62. doi:10.1016/j. bbrc.2007.08.041.

Yamaguchi K., et al. Stimulation of nerve growth factor production by pyrroloquinoline quinone and its derivatives in vitro and in vivo. Biosci Biotechnol Biochem. 1993 Jul;57(7):1231–3. doi:10.1271/bbb.57.1231.

Zhang P., et al. Protection of pyrroloquinoline quinone against methylmercury-induced neurotoxicity via reducing oxidative stress. Free Radic Res. 2009 Mar; 43(3):224–33. doi:10.1080/10715760802677348.

Zhang Y., Feustel P. J., Kimelberg H. K. Neuroprotection by pyrroloquinoline quinone (PQQ) in reversible middle cerebral artery occlusion in the adult rat. Brain Res. 2006 Jun 13; 1094(1): 200–6. doi:10.1016/j. brainres.2006.03.111.

Zhang Y., Rosenberg P. A. The essential nutrient pyrroloquinoline quinone may act as a neuroprotectant by suppressing peroxynitrite formation. Eur J Neurosci. 2002 Sep; 16(6): 1015–24. doi:10.1046/j.1460–9568.2002.02169.x.

Zhu B.Q., et al. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) decreases myocardial infarct size and improves cardiac function in rat models of ischemia and ischemia/reperfusion. Cardiovasc Drugs Ther. 2004 Nov; 18(6):421–31. doi:10.1007/s10557-004-6219-x.

Zhu B. Q., et al. Comparison of pyrroloquinoline quinone and/or metoprolol on myocardial infarct size and mitochondrial damage in a rat model of

ischemia/reperfusion injury. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2006 Jun; 11(2):119–28. doi:10.1177/1074248406288757.

Темный шоколад

Al-Safi S. A., et al. Dark chocolate and blood pressure: a novel study from Jordan. Curr Drug Deliv. 2011 Nov; 8(6):595–9. doi:10.2174/156720111797635496.

Buitrago-Lopez A., et al. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011 Aug 26; 343:d4488. doi:10.1136/bmj.d4488.

Ellinger S., et al. Epicatechin ingested via cocoa products reduces blood pressure in humans: a nonlinear regression model with a Bayesian approach. Am J Clin Nutr. 2012 Jun;95(6): 1365–77. Epub 2012 May 2. doi:10.3945/ajcn.111.029330.

Golomb B. A., Koperski S., White H. L. Association between more frequent chocolate consumption and lower body mass index. Arch Intern Med. 2012 Mar 26; 172(6):519–21. doi:10.1001 /archinternmed.2011.2100.

Messerli F. H. Chocolate consumption, cognitive function, and Nobel laureates. N Engl J Med. 2012 Oct 18; 367(16):1562–4. Epub 2012 Oct 10. doi:10.1056/NEJMon1211064.

Nehlig A. The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance. Br J Clin Pharmacol. 2013 Mar; 75(3):716–27. doi:10.1111/j.1365–2125.2012.04378.x.

Nogueira L., et al. (-)-Epicatechin enhances fatigue resistance and oxidative capacity in mouse muscle. J Physiol. 2011 Sep 15; 589(Pt 18):4615–31. Epub 2011 Jul 25. doi:10.1113/ jphysiol.2011.209924.

Persson I. A., et al. Effects of cocoa extract and dark chocolate on angiotensin-converting enzyme and nitric oxide in human endothelial cells and healthy volunteers—a nutrigenomics perspective. J Cardiovasc Pharmacol. 2011 Jan; 57(1):44–50. doi:10.1097/FJC.0b013 e3181fe62e3.

Sathyapalan T., et al. High cocoa polyphenol rich chocolate may reduce the burden of the symptoms in chronic fatigue syndrome. Nutr J. 2010 Nov 22; 9:55. doi:10.1186/1475-2891-9-55.

Кофермент Q10

Cooper J. M., et al. Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efifcacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. Eur J Neurol. 2008 Dec; 15(12):1371–9. doi:10.1111/j.1468–1331.2008.02318.x.

Crane F. L., Low H., Sun I. L. Evidence for a relation between plasma membrane coenzyme Q and autism. Front Biosci (Elite Ed). 2013 Jun 1; 5:1011–6.

Del Pozo-Cruz J., et al. Relationship between functional capacity and body mass index with plasma coenzyme Q10 and oxidative damage in community-dwelling elderly-people. Exp Gerontol. 2014 Apr; 52:46–54. Epub 2014 Feb 7.

Duberley K. E., et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on mitochondrial electron transport chain activity and mitochondrial oxidative stress in coenzyme Q10 deficient human neuronal cells. Int J Biochem Cell Biol. 2014 May; 50:60–3. Epub 2014 Feb 15. doi:10.1016/j. biocel.2014.02.003.

Liang J. M., et al. Role of mitochondrial function in the protective effects of ischaemic postconditioning on ischaemia/reperfusion cerebral damage. J Int Med Res. 2013 Jun 1; 41(3):618–27. Epub 2013 Apr 4. doi:10.1177/0300060513476587.

Langsjoen P. H., Langsjoen A. M. Supplemental ubiquinol in patients with advanced congestive heart failure. Biofactors. 2008; 32(1–4):119–28. doi:10.1002/biof.5520320114.

Lass A., Sohal R. S. Comparisons of coenzyme Q bound to mitochondrial membrane proteins among different mammalian species. Free Radic Biol Med. 1999 Jul; 27(1–2):220–6. doi:10.1016/S0891-5849(99)00085-4.

Mancuso M., et al. Coenzyme Q10 in neuromuscular and neurodegenerative disorders. Curr Drug Targets. 2010 Jan; 11(1):111–21. doi:10.2174/1 38945010790031018.

Matthews R. T., et al. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Jul 21; 95(15):8892–7.

Mortensen S. A., et al. Coenzyme Q10: clinical benefits with biochemical correlates suggesting a scientific breakthrough in the management of chronic heart failure. Int J Tissue React. 1990; 12(3):155–62.

Muroyama A. An alternative medical approach for the neuroprotective therapy to slow the progression of Parkinson’s disease. Yakugaku Zasshi. 2013; 133(8):849–56. doi:10.1248 /yakushi.13-00158.

Morris G., et al. Coenzyme Q10 depletion in medical and neuropsychiatric disorders: potential repercussions and therapeutic implications. Mol Neurobiol. 2013 Dec; 48(3):883–903. Epub 2013 Jun 13. doi:10.1007/ s12035-013-8477-8.

Nicolson G. L. Mitochondrial dysfunction and chronic disease: treatment with natural supplements. Altern Ther Health Med. 2013 Aug 15. pii: at5027. Epub ahead of print.

Ochoa J. J., et al. Coenzyme Q10 protects from aging-related oxidative stress and improves mitochondrial function in heart of rats fed a polyunsaturated fatty acid (PUFA)-rich diet. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005 Aug; 60(8):970–5. doi:10.1093/gerona/60.8.970.

Rodriguez M. C., et al. Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders. Muscle Nerve. 2007 Feb; 35(2):235–42. doi:10.1002/mus.20688.

Rosenfeldt F. L., et al. Coenzyme Q10 improves the tolerance of the senescent myocardium to aerobic and ischemic stress: studies in rats and in human atrial tissue. Biofactors. 1999; 9(2–4):291–9. doi:10.1002/biof.5520090226.

Rosenfeldt F. L., et al. Coenzyme Q10 protects the aging heart against stress: studies in rats, human tissues, and patients. Ann NY Acad Sci. 2002 Apr; 959:355–9; discussion 463–5. doi:10.1111/j.1749–6632.2002. tb02106.x.

Rosenfeldt F. L., et al. The effects of ageing on the response to cardiac surgery: protective strategies for the ageing myocardium. Biogerontology. 2002;3(1–2):37–40.

Salama M., et al. Co-enzyme Q10 to treat neurological disorders: basic mechanisms, clinical outcomes, and future research direction. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013 Aug; 12(5):641–4. Epub 2013 Apr 4. doi:1 0.2174/18715273113129990071.

Shults C. W., et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. Arch Neurol. 2002 Oct; 59(10):1541–50. doi:10.1001/archneur.59.10.1541.

Sinatra S. T. The Sinatra solution: metabolic cardiology. Laguna Beach, CA: Basic Health Publications, Inc; 2011.

Sohal R. S., Forster M. J. Coenzyme Q, oxidative stress and aging. Mitochondrion. 2007 Jun; 7 Suppl:S103–11. doi:10.1016/j.mito.2007.03.006.

Spindler M., Beal M. F., Henchcliffe C. Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease. Neuropsychiatr Dis Treat. 2009; 5:597–610. Epub 2009 Nov 16. doi:10.2147/NDT.S5212.

Совместное применение статинов и кофермента Q10

Brown M. S., inventor. Merck & Co., Inc., assignee. Coenzyme Q10 with HMG-CoA reductase inhibitors. United States patent US 4933165. 1989 Jan 18.

Caso G., et al. Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. Am J Cardiol. 2007 May 15; 99(10):1409–12. doi:10.1016/j.amjcard.2006.12.063.

Marcoff L., Thompson P. D. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol. 2007 Jun 12; 49(23):2231–7. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.049.

Parker B. A., et al. Effect of statins on creatine kinase levels before and after a marathon run. Am J Cardiol. 2012 Jan 15; 109(2):282–7. doi:10.1016/j.amjcard.2011.08.045.

Tobert J. A., inventor. Merck & Co Inc., assignee. Coenzyme Q10 with HMG-CoA reductase inhibitors. United States patent US 4929437. 1990 May 29.

L-карнитин

Akisu M., et al. Protective effect of dietary supplementation with L-arginine and L-carnitine on hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis in young mice. Bio Neonate. 2002;81(4):260–5. doi:10.1159/000056757. *Bahl J. J., Bressler R.* The pharmacology of carnitine. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1987;27: 257–77. doi:10.1146/annurev.pa.27.040187.001353.

Binienda Z. K. Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction. Ann NY Acad Sci. 2003 May; 993:289–95; discussion 345–9. doi:10.1111/j.1749–6632.2003.tb07536.

Brass E. P., Hoppel C. L. Relationship between acid-soluble carnitine and coenzyme A pools in vivo. Biochem J. 1980 Sep 15; 190(3):495–504. doi:10.1042/bj1900495.

Bremer J. Carnitine: metabolism and functions. Physiol Rev. 1983 Oct; 63(4):1420–80.

Ferrari R., et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. Ann NY Acad Sci. 2004 Nov; 1033:79–91. doi:10.1196/annals.1320.007.

Geier D. A., Geier M. R. L-carnitine exposure and mitochondrial function in human neuronal cells. Neurochem Res. 2013 Nov; 38(11):2336–41. Epub 2013 Sep 5. doi:10.1007/s11064-013-1144-7.

Hagen T. M., et al. Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity. Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Aug 4; 95(16):9562–6.

Hagen T. M., et al. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Feb 19; 99(4):1870–5. doi:10.1073/ pnas.261708898.

Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. Am J Kidney Dis. 2003 Apr; 41(4 Suppl 4):S4–12. doi:10.1016/ S0272-6386(03)00112-4.

Horne D. W., Broquist H. P. Role of lysine and e-N-trimethyllysine in carnitine biosynthesis. I: studies in Neurospora crassa. J Biol Chem. 1973; 248(6):2170–5.

Hulse J. D., Ellis S. R., Henderson L. M. Carnitine biosynthesis: beta-hydroxylation of trimethyllysine by an alpha-ketoglutarate-dependent mitochondrial dioxygenase. J Biol Chem. 1978 Mar 10; 253(5):1654–9.

Jacobs P. L., Goldstein E. R. Long-term glycine propionyl-l-carnitine supplemention and paradoxical effects on repeated anaerobic sprint

performance. J Int Soc Sports Nutr. 2010 Oct 28; 7:35. doi:10.1186/1550-2783-7-35.

Kabaroglu C., et al. Effects of L-arginine and L-carnitine on hypoxia/ reoxygenation-induced intestinal injury. Pediatr Int. 2005 Feb; 47(1):10–4. doi:10.1111/j.1442-200x.2005.01999.x.

Kuratsune H., et al. Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis. 1994 Jan; 18 Suppl 1:S. 62–7.

Lango R., et al. Propionyl-L-carnitine improves hemodynamics and metabolic markers of cardiac perfusion during coronary surgery in diabetic patients. Cardiovasc Drugs Ther. 2005 Aug; 19(4):267–75.

Liu J., et al. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/ DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-α-lipoic acid. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Feb 19; 99(4):2356–61. doi:10.1073/pnas.261709299.

Lombard K. A., et al. Carnitine status of lactoovovegetarians and strict vegetarian adults and children. Am J Clin Nutr. 1989; 50(2):301–6.

McGarry J. D., Brown N. F. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. From concept to molecular analysis. Eur J Biochem. 1997 Feb 15; 244(1):1–14. doi:10.1111/j.1432–1033.1997.00001.

Montgomery S. A., Thal L. J, Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. Int Clin Psychopharmacol. 2003 Mar; 18(2):61–71. doi:10.1097/01. yic.0000058280.28578.79.

Mortensen S. A., et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from the Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. JACC Heart Fail. 2014 Dec; 2(6):641–9. doi:10.1016/j. jchf.2014.06.008.

Noland R. C., et al. Carnitine insufifciency caused by aging overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control. J Biol Chem. 2009 Aug 21; 284(34): 22840–52. doi:10.1074/jbc.M109.032888.

Osmundsen H., Bremer J., Pedersen J. I. Metabolic aspects of peroxisomal betaoxidation. Biochim Biophys Acta. 1991 Sep 11; 1085(2):141–58. doi:10.1016/0005-2760(91)90089-Z.

Pande S. V. A mitochondrial carnitine acylcarnitine translocase system. Proc Natl Acad Sci U S A. 1975 Mar; 72(3):883–7.

Pande S. V., Parvin R. Carnitine-acylcarnitine translocase catalyzes an equilibrating unidirectional transport as well. J Biol Chem. 1980 Apr 10; 255(7):2994–3001.

Plioplys A. V., Plioplys S. Serum levels of carnitine in chronic fatigue syndrome: clinical correlates. Neuropsychobiology 1995; 32:132–8.

Pons R., De Vivo D. C. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. J Child Neurol. 1995 Nov 1; 10 Suppl 2:S8–24.

Ramsay R. R., Arduini A. The carnitine acyltransferases and their role in modulating acyl-CoA pools. Arch Biochem Biophys. 1993 May; 302(2):307–14. doi:10.1006/abbi.1993.1216.

Rebouche C. J. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. Ann NY Acad Sci. 2004 Nov;1033:30–41. *Rebouche C. J., Paulson D. J.* Carnitine metabolism and function in humans. Annu Rev Nutr. 1986; 6:41–66.

Rebouche C. J., Paulson D. J. Carnitine function and requirements during the life cycle. FASEB J. 1992; 6 (15):3379–86. doi:10.1146/annurev.nu.06.070186.000353.

Reuter S. E., Evans A. M. Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. Clin Pharmacokinet. 2012 Sep 1; 51(9):553–72. doi:10.2165/11633940-000000000-00000.

Sachan D. S., Broquist H. P. Synthesis of carnitine from epsilon-N-trimethyllysine in post mitochondrial fractions of Neurospora crassa. Biochem Biophys Res Commun. 1980 Sep 30; 96(2):870–5. doi:10.1016/0006-291X(80)91436-9.

Sachan D. S., Hoppel C. L. Carnitine biosynthesis. Hydroxylation of N-6-trimethyl-lysine to 3-hydroxy-N6-trimethyl-lysine. Biochem J. 1980 May 15; 188 (2):529–34. doi:10.1042/bj1880529.

Serati A. R., et al. L-carnitine treatment in patients with mild diastolic heart failure is associated with improvement in diastolic function and symptoms. Cardiology. 2010; 116(3):178–82. doi:10.1159/000318810.

Sinatra S. T. The Sinatra solution: metabolic cardiology. Laguna Beach, CA: Basic Health Publications, Inc; 2011.

Steiber A., Kerner J., Hoppel C. L. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. Mol Aspects Med. 2004 Oct–Dec; 25(5–6):455–73. doi:10.1016/j.mam.2004.06.006.

Tanphaichitr V., Broquist H. P. Role of lysine and e–N-trimethyllysine in carnitine biosynthesis. II: studies in the rat. J Biol Chem. 1973; 248(6):2176–81.

Vaz F. M., Wanders R. J. Carnitine biosynthesis in mammals. Biochem J. 2002 Feb 1; 361(Part 3): 417–29. doi:10.1042/bj3610417.

Virmani A., et al. The protective role of L-carnitine against neurotoxicity evoked by drug of abuse, methamphetamine, could be related to mitochondrial dysfunction. Ann NY Acad Sci. 2002 Jun;965:225–32. doi:10.1111/j.1749–6632.2002.tb04164.

Магний

Abbott R. D., et al. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program). Am J Cardiol. 2003 Sep 15; 92(6):665–9. doi:10.1016/S0002 -9149(03)00819-1.

Alloui A., et al. Does Mg2+ deficiency induce a long-term sensitization of the central nociceptive pathways? Eur J Pharmacol. 2003 May 23; 469(l–3)65–9. doi:10.1016/S0014-2999 (03)01719-9.

Amighi J., et al. Low serum magnesium predicts neurological patients with advanced atherosclerosis. Stroke. 2004 Jan;35(1):22–7. doi:10.1161/01. STR.0000105928.95124.1F.

Demougeot C., et al. Effect of diets with different magnesium content in ischemic stroke rats. Neurosci Lett. 2004 May 13;362(1):17–20. doi:10.1016/j.neulet.2004.01.034.

Eray O., et al. Magnesium efifcacy in magnesium deficient and nondeficient patients with rapid ventricular response atrial fibrillation. Eur J Emerg Med. 2000 Dec; 7(4):287–90.

Fox C., Ramsoomair D., Carter C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. South Med J. 2001 Dec; 94(12):1195–201.

Hagen T. M., et al. (R)-alpha-lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate. FASEB J. 1999 Feb; 13(2):411–8.

Hagen T. M., et al. Mitochondrial decay in the aging rat heart: evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl-L-carnitine and/or lipoic acid. Ann NY Acad Sci. 2002 Apr; 959:491–507. doi:10.1111/j.1749–6632.2002.tb02119.

Hans C. P., Chaudhary D. P., Bansal D. D. Magnesium deficiency increases oxidative stress in rats. Ind J Exp Biol. 2002 Nov; 40(11):1275–9.

Hans C. P., Chaudhary D. P., Bansal D. D. Effect of magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. Magnes Res. 2003 Mar; l6(1):13–9.

Klevay L. M., Milne D. B. Low dietary magnesium increases supraventricular ectopy. Am J Clin Nutr. 2002 Mar; 75(3):550–4.

Kramer J. H., et al. Dietary magnesium intake influences circulating proinflammatory neuropeptide levels and loss of myocardial tolerance to postischemic stress. Exp Biol Med (Maywood). 2003 Jun; 228(6):665–73. *Kubota T., et al.* Mitochondria are intracellular magnesium stores: investigation by simultaneous fluorescent imagings in PC12 cells. Biochim Biophys Acta. 2005 May 15; 1744(1):19–28. Epub 2004 Nov 11. doi:10.1016/j. bbamcr.2004.10.013.

Laires M. J., Monteiro C. P., Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. Front Biosci. 2004 Jan; 9:262–76.

Lukaski H. C., Nielsen F. H. Dietary magnesium depletion affects metabolic responses during submaximal exercise in postmenopausal women. J Nutr. 2002 May; 132(5):930–5.

Maier J. A., et al. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. Biochim Biophys Acta. 2004 May 24; 1689(l):13–21. doi:10.1016/j.bba-dis.2004.01.002.

Moreira P. I., et al. Lipoic acid and N-acetyl cysteine decrease mitochondrial-related oxidative stress in Alzheimer disease patient fibroblasts. J Alzheimers Dis. 2007 Sep; 12(2):195–206.

Nair R. R., Nair P. Alteration of myocardial mechanics in marginal magnesium deficiency. Magnes Res. 2002 Dec; 15(3–4):287–306.

Nakayama S., et al. Mechanisms for monovalent cation-dependent depletion of intracellular Mg2+:Na(+)-independent Mg2+ pathways in guinea-pig smooth muscle. J Physiol. 2003 Sep 15;551(Pt 3):843–53. doi:10.1113/ jphysiol.2003.047795.

Paolisso G., Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. Am J Hyperten. 1997 Mar 1;10(3):346–55. doi:10.1016/S0895 -7061(96)00342-1.

Resnick L. M., et al. Cellular-free magnesium depletion in brain and muscle of normal and preeclamptic pregnancy: a nuclear magnetic resonance spectroscopic study. Hypertension. 2004 Sep:44(3):322–6. doi:10.1161/01. HYP.0000137592.76535.8c.

Rubenowitz E., Axelsson G., Rylander R. Magnesium in drinking water and death from myocardial infarction. Am J Epidemiol. l996; 143:456–62.

Sinatra S. T. The Sinatra solution: metabolic cardiology. Laguna Beach, CA: Basic Health Publications, Inc; 2011.

Takaya J., Higashino H., Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. Magnes Res. 2004 Jun; 17(2):126–36.

Touyz R. M. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. Mol Aspects Med. 2003 Feb–Jun; 24(1–3):107–36. doi:10.1016/S0098-2997(02)00094-8.

Touyz R. M., et al. Effects of low dietary magnesium intake on development of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: role of reactive oxygen species. J Hypertens. 2002 Nov; 20(11):2221–32.

Альфа-липоевая кислота

Biewenga G. P., Haenen G. R., Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. Gen Pharmacol. 1997 Sep; 29(3):315–31. doi:10.1016/ S0306-3623(96)00474-0.

Femiano F., Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alphalipoic acid (thioctic acid) therapy. J Oral Pathol Med. 2002 May; 31(5):267–9. doi:10.1034/j.1600–0714.2002.310503.

Hagen T. M., et al. (R)-alpha-lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate. FASEB J. 1999 Feb; 13(2):411–8.

Hagen T. M., et al. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. Proc Natl Acad Sci USA. 2002 Feb 19; 99(4):1870–5. doi:10.1073/pnas.261708898.

Hagen T. M., et al. Mitochondrial decay in the aging rat heart: evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl-L-carnitine and/or lipoic acid. Ann NY Acad Sci. 2002 Apr; 959:491–507. doi:10.1111/j.1749–6632.2002.tb02119.

Hager K., et al. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer type dementia. Arch Gerontol Geriatr. 2001 Jun; 32(3):275–82.

Jia L., et al. Acrolein, a toxicant in cigarette smoke, causes oxidative damage and mitochondrial dysfunction in RPE cells: protection by (R)-alpha-lipoic acid. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Jan; 48(1):339–48. doi:10.1167/iovs.06-0248.

Jiang T., et al. Lipoic acid restores age-associated impairment of brain energy metabolism through the modulation of Akt/JNK signaling and PGC1α transcriptional pathway. Aging Cell. 2013 Dec; 12(6):1021–31. doi:10.1111/acel.12127. doi:10.1111/acel.12127.

Kim D. C., et al. Lipoic acid prevents the changes of intracellular lipid partitioning by free fatty acid. Gut Liver. 2013 Mar; 7(2):221–7. doi:10.5009/gnl.2013.7.2.221.

Li C. J., et al. Attenuation of myocardial apoptosis by alpha-lipoic acid through suppression of mitochondrial oxidative stress to reduce diabetic cardiomyopathy. Chin Med J (Engl). 2009 Nov 5; 122(21):2580–6.

Liu J., Killilea D. W., Ames B. N. Age-associated mitochondrial oxidative decay: improvement of carnitine acetyltransferase substrate-binding affinity and activity in brain by feeding old rats acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Feb 19; 99(4):1876–81. doi:10.1073/pnas.261709098.

Liu J, et al. Delaying brain mitochondrial decay and aging with mitochondrial antioxidants and metabolites. Ann NY Acad Sci. 2002 Apr;959:133– 66. doi:10.1111/j.1749–6632.2002.tb02090.x.

Liu J., et al. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/ DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha- lipoic acid. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Feb 19; 99(4):2356–61. doi:10.1073/pnas.261709299.

Meydani M., et al. The effect of long-term dietary supplementation with antioxidants. Ann NY Acad Sci. 1998 Nov 20; 854:352–60. doi:10.1111/j.1749–6632.1998.tb09915.

Nyengaard J. R., et al. Interactions between hyperglycemia and hypoxia: implications for diabetic retinopathy. Diabetes. 2004 Nov; 53(11):2931–8. doi:10.2337/diabetes.53.11.2931.

Scott B. C., et al. Lipoic and dihydrolipoic acids as antioxidants. A critical evaluation. Free Radic Res. 1994 Feb; 20(2):119–33. doi:10.3109/10715769409147509.

Tappel A., Fletcher B., Deamer D. Effect of antioxidants and nutrients on lipid peroxidation fluorescent products and aging parameters in the mouse. J Gerontol. 1973 Oct; 28(4):415–24. doi:10.1093/geronj/28.4.415. *Thornalley P. J.* Glycation in diabetic neuropathy: characteristics, consequences, causes, and therapeutic options. Int Rev Neurobiol. 2002; 50:37–7. doi:10.1016/S0074-7742(02)50072-6.

Williamson J. R., et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. Diabetes. 1993 Jun; 42(6):801–13. doi:10.2337/diab.42.6.801. *Ziegler D., et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med. 2004 Feb; 21(2):114–21. doi:10.1111/j.1464–5491.2004.01109.

Zhou L., et al. α-Lipoic acid ameliorates mitochondrial impairment and reverses apoptosis in FABP3-overexpressing embryonic cancer cells. J Bioenerg Biomembr. 2013 Oct;45(5): 459–66. Epub 2013 Mar 28.

Креатин

Andrews R., et al. The effect of dietary creatine supplementation on skeletal muscle metabolism in congestive heart failure. Eur Heart J. 1998 Apr; 19(4):617–22.

Balestrino M., et al. Role of creatine and phosphocreatine in neuronal protection from anoxic and ischemic damage. Amino Acids. 2002; 23(1–3):221–9. doi:10.1007/s00726-001-0133-3.

Broqvist M., et al. Nutritional assessment and muscle energy metabolism in severe chronic congestive heart failure—effects of long-term dietary supplementation. Eur Heart J. 1994 Dec;15(12):1641–50. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060447.

Ferrante R. J., et al. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of Huntington’s disease. J Neurosci. 2000 Jun 15;20(12):4389–97. *Field M. L.* Creatine supplementation in congestive heart failure [letter]. Cardiovasc Res 1996 Jan; 31(1):174–6.

Gordon A., et al. Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance. Cardiovasc Res. 1995 Sep; 30(3):413–8.

Klivenyi P., et al. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Med. 1999 Mar; 5(3):347–50. doi:10.1038/6568.

Malcon C., Kaddurah-Daouk R., Beal M. F. Neuroprotective effects of creatine administration against NMDA and malonate toxicity. Brain Res. 2000 Mar 31; 860(1–2):195–8. doi:10.1016 /S0006-8993(00)02038-2.

Matthews R. T., et al. Neuroprotective effects of creatine and cyclocre-atine in animal models of Huntington's disease. J Neurosci. 1998 Jan; 18(1):156–63.

Matthews R. T., et al. Creatine and cyclocreatine attenuate MPTP neurotoxicity. Exp Neurol. 1999 May; 157(1):142–9. doi:10.1006/exnr.1999.7049. *Park J. H., et al.* Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1998 Mar; 41(3):406–13. doi:10.1002/1529-0131(199803)41:3<406::AID-ART5>3.0.CO;2-L.

Tarnopolsky M., Martin J. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. Neurology. 1999 Mar 10; 52(4):854–7.

Walter M. C., et al. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: a double blind, placebo-controlled clinical study. Neurology. 2000 May 9; 54(9):1848–50.

Витамины группы В

Bernsen P. L., et al. Successful treatment of pure myopathy, associated with complex I deficiency, with riboflavin and carnitine. Arch Neurol. 1991 Mar; 48(3):334–8. doi:10.1001/archneur.1991.00530150106028.

Bernsen P. L., et al. Treatment of complex I deficiency with riboflavin. J Neurol Sci. 1993 Sep; 118(2):181–7. doi:10.1016/0022-510X(93)90108-B. *Bettendorff L., et al.* Low thiamine diphosphate levels in brains of patients with frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer's type. J Neurochem. 1997 Nov; 69(5):2005–10. doi:10.10 46/j.1471–4159.1997.69052005.

Bogan K. L., Brenner C. Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD+ precursor vitamins in human nutrition. Annu Rev Nutr. 2008; 28: 115–30. doi:10.1146/annurev. nutr.28.061807.155443.

Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and s-adenosylmethionine. Psychiatr Clin North Am. 2013 Mar;36(1):1–13. doi:10.1016/j.psc.2012.12.001.

Bugiani M., et al. Effects of riboflavin in children with complex II deficiency. Brain Dev. 2006 Oct; 28(9):576–81. doi:10.1016/j.braindev.2006.04.001. *Cantó C., et al.* The NAD(+) precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against

high-fat diet-induced obesity. Cell Metab. 2012 Jun 6;15(6):838–47. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.022.

Czerniecki J., Czygier M. Cooperation of divalent ions and thiamin diphosphate in regulation of the function of pig heart pyruvate dehydrogenase complex. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2001 Dec; 47(6):385–6.

Denu J. M. Vitamins and aging: pathways to NAD+ synthesis. Cell. 2007 May 4;129(3):453–4. doi:10.1016/j.cell.2007.04.023.

Garbin L., Plebani M., Terribile P. M. Effect of ACP (pyridoxine-2-oxo-glutarate) on CCl4 intoxication and in streptozotocin-induced ketosis in rat. Acta Vitaminol Enzymol. 1977;31(6):175–8.

Gerards M., et al. Riboflavin-responsive oxidative phosphorylation complex I deficiency caused by defective ACAD9: new function for an old gene. Brain. 2011 Jan; 134(Pt 1):210–9. doi:10.1093/brain/awq273.

Hartman T. J., et al. Association of the B-vitamins pyridoxal 5'-phosphate (B(6)), B(12), and folate with lung cancer risk in older men. Am J Epidemiol. 2001 Apr 1; 153(7):688–94. doi:10.1093/aje/153.7.688.

Iliev I. S., et al. Enzyme activity changes in chronic alcoholic intoxication and the simultaneous administration of pyridoxine. Vopr Pitan. 1982 Nov; (6):54–6.

Imai S. I., Guarente L. NAD(+) and sirtuins in aging and disease. Trends Cell Biol. 2014 Aug; 24(8):464–71. Epub 2014 Apr 28. doi:10.1016/j.tcb.2014.04.002.

Ke Z. J., et al. Reversal of thiamine deficiency-induced neurodegeneration. J Neuropathol Exp Neurol. 2003 Feb;62(2):195–207. doi:10.1093/jnen/62.2.195.

Kelly G. The coenzyme forms of vitamin B12: toward an understanding of their therapeutic potential. Altern Med Rev. 1997 Sep; 2(6):459–71.

Kotegawa M., Sugiyama M., Haramaki N. Protective effects of riboflavin and its derivatives against ischemic reperfused damage of rat heart. Biochem Mol Biol Int. 1994 Oct; 34(4):685–91.

Maassen J. A. Mitochondrial diabetes, diabetes and the thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome and MODY-2. Diseases with common pathophysiology? Panminerva Med. 2002 Dec; 44(4):295–300. *Magni G., et al.* Enzymology of mammalian NAD metabolism in health and disease. Front Biosci. 2008 May 1; 13:6135–54.

Marriage B., Clandinin M. T., Glerum D. M. Nutritional cofactor treatment in mitochondrial disorders. J Am Diet Assoc. 2003 Aug; 103(8):1029–38. doi:10.1053/jada.2003.50196.

McComsey G. A., Lederman M. M. High doses of riboflavin and thiamine may help in secondary prevention of hyperlactatemia. AIDS Read. 2002 May; 12(5):222–4.

Miner S. E., et al. Pyridoxine improves endothelial function in cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2001 Sep; 20(9):964–9. doi:10.1016/S1053-2498(01)00293-5.

Naito E., et al. Thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in two patients caused by a point mutation (F205L and L216F) within the thiamine pyrophosphate binding region. Biochim Biophys Acta. 2002 Oct 9;1588(1):79–84. doi:10.1016/S0925-4439(02)00142-4.

Okada H., et al. Vitamin B6 supplementation can improve peripheral polyneuropathy in patients with chronic renal failure on high-flux haemodialysis and human recombinant erythropoietin. Nephrol Dial Transplant. 2000 Sep; 15(9):1410–3. doi:10.1093/ndt/15.9.1410.

Pomero F., et al. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose. Acta Diabetol. 2001; 38(3):135–8. *Sasaki Y., Araki T., Milbrandt J.* Stimulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthetic pathways delays axonal degeneration after axotomy. J Neurosci. 2006 Aug 16; 26(33):8484–91. doi:10.1523/JNEU-ROSCI.2320-06.2006.

Sato Y., et al. Mitochondrial myopathy and familial thiamine deficiency. Muscle Nerve. 2000 Jul; 23(7):1069–75. doi:10.1002/1097-4598(200007)23:7<1069::AID-MUS9>3.0.CO;2–0.

Sauve A. A. NAD+ and vitamin B3: from metabolism to therapies. J Pharmacol Exp Ther. 2008 Mar; 324(3):883–93. Epub 2007 Dec 28. doi:10.1124/ jpet.107.120758.

Scholte H. R., et al. Riboflavin-responsive complex I deficiency. Biochim Biophys Acta. 1995 May 24; 1271(1):75–83. doi:10.1016/0925-4439(95)00013-T.

Sheline C. T., et al. Cofactors of mitochondrial enzymes attenuate copper-induced death in vitro and in vivo. Ann Neurol. 2002 Aug; 52(2):195–204. doi:10.1002/ana.10276.

Subramanian V. S., et al. Mitochondrial uptake of thiamin pyrophosphate: physiological and cell biological aspects. PLoS One. 2013 Aug 30; 8(8):e73503. doi:10.1371/journal.pone.0073503.

Tahiliani A. G., Beinlich C. J. Pantothenic acid in health and disease. Vi-tam Horm. 1991 Feb; 46: 165–228. doi:10.1016/S0083-6729(08)60684-6. *Tempel W., et al.* Nicotinamide riboside kinase structures reveal new pathways to NAD+. PLoS Biol. 2007 Oct 2; 5(10):e263. doi:10.1371/journal. pbio.0050263

Togay-Isikay C., Yigit A., Mutluer N. Wernicke's encephalopathy due to hyperemesis gravidarum: an under-recognised condition. Aust NZJ Obstet Gynaecol. 2001 Nov; 41(4): 453–6. doi:10.1111/j.1479-828X.2001.tb01330. *Watanabe F.* Vitamin B12 sources and bioavailability. Exp Biol Med (Maywood). 2007 Nov; 232(10):1266–74. doi:10.3181/0703-MR-67.

Yang T., Chan N. Y., Sauve A. A. Syntheses of nicotinamide riboside and derivatives: effective agents for increasing nicotinamide adenine dinucleotide concentrations in mammalian cells. J Med Chem. 2007 Dec 27;50(26):6458–61. Epub 2007 Dec 6. doi:10.1021/jm701001c.

Youssef J. A., Song W. O., Badr M. Z. Mitochondrial, but not peroxisomal, beta-oxidation of fatty acids is conserved in coenzyme A-deficient rat liver. Mol Cell Biochem. 1997 Oct; 175(1–2):37–42.

Железо

Atamna H. Heme, iron, and the mitochondrial decay of ageing. Aging Res Rev. 2004 Jul; 3(3):303–18. doi:10.1016/j.arr.2004.02.002

Atamna H., et al. Heme deficiency may be a factor in the mitochondrial and neuronal decay of aging. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Nov 12; 99(23):14807–12. Epub 2002 Nov 4. doi:10.1073/pnas.192585799.

Stoltzfus R. J. Iron deficiency: global prevalence and consequences. Food Nutr Bull. 2003 Dec; 24(4 Suppl):S99–103. doi:10.1177/1564826503024 4S206.

Ресвератрол и птеростильбен

Alcaín F. J., Villalba J. M. Sirtuin activators. Expert Opin Ther Pat. 2009 Apr; 19(4):403–14. doi:10.1517/13543770902762893.

Alosi J. A., et al. Pterostilbene inhibits breast cancer in vitro through mitochondrial depolarization and induction of caspase-dependent apoptosis. J Surg Res. 2010 Jun 15; 161(2):195–201. Epub 2009 Aug 18. doi:10.1016/j. jss.2009.07.027.

Bagchi D., et al. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. Mutat Res. 2003 Feb–Mar; 523–524:87–97. doi:10.1016/ S0027-5107(02)00324-X.

Baur J. A., et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature. 2006 Nov 16; 444(7177):337–42. doi:10.1038/ nature05354.

Chiou Y. S., et al. Pterostilbene is more potent than resveratrol in preventing azoxymethane (AOM)-induced colon tumorigenesis via activation of the NF-E2-related factor 2 (Nrf2) mediated antioxidant signaling pathway. J Agric Food Chem. 2011 Mar 23; 59(6):2725–33. Epub 2011 Feb 28. doi:10.1021/jf2000103.

Joseph J. A., et al. Cellular and behavioral effects of stilbene resveratrol analogues: implications for reducing the deleterious effects of aging. J Agric Food Chem. 2008; 56(22):10544–51. doi:10.1021/jf802279h.

Lagouge M., et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Cell. 2006 Dec 15; 127(6):1109–22. doi:10.1016/j.cell.2006.11.013.

Li Y. G., et al. Resveratrol protects cardiomyocytes from oxidative stress through SIRT1 and mitochondrial biogenesis signaling pathways. Biochem Biophys Res Commun. 2013 Aug 23;438(2):270–6. Epub 2013 Jul 24. doi:10.1016/j.bbrc.2013.07.042.

Lin V. C., et al. Activation of AMPK by pterostilbene suppresses lipogenesis and cell-cycle progression in p53 positive and negative human prostate cancer cells. J Agric Food Chem. 2012 Jun 27; 60(25):6399–407. Epub 2012 Jun 19. doi:10.1021/jf301499e.

Macicková T., et al. Effect of stilbene derivative on superoxide generation and enzyme release from human neutrophils in vitro. Interdiscip Toxicol. 2012 Jun; 5(2):71–5. doi:10.2478 /v10102-012-0012-7.

Meng X. L., et al. Effects of resveratrol and its derivatives on lipopolysaccharide-induced microglial activation and their structure-activity relationships. Chem Biol Interact. 2008 Jul 10; 174(1):51–9. doi:10.1016/j. cbi.2008.04.015.

Moon D., et al. Pterostilbene induces mitochondrially derived apoptosis in breast cancer cells in vitro. J Surg Res. 2013 Apr; 180(2):208–15. Epub 2012 Apr 29. doi:10.1016/j.jss.2012.04.027.

Nutakul W., et al. Inhibitory effects of resveratrol and pterostilbene on human colon cancer cells: a side-by-side comparison. J Agric Food Chem. 2011 Oct 26; 59(20):10964–70. doi:10.1021 /jf202846b.

Pan M. H., et al. Pterostilbene induces apoptosis and cell cycle arrest in human gastric carcinoma cells. J Agric Food Chem. 2007 Sep 19; 55(19):7777–85. Epub 2007 Aug 16. doi:10.1021/jf071520h.

Pan Z., et al. Identification of molecular pathways affected by pterostilbene, a natural dimethylether analog of resveratrol. BMC Med Genomics. 2008 Mar 20; 1:7. doi:10.1186 /1755-8794-1-7.

Pari L., Satheesh M. A. Effect of pterostilbene on hepatic key enzymes of glucose metabolism in streptozotocin- and nicotinamide-induced diabetic rats. Life Sci. 2006; 79(7):641–5. doi:10.1016/j.lfs.2006.02.036.

Park E. S., et al. Pterostilbene, a natural dimethylated analog of resveratrol, inhibits rat aortic vascular smooth muscle cell proliferation by blocking Akt-dependent pathway. Vascul Pharmacol. 2010 Jul–Aug; 53(1–2):61–7. doi:10.1016/j.vph.2010.04.001.

Pearson K. J., et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending lifespan. Cell Metab. 2008 Aug; 8(2):157–68. doi:10.1016/j.cmet.2008.06.011.

Polley K. R., et al. Influence of exercise training with resveratrol supplementation on skeletal muscle mitochondrial capacity. Appl Physiol Nutr Metab. 2016; 41(1):26–32. doi:10.1139 /apnm-2015-0370.

Priego S., et al. Natural polyphenols facilitate elimination of HT-29 colorectal cancer xenografts by chemoradiotherapy: a Bcl-2- and superoxide dismutase

2-dependent mechanism. Mol Cancer Ther. 2008 Oct; 7(10):3330–42. doi:10.1158/1535-7163.MCT-08-0363.

Remsberg C. M., et al. Pharmacometrics of pterostilbene: preclinical pharmacokinetics and metabolism, anticancer, antiinflammatory, antioxidant and analgesic activity. Phytother Res. 2008 Feb; 22(2):169–79. doi:10.1002/ ptr.2277.

Rimando A. M., et al. Pterostilbene, a new agonist for the peroxisome proliferator-activated receptor r-Isoform, lowers plasma lipoproteins and cholesterol in hypercholesterolemic hamsters. J Agric Food Chem. 2005; 53:3403–7. doi:10.1021/jf0580364.

Siva B., et al. Effect of polyphenoics extracts of grape seeds (GSE) on blood pressure (BP) in patients with the metabolic syndrome (MetS). FASEB J. 2006; 20:A305.

Wang J., et al. Grape-derived polyphenolics prevent Abeta oligomerization and attenuate cognitive deterioration in a mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci. 2008 Jun 18; 28(25):6388–92. doi:10.1523/JNEURO-SCI.0364-08.2008.

Williams C. M., et al. Blueberry-induced changes in spatial working memory correlate with changes in hippocampal CREB phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. Free Radic Biol Med. 2008 Aug 1; 45(3):295–305. doi:10.1016/j.freerad biomed.2008.04.008.

Youdim K. A., et al. Short-term dietary supplementation of blueberry polyphenolics: beneficial effects on aging brain performance and peripheral tissue function. Nutr Neurosci. 2000 Jul 13;3:383–97. doi:10.1080/10284 15X.2000.11747338.

Кетогенная диета и ограничение калорий

Anderson R. M., et al. Manipulation of a nuclear NAD+ salvage pathway delays aging without altering steady-state NAD+ levels. J Biol Chem. 2002 May 24;277(21):18881–90. doi:10.1074 /jbc.M111773200.

Araki T., Sasaki Y., Milbrandt J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. Science. 2004 Aug 13; 305(5686):1010–3. doi:10.1126/science.1098014.

Campbell M. K., Farrell, S. O. Biochemistry. 5th edition. Pacific Grove, Thomson Brooks/Cole; 2006. 579 p.

Carrière A., et al. Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure. Diabetes. 2014 Oct; 63(10):3253–65. Epub 2014 May 1. doi:10.2337/db13-1885. Castello L, et al. Calorie restriction protects against age-related rat aorta sclerosis. FASEB J. 2005 Nov; 19(13):1863–5. Epub 2005 Sep 8. doi:10.1096/ fj.04-2864fje. Cohen HY, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. Science. 2004 Jul 16; 305(5682):390–2.

doi:10.1126/science.1099196. Colman RJ, et al. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. Nat Commun. 2014 Apr 1; 5:3557. doi:10.1038/ncomms4557.

Estrada N. M., Isokawa M. Metabolic demand stimulates CREB signaling in the limbic cortex: implication for the induction of hippocampal synaptic plasticity by intrinsic stimulus for survival. Front Syst Neurosci. 2009 Jun 9; 3:5. doi:10.3389/neuro.06.005.2009.

Guarente L., Picard F. Calorie restriction – the SIR2 connection. Cell. 2005 Feb 25; 120(4): 473–82. doi:10.1016/j.cell.2005.01.029.

Hasselbalch S. G., et al. Brain metabolism during short-term starvation in humans. J Cereb Blood Flow Metab. 1994 Jan; 14(1):125–31. doi:10.1038/ jcbfm.1994.17.

Ivanova D. G., Yankova T. M. The free radical theory of aging in search of a strategy for increasing life span. Folia Med (Plovdiv). 2013 Jan–Mar; 55(1):33–41. doi:10.2478/folmed-2013-0003.

Jarrett S. G., et al. The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels. J Neurochem. 2008 Aug; 106(3):1044–51. doi:10.1111/j.1471–4159.2008.05460.x. Epub 2008 May 5.

Jung K. J., et al. The redox-sensitive DNA binding sites responsible for age-related downregulation of SMP30 by ERK pathway and reversal by calorie restriction. Antioxid Redox Signal. 2006 Mar–Apr;8(3–4):671–80. doi:10.1089/ars.2006.8.671.

Kashiwaya Y., et al. D-b-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer’s and Parkinson’s disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2000 May 9; 97(10):5440–4. doi:10.1073/pnas.97.10.5440.

Kodde I. F., et al. Metabolic and genetic regulation of cardiac energy substrate preference. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2007 Jan; 146(1):26–39. Epub 2006 Oct 3. doi:10.1016/j.cbpa.2006.09.014.

Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 1999 Nov–Dec;15(6):412–26. doi:10.1002 /(SICI)1520-7560(199911/12)15:6<412::AID-DMRR72>3.0.CO;2–8.

Lim E. L., et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. Diabetologia. 2011 Oct;54(10):2506–14. Epub 2011 Jun 9. doi:10.1007/ s00125-011-2204-7.

Lin S. J, et al. Calorie restriction extends yeast life span by lowering the level of NADH. Genes Dev. 2004 Jan 1; 18(1):12–6. doi:10.1101/gad.1164804. *Mattson M. P., Chan S. L., Duan W.* Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. Physiol Rev. 2002 Jul; 82(3):637–72. doi:10.1152/physrev.00004.2002.

McInnes N., et al. Piloting a remission strategy in type 2 diabetes: results of a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2017 May 1; 102(5):1596–1605. Epub 2017 Mar 15. doi:10.1210/jc.2016–3373.

Mercken E. M., et al. Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile. Aging Cell. 2013 Aug; 12(4):645–51. Epub 2013 Apr 20. doi:10.1111/acel.12088.

Picard F., et al. Sirt 1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPARgamma. Nature. 2004 Jun 17; 429(6993):771–6. doi:10.1038/ nature02583.

Prins M. L. Cerebral metabolic adaptation and ketone metabolism after brain injury. J Cereb Blood Flow Metab. 2008 Jan; 28(1):1–16. Epub 2007 Aug 8. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600543.

Revollo J. R., Grimm A. A., Imai S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. J Biol Chem. 2004 Dec 3; 279(49):50754–63. doi:10.1074/ jbc.M408388200.

Rose G., et al. Variability of the SIRT3 gene, human silent information regulator Sir2 homologue, and survivorship in the elderly. Exp Gerontol. 2003 Oct; 38(10):1065–70. doi:10.1016/S0531-5565(03)00209-2.

Sato K., et al. Insulin, ketone bodies, and mitochondrial energy transduction. FASEB J. 1995 May; 9(8):651–8.

Scheibye-Knudsen M, et al. A high-fat diet and NAD(+) activate Sirt1 to rescue premature aging in cockayne syndrome. Cell Metab. 2014 Nov 4; 20(5):840–55. Epub 2014 Nov 4. doi:10.1016/j.cmet.2014.10.005.

Sharman M. J., et al. A ketogenic diet favorably affects serum biomarkers for cardiovascular disease in normal-weight young men. J Nutr. 2002 Jul; 132(7):1879–85.

Sort R., et al. Ketogenic diet in 3 cases of childhood refractory status epilepticus. Eur J Paediatr Neurol. 2013 Nov; 17(6):531–6. Epub 2013 Jun 7. doi:10.1016/j.ejpn.2013.05.001.

Spindler S. R. Caloric restriction: from soup to nuts. Aging Res Rev. 2010 Jul; 9(3):324–53. doi:10.1016/j.arr.2009.10.003.

VanItallie T. B., Nufert T. H. Ketones: metabolism's ugly duckling. Nutr Rev. 2003 Oct; 61(10): 327–41. doi:10.1301/nr.2003.oct.327–341.

Veech R. L., et al. Ketone bodies, potential therapeutic uses. IUBMB Life. 2001 Apr;51(4): 241–7. doi:10.1080/152165401753311780.

Wang S. P., et al. Metabolism as a tool for understanding human brain evolution: lipid energy metabolism as an example. J Hum Evol. 2014 Dec; 77:41–9. Epub 2014 Dec 6. doi:10.1016 /j.jhevol.2014.06.013.

Wegman M. P., et al. Practicality of intermittent fasting in humans and its effect on oxidative stress and genes related to aging and metabolism. Rejuvenation Res. 2015 Apr; 18(2):162–72. doi:10.1089/rej.2014.1624.

Wood J. G., et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay aging in metazoans. Nature. 2004 Aug 5; 430(7000):686–9. doi:10.1038/ nature02789.

Массаж и гидротерапия

Boon M. R., et al. Brown adipose tissue: the body's own weapon against obesity? Ned Tijdschr Geneeskd. 2013; 157(20):A5502.

Crane J. D., et al. Massage therapy attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage. Sci Transl Med. 2012 Feb 1;4(119):119ra13. doi:10.1126/scitranslmed.3002882.

Lee P., et al. Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. Diabetes. 2014 Nov; 63(11):3686–98. Epub 2014 Jun 22. doi:10.2337/db14-0513.

Lo K. A, Sun L. Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. Biosci Rep. 2013 Sep 6; 33(5):e00065. Epub Jul 30.

van der Lans A. A, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. J Clin Invest. 2013 Aug;123(8):3395–403. Epub 2013 Jul 15. doi:10.1172 /JCI68993.

Физическая активность и специальные упражнения

Alf D., Schmidt M. E., Siebrecht S. C. Ubiquinol supplementation enhances peak power production in trained athletes: a double-blind, placebo controlled study. J Int Soc Sports Nutr. 2013 Apr 29;10(1):24. Epub. doi:10.1186/1550-2783-10-24.

Alzheimer's Association International Conference (AAIC); 2012 Jul 14–19; Vancouver, BC. Alzheimers Dement. Abstract F1-03-01.

Alzheimer's Association International Conference (AAIC); 2012 Jul 14–19; Vancouver, BC. Alzheimers Dement. Abstracts FI-03-02.

Alzheimer's Association International Conference (AAIC); 2012 Jul 14–19; Vancouver, BC. Alzheimers Dement. Abstracts P1-109.

Alzheimer's Association International Conference (AAIC); 2012 Jul 14–19; Vancouver, BC. Alzheimers Dement. Abstracts P1-121.

Barrès R., et al. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. Cell Metab. 2012 Mar 7; 15(3):405–11. doi:10.1016/j. cmet.2012.01.001.

Bergeron R., et al. Chronic activation of AMP kinase results in NRF-1 activation and mitochondrial biogenesis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001 Dec; 281(6):E1340–E1346.

Brown W. J., Pavey T., Bauman A. E. Comparing population attributable risks for heart disease across the adult lifespan in women. Br J Sports Med. 2015 Jul 29. Epub 2014 May 8. doi:10.1136/bjsports-2015-095213. *Campbell P., et al.* Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. J Clin Oncol. 2013 Mar 1; 31(7):876–85. doi:10.1200/JCO.2012.45.9735.

Clanton T. L. Hypoxia-induced reactive oxygen species formation in skeletal muscle. J Appl Physiol (1985). 2007 Jun; 102(6):2379–88. doi:10.1152/japplphysiol.01298.2006.

Díaz-Castro J., et al. Coenzyme Q(10) supplementation ameliorates inflammatory signaling and oxidative stress associated with strenuous exercise. Eur J Nutr. 2012 Oct; 51(7):791–9. Epub 2011 Oct 12. doi:10.1007/s00394-011-0257-5.

Erickson K. I., et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci USA. 2011 Feb 15; 108(7):3017–22. Epub 2011 Jan 31. doi:10.1073/pnas.1015950108.

Gioscia-Ryan R. A., et al. Voluntary aerobic exercise increases arterial resilience and mitochondrial health with aging in mice. Aging (Albany NY). 2016 Nov 22; 8(11):2897–2914. doi:10.18632/aging.101099.

Gram M., Dahl R., Dela F. Physical inactivity and muscle oxidative capacity in humans. Eur J Sport Sci. 2014; 14(4):376–83. Epub 2013 Aug 1. doi:10.1080/17461391.2013.823466.

Greggio C., et al. Enhanced respiratory chain supercomplex formation in response to exercise in human skeletal muscle. Cell Metab. 2017 Feb 7; 25(2):301–11. Epub 2016 Dec 1. doi:10.1016/j.cmet.2016.11.004.

Hood D. A. Contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle [invited review]. J Appl Physiol (1985). 2001 Mar; 90(3):1137– 57.

Johnson M. L., et al. Chronically endurance-trained individuals preserve skeletal muscle mitochondrial gene expression with age but differences within age groups remain. Physiol Rep. 2014 Dec; 2(12):e12239. Epub 2014 Dec 18. doi:10.14814/phy2.12239.

Kang C., et al. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: role of PGC-1α. Exp Gerontol. 2013 Nov; 48(11):1343–50. Epub 2013 Aug 29. doi:10.1016/j.exger.2013.08.004. *Koltai E., et al.* Age-associated declines in mitochondrial biogenesis and protein quality control factors are minimized by exercise training. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012 Jul 15; 303(2):R127–R134. Epub 2012 May 9. doi:10.1152/ajpregu.00337.2011.

Konopka A. R., et al. Markers of human skeletal muscle mitochondrial biogenesis and quality control: effects of age and aerobic exercise training. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Apr; 69(4):371–8. Epub 2013 Jul 20. doi:10.1093/gerona/glt107.

Konopka A. R., et al. Defects in mitochondrial efifciency and H2O2 emissions in obese women are restored to a lean phenotype with aerobic exercise training. Diabetes. 2015 Jun; 64(6):2104–15. doi:10.2337/db14-1701. *Lawson E. C., et al.* Aerobic exercise protects retinal function and structure from light-induced retinal degeneration. J Neurosci. 2014 Feb 12; 34(7):2406–12. doi:10.1523/JNEUROSCI.2062-13.2014.

Liu C. C., et al. Lycopene supplementation attenuated xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in skeletal muscle tissues of rats after exhaustive exercise. Br J Nutr. 2005; 94: 595–601. doi:10.1079/BJN20051541. *Marcelino T. B., et al.* Evidences that maternal swimming exercise improves antioxidant defenses and induces mitochondrial biogenesis in brain of young Wistar rats. Neuroscience. 2013 Aug 29; 246:28–39. Epub 2013 Apr 29. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.04.043.

Melov S., et al. Resistance exercise reverses aging in human skeletal muscle. PLoS One. 2007 May 23; 2(5):e465. doi:10.1371/journal.pone.0000465.

Menshikova E. V., et al. Effects of exercise on mitochondrial content and function in aging human skeletal muscle. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006 Jun; 61(6):534–40.

Nikolaidis M. G., Jamurtas A. Z. Blood as a reactive species generator and redox status regulator during exercise. Arch Biochem Biophys. 2009 Oct 15; 490(2):77–84. doi:10.1016/j.abb.2009.08.015.

Powers S. K., Jackson M. J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiol Rev. 2008 Oct; 88(4):1243–76. doi:10.1152/physrev.00031.2007.

Reichhold S., et al. Endurance exercise and DNA stability: is there a link to duration and intensity? Mutat Res. 2009 Jul–Aug; 682(1):28–38. doi:10.1016/j.mrrev.2009.02.002.

Richardson R. S., et al. Myoglobin O2 desaturation during exercise: evidence of limited O2 transport. J Clin Invest. 1995 Oct; 96(4):1916–26. doi:10.1172/JCI118237.

Safdar A., et al. Exercise increases mitochondrial PGC-1alpha content and promotes nuclear-mitochondrial cross-talk to coordinate mitochondrial biogenesis. J Biol Chem. 2011 Mar 25;286(12):10605–17. Epub 2011 Jan 18. doi:10.1074/jbc.M110.211466.

Schnohr P, et al. Longevity in male and female joggers: the Copenhagen city heart study. Am J Epidemiol. 2013 Apr 1; 177(7):683–9. Epub 2013 Feb 28. doi:10.1093/aje/kws301.

Siddiqui N. I., Nessa A., Hossain M. A. Regular physical exercise: way to healthy life. Mymensingh Med J. 2010 Jan; 19(1):154–8.

Steiner J. L., et al. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. J Appl Physiol (1985). 2011 Oct; 111(4):1066–71. Epub 2011 Aug 4. doi:10.1152/japplphysiol.00343.2011.

Suzuki K., et al. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. Eur J Appl Physiol. 2000 Jan;81: 281–7.

Toledo F. G., et al. Effects of physical activity and weight loss on skeletal muscle mitochondria and relationship with glucose control in type 2 diabetes. Diabetes. 2007 Aug; 56(8):2142–7. Epub 2007 May 29. doi:10.2337/ db07-0141.

Urso M. L., Clarkson P. M. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. Toxicology. 2003; 189(1–2):41–54. doi:10.1016/S0300-483X(03)00151-3.

Yuki A., et al. Relationship between physical activity and brain atrophy progression. Med Sci Sports Exerc. 2012 Dec; 44(12):2362–8. doi:10.1249/ MSS.0b013e3182667d1d.

Zong H., et al. AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation. ProcNatlAcad-Sci USA. 2002 Dec 10; 99(25): 15983–7. Epub 2002 Nov 20. doi:10.1073/ pnas.252625599.