

МЕТАБОЛІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ В МІТОХОНДРІЯХ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ ШЛЯХ ОМОЛОДЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ



Е.Г. МАНЖАЛІЙ

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

В.В. ДУНАЄВСЬКА

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

О.М. БАКА

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

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зав. відділом репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Контакти:

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

ВСТУП

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

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

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

На рівні клітин старіння проявляється такими порушеннями, як:

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

РОЛЬ МІТОХОНДРІЙ
У ПРОЦЕСАХ СТАРІННЯ

Мітохондрії – це клітинні органели, основна функція яких полягає у виробництві енергії у вигляді молекули АТФ. Порушення енергетичного обміну розглядається як один із провідних патологічних процесів, що призводить до незворотних наслідків і загибелі організму [10–13].

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

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

Порушення в системі клітинного енергоутворення є важливим елементом патогенезу багатьох захво-

рювань. На думку низки авторів, підтримання життя в екстремальних умовах можливе доти, доки дефіцит енергії не досягне критичних значень [21, 22, 24, 25].

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

ОСНОВНІ ЕТАПИ КАТАБОЛІЗМУ ПОЖИВНИХ РЕЧОВИН

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

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

- Перша стадія – великі молекули під впливом складних ферментативних систем розщеплюються на простіші: вуглеводи – до гексоз і пентоз, ліпіди – до гліцерину і жирних кислот, а з білків утворюється близько 20 амінокислот.
- Друга стадія – подальше розщеплення утворених з'єднань. Із 20 різних амінокислот утворюється лише кілька кінцевих продуктів, а саме: ацетилкоензим А (ацетил-КоА), α -кетоглутарова і щавелевооцтова кислоти. Жирні кислоти в процесі β -окислення перетворюються на ацетил-КоА, а гексози розщеплюються до пірвіноградної кислоти, яка потім у процесі окисного декарбоксилювання також перетворюється на ацетил-КоА. Метаболіти, що утворилися на другій стадії розпаду поживних речовин (ацетил-КоА, α -кетоглутарова, щавелевооцтова кислоти), входять у третю стадію, яка є для них спільною і на якій вони в кінцевому підсумку

окислюються до вуглекислого газу та води.

• Третя стадія – термінальне окислення поживних речовин, у процесі якого вивільнюється основна маса енергії, здійснюється в мітохондріях через цикл трикарбонових кислот і мітохондріальний дихальний ланцюг. Цикл трикарбонових кислот – загальний кінцевий шлях окисного катаболізму всіх видів клітинного «палива» в аеробних умовах. У цьому циклі під дією специфічних дегідрогеназ відбуваються процеси дегідрування субстратів, відновлювальні еквіваленти від яких (протони й електрони) надходять до мітохондріального дихального ланцюга. Дегідрування, а саме відщеплення молекул водню від інтермедіатів циклу Кребса, відбувається переважно за допомогою дегідрогеназ, простетичною групою яких є нікотинамідаденіндинуклеотид (НАДН), і лише дегідрування бурштинової (янтарної) кислоти здійснюється флавінаденіндинуклеотид-залежною дегідрогеназою (сукцинат-дегідрогеназою). Дихальний ланцюг – поліферментна система, локалізована на внутрішній мембрані мітохондрій, основними компонентами якої є НАДН-залежні дегідрогенази, флавопротеїни і цитохроми (рис. 1), – це фінальний етап катаболізму поживних речовин [27].

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

НАСЛІДКИ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

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

У процесі старіння спостерігається фрагментація мітохондрій та зміни їхнього об'єму. Ступінь цих змін зазвичай корелює з біологічним віком. Проте ці параметри не можуть бути використані для передбачення тривалості життя, оскільки вони є не причиною, а швидше наслідком процесу старіння. Слід додати, що накопичення мутантних копій матричної ДНК (мДНК) і дисфункціональних мітохондрій, яке відбувається з віком, пов'язане передусім зі зниженням клітинної аутофагії, мітофагії та здатності видаляти пошкоджені нефункціональні розгорнуті білки [33].

Слід також згадати, що в кожній клітині людини, на відміну від усього двох копій ядерної ДНК, знаходяться ще сотні й навіть

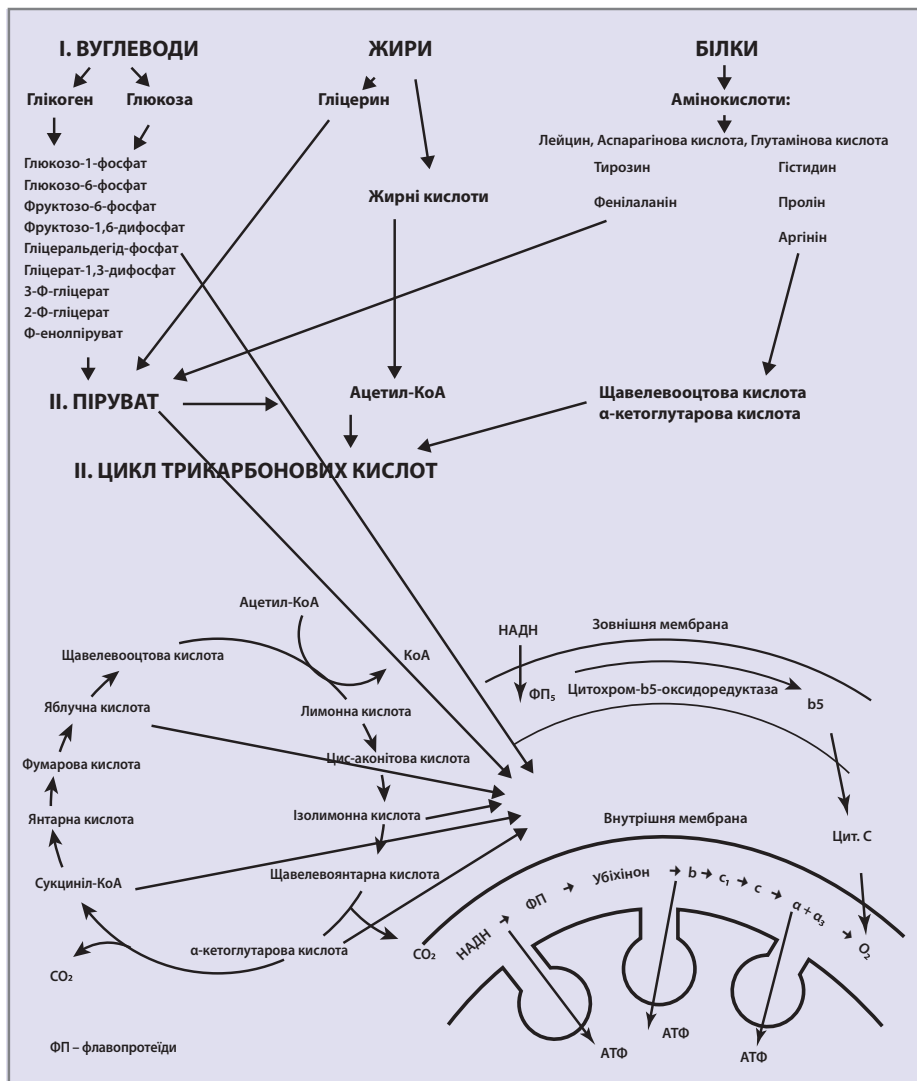


Рисунок 1. Катаболізм основних поживних речовин

тисячі копій мДНК. Із досягненням високої частоти шкідливих мутацій мДНК при старінні (через те що пошкоджені й неефективні мітохондріальні клони поступово витісняють із клітини здорові й ефективні, що називається клональною експансією мутованої мДНК) ризик розвитку мітохондріальної дисфункції зростає.

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

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

Крім того, при старінні організму внаслідок порушення основних ланок метаболізму з'являється невідповідність між отриманою енергією та необхідною. Наприклад,

порушення вуглеводного обміну характеризується посиленням глюконеогенезу, підвищенням рівня гліколізу та розвитком інсулінорезистентності. За нормальних умов глюкоза є основним джерелом утворення АТФ у мітохондріях, однак за інсулінорезистентності вона не може в необхідній кількості проникати всередину клітини. Нестача глюкози змушує клітину перебудуватися на інші шляхи енергозабезпечення, насамперед окислення жирних кислот. Однак окислення жирів є енерговитратним процесом, що потребує наявності АТФ, тому без енергії, яку постачають вуглеводи, жири окислюються не в повному обсязі – з утворенням кетонів тіл. Після виснаження буферного резерву кислотнолужна рівновага порушується, і розвивається метаболічний ацидоз [36].

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

Також при діабеті аеробний гліколіз змінюється анаеробним, що є причиною виникнення лактацидозу. Ще однією причиною збільшення рівня молочної кислоти є ефект Варбурга, а саме перемикавання основного шляху енергопродуції в клітині з мітохондріального окисного фосфорилування на менш ефективний анаеробний гліколіз, що характерно для пухлинних клі-

тин. За цього ефекту клітини виробляють енергію переважно за допомогою дуже інтенсивного гліколізу з подальшим утворенням молочної кислоти. При цьому гліколіз залишається пріоритетним шляхом енергозабезпечення, навіть за умов надлишку кисню. При накопиченні молочної кислоти, яка утворюється при анаеробному гліколізі, у крові розвивається лактацидоз, що викликає різкі порушення клітинного метаболізму [38].

Існує безліч можливих пояснень ефекту Варбурга:

- пошкодження мітохондрій під час малігнізації;
- вимикання мітохондріальних генів, що беруть участь у запуску апоптозу клітин;
- швидка клітинна проліферація;
- підвищення експресії мітохондріальної гексокінази, відповідальної за стимуляцію гліколізу;
- синтез М2-ізоформи піруваткінази – ферменту, який також може бути відповідальним за розвиток даного ефекту.

Загалом ефект Варбурга можна розглядати як адаптаційний синдром, зумовлений необхідністю підтримки вироблення пухлинних клітин в умовах обмежених можливостей для утворення АТФ. Багато речовин, що інгібують ефект Варбурга, на даний час є предметом інтенсивних досліджень як протипухлинні агенти (SB 204990, 2-дезоксид-глюкоза, 3-бромпіруват, 5-тіоглюкоза, дихлороцтова кислота), що потенційно можуть поліпшити результати лікування онкологічних хворих [39].

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

- Ксилат шляхом метаболізму через пентозофосфатний цикл може бути джерелом тригліцерофосфату й тим самим зменшувати кількість вільних жирних кислот, здатних окислюватися в ацетил-КоА. При цьому метаболізм відбувається незалежно від глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, яка є неактивною при стресі, шоку та цукровому діабеті;
- підвищує інтенсивність гліколізу, посилює утворення піровиноградної кислоти, що є джерелом щавелевооцтової кислоти, яка сприяє окисленню ацетил-КоА у циклі Кребса;
- сприяє підвищенню в печінці вмісту АТФ та інших аденілінуклеотидів;

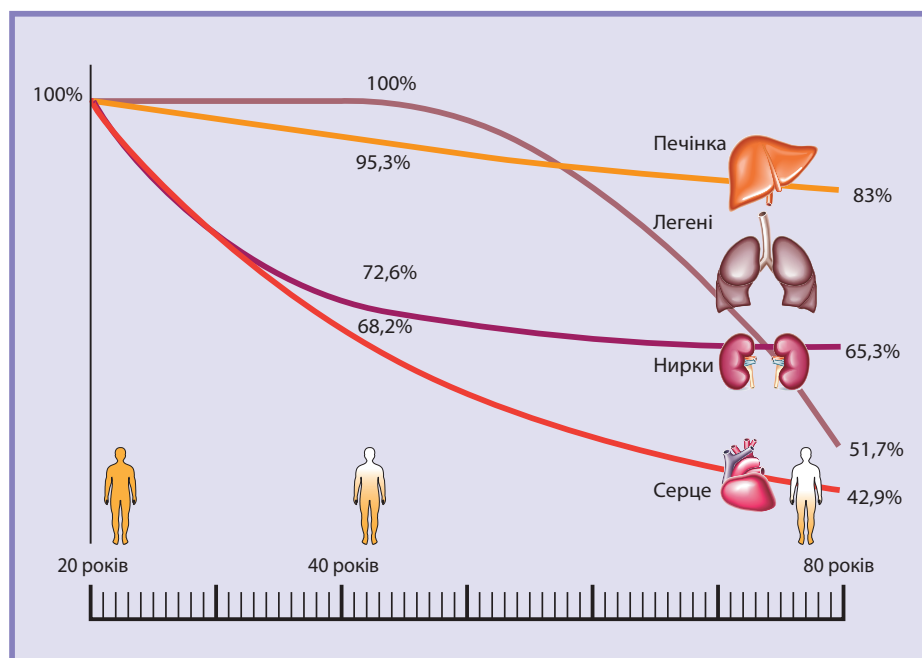


Рисунок 2. Вміст коензиму Q_{10} в організмі людини залежно від віку

- чинить стимулюючу дію на білковосинтетичну функцію печінки, зменшує кількість вільних жирних кислот у крові, знижує рівень плазматичного калію, збільшуючи його вміст у гепатоцитах, сприяє жовчовидільній функції;
- підсилює утворення глікогену в печінці, що знижує мобілізацію жиру на периферії й тим самим зменшує формування кетонів тлі;
- стимулює секрецію ендogenous інсуліну, що має особливо позитивний ефект при метаболічному синдромі;
- індукує виділення ферментів підшлункової залози, особливо ліпази і трипсину.

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

Ксилат належить до групи багатокомпонентних поліфункціональних гіперосмолярних розчинів, який при внутрішньовенно-

му введенні швидко включається у загальний метаболізм і чинить виражену антикетогенну, гемодинамічну, дезінтоксикаційну, реологічну, енергетичну, залужнюючу та осмодіуретичну дію. Його застосування дозволяє зменшити інтоксикацію й покращити мікроциркуляцію, що особливо важливо для якісного та активного довголіття.

ВИСНОВОК

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

Ксилато-Тівортіновий курс

5 днів
200 мг Ксилату в/в – 200 мл Тівортіну в/в



Енергетична підтримка та покращення обміну вуглеводів¹



Покращення мікроциркуляції та відновлення ендотелію²



20 днів
Тівортін аспарат 10 мл 2 рази в день



Захист судин²

Інструкції для медичного застосування препаратів

Інструкція для мед. застосування засобу КСИЛАТ®.

Склад: 1 мл розчину містить ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахуванні на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахуванні на кальцій хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахуванні на магнію хлорид) 0,1 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. Енергетична цінність – 200 ккал/л. Теоретична осмолярність 610 мОсоль/л, pH 6,0–7,6. **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини електролітів. Електроліти у комбінації з іншими препаратами. Код АТС B05X A31. **Фармакологічні властивості.** Ксилітол – п'ятиатомний спирт, чинить виражену антикетогенну дію, є джерелом енергії у комбінації з іншими препаратами. Натрію ацетат належить до залужнюючих засобів спільної дії. **Показання.** Для часткового покриття потреби у вуглеводах, що виникає при цукровому діабеті та при інших порушеннях утилізації глюкози. **Спосіб застосування та дози.** Вводити внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 50–70 крапель на хвилину. Для парентерального харчування хворих по 600–1000 мл (10–15 мл на 1 кг маси тіла хворого), одноразово або двічі на добу (добова доза може бути розділена на 2 введення). **Побічні реакції.** Алергічні реакції, рідко – тахікардія, подразнення периферичних вен у місці введення. Р.П. UA/1070/01/01, термін дії р.п. необмежений з 02.01.2019.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). **Фізико-хімічні властивості:** прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. **Показання.** Астенічні стани, атеросклероз судин серця, головного мозку, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія. **Побічні реакції.** Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечника, головний біль. **Спосіб застосування та дози.** Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крап./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крап./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспарат. Вживають всередину, під час їжі по 5 мл 3–8 разів/добу. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. Р.П. МОЗ України UA/8954/01/01, термін дії р.п. необмежений з 22.10.2018, UA/9941/01/01, термін дії р.п. необмежений з 02.10.2019.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Тівортін.

Даний матеріал призначений для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів.

Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника.