



ТЮМЕНСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

Авдеева К.С., Петелина Т.И., Горбачевский А.В., Бессонова М.И.

**Митохондриальная дисфункция
и метаболическая гибкость –
значение для кардиологии**

Учебное пособие

Тюмень
2025

УДК 616-005
576.311.347
577.171.55
ББК 54.101
А 18

Рецензенты:

д-р мед. наук, профессор **Л.В. Кремнева**
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)
канд. биол. наук **Н.Л. Лыцова**
(Тюменский кардиологический научный центр)

А 18 Митохондриальная дисфункция и метаболическая гибкость – значение для кардиологии: Учебное пособие/ К.С. Авдеева, Т.И. Петелина, А.В. Горбачевский, М.И. Бессонова. – Тюмень, 2025. – 85 с.

URL: https://www.infarkta.net/science/study-guides/files/AvdeevaKS_ISBN978-5-6050898-8-9.pdf

ISBN 978-5-6050898-8-9

Учебное пособие содержит сведения о роли митохондрий, окислительного стресса, антиоксиданта мелатонина и инсулинорезистентности в функционировании организма. В учебное пособие включены материалы по метаболической гибкости, связи нарушений метаболической гибкости с кардиологической и эндокринной патологией, а также диагностика нарушений метаболической гибкости с помощью методов гиперинсулинемического клэмпа, индекса триглицериды-глюкоза (TyG), непрямой калориметрии, а также кардиопульмонального нагрузочного тестирования.

Учебное пособие предназначено для врачей, научных сотрудников, обучающихся по программам среднего, высшего и дополнительного профессионального образования по специальностям: кардиология, терапия, общая врачебная практика, врачей физической и реабилитационной медицины, врачей ЛФК, а также ординаторов, аспирантов, студентов медицинских вузов. Основные положения данного пособия используются в практической работе отделения реабилитации Тюменского кардиологического научного центра.

Печатается по решению Ученого совета Тюменского кардиологического научного центра - филиала Томского НИМЦ, протокол №8 от 29.08.2025

УДК 616-005
576.311.347
577.171.55
ББК 54.101

© К.С. Авдеева, Т.И. Петелина,
А.В. Горбачевский, М.И. Бессонова, 2025

ISBN 978-5-6050898-8-9

© Тюменский кардиологический научный
центр - филиал Томского НИМЦ, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение. Эндосимбиотическая теория происхождения митохондрий	6
Глава 1. Особенности структуры и функции митохондрий.....	10
Глава 2. Метаболическая гибкость, нутритивный стресс и митохондрии ...	17
Глава 3. Митохондриальная динамика и контроль качества митохондрий	23
Глава 4. Окислительный стресс и митохондрии	28
Глава 5. Роль мелатонина в функционировании митохондрий.....	32
Глава 6. Функции мелатонина в контексте митохондриальной динамики .	39
Глава 7. Связь инсулинорезистентности, митохондриальной дисфункции и ССЗ.....	46
Глава 8. Инструментальная оценка метаболической гибкости. Непрямая калориметрия, кардиопульмональное нагрузочное тестирование и митохондриальная дисфункция.....	56
Глава 9. Задания для оценки знаний.....	63
9.1. Контрольные вопросы	63
9.2. Тестовый контроль.....	64
9.3. Ответы	66
Заключение.....	67
Список литературы	68

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АДФ – аденозиндифосфат

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

Ацетил-КоА – ацетил коэнзим А (метаболит цикла Кребса)

ВП – вентиляционный порог

ВЭМ – велоэргометрия

ДК – дыхательный коэффициент

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

Индекс TyG – индекс триглицериды - глюкоза

ИР – инсулинорезистентность

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

Ингибитор SGLT2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

КПНТ – кардиопульмональный нагрузочный тест

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

ЛФК – лечебная физическая культура

МС – метаболический синдром

МТ – мелатонин (рецепторы мелатонина)

мтДНК – митохондриальная ДНК

НАДН – никотинамидадениндинуклеотид

РКИ – рандомизированное контролируемое испытание

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СН – сердечная недостаточность

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ФАДН – флавинадениндинуклеотид

ЦПЭ – цепь переноса электронов

ЧСС – частота сердечных сокращений

ААНАТ - арилэтиламин-N-ацетилтрансфераза

АМРК/PGC-1 α – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа/
коактиватор 1 α рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом

DAMP – молекулярный фрагмент ассоциированный с повреждениями – молекула
способная инициировать неинфекционный воспалительный ответ

H₂O₂ – пероксид водорода

IL-1 β – интерлейкин -1 β

VO₂ max. – потребление кислорода при максимальной нагрузке

Введение. Эндосимбиотическая теория происхождения митохондрий

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Несмотря на значительный прогресс в лечении, глобальное бремя заболеваний данной группы продолжает расти, что подчеркивает острую необходимость в новых терапевтических моделях. Митохондриальная дисфункция всё чаще рассматривается как один из основных факторов патогенеза ССЗ, включая сердечную недостаточность (СН), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и артериальную гипертензию (АГ). Еще одним важным фактором, влияющим на развитие данных ССЗ, является увеличение распространённости кардиометаболических рисков с возрастом, поскольку на поздних стадиях системной метаболической дисрегуляции (когда показатели кардиометаболических факторов риска достигают диагностических пороговых значений) связанное с ними прогрессирование заболеваний сложнее излечивается. С учетом того, что молодые люди из групп кардиометаболического риска часто сталкиваются с начальными физиологическими нарушениями за несколько лет до появления постоянных клинических симптомов заболеваний, то для выявления самых ранних отклонений от здорового метаболизма необходимы передовые биомаркеры-индикаторы, позволяющие проводить целенаправленную первичную профилактику факторов кардиометаболического риска и реабилитацию их негативных клинических последствий. Помимо методов генетической диагностики с этой целью необходимо использовать достижения современной метаболомики, которые используются для изучения кардиометаболических заболеваний и детального анализа неоптимальных траекторий развития ССЗ на ранних этапах [1, 2].

Патогенез кардиометаболических заболеваний и факторов риска тесно связан с митохондриальной дисфункцией, поскольку значительное количество митохондрий в сердечной ткани (до 30% массы кардиомиоцитов) играет жизненно важную роль в поддержании энергетического гомеостаза миокарда,

тогда как нарушение функции митохондрий в виде снижения синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), чрезмерной выработки активных форм кислорода (АФК) и активации апоптоза в совокупности приводят к прогрессированию ССЗ [1, 3, 4].

Данные факты требуют более глубокого понимания происхождения и особенностей функционирования митохондрий в организме человека, как в норме, так и при развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Открытие в 1960-х годах митохондриальной ДНК (мтДНК), позволили выдвинуть эндосимбиотическую гипотезу происхождения данных органелл. В 1970 году профессором Линн Маргулис была опубликована книга «Происхождение эукариотических клеток», в которой была сформулирована гипотеза о том, что митохондрии произошли от свободноживущих бактерий в результате симбиоза внутри эукариотической клетки-хозяина. Технологические достижения в области клонирования и секвенирования ДНК, доступные в настоящее время, открыли путь к детальной характеристике митохондриальных генов, которые помогли подтвердить бактериальное происхождение митохондриального генома и позволили определить, к каким существующим типам бактерий наиболее близки митохондрии. Соответственно, гипотеза эндосимбиоза — приобрела статус теории [5, 6].

В настоящее время доказано, что мтДНК является остатком генома α -протеобактерий, поскольку ~10–20% митохондриальных белков имеют явно α -протеобактериальное происхождение [7].

От подобного симбиоза клетка-хозяин и протомитохондриальный эндосимбионт в начале эндосимбиотических отношений смогли получить значительную пользу, поскольку АТФ, вырабатываемая протомитохондриями позволили клетке хозяину увеличить количество синтезируемых белков, повысить фагоцитарную способность, усилить клеточную специализацию и, в конечном итоге, сформировать сложные многоклеточные организмы, а также колонизировать новые среды обитания [2, 8].

Важно отметить, что у полезных свойства эндосимбиоза имели определенные издержки, поскольку именно митохондрии стали основными источниками свободных радикалов и АФК в организме, в связи с чем данным органеллам потребовалась надёжная защита от связанного с АФК окислительного стресса. Данный факт объясняет обнаружение в митохондриях обладающего антиоксидантными свойствами вещества мелатонина. Согласно гипотезе Tap DX. et al., именно митохондрии являются первичными местами синтеза мелатонина на ранней стадии существования эндосимбиотических организмов, поскольку данная способность, переданная бактериями-симбионтами эукариотам-хозяевам, в дальнейшем сохранилась в ходе эволюции [9, 10].

Одной из бактерий, которая может служить гипотетической предшественницей митохондрий является *Rhodospirillum rubrum* — спиральная бескислородная фотосинтезирующая бактерия, один из древнейших видов живых организмов, возраст которого, возможно, составляет 2–3,5 миллиарда лет и у которой был впервые выявлен высокий уровень мелатонина способный обеспечивать локальную защиту бактериальной ДНК от воздействия свободных радикалов [11].

Связь между необходимостью инактивации свободных радикалов и синтезом мелатонина подтверждается тем, что данная способность бактерий развилась в геологический период, известный как «Великое окисление» (от 2,5 до 2,0 миллиарда лет назад), когда организмам пришлось вырабатывать антиоксиданты, чтобы избежать токсического воздействия производных кислорода, концентрация которого в атмосфере Земли значительно возросла из-за процесса фотосинтеза. Таким образом, первоначальной функцией мелатонина являлась детоксикация свободных радикалов, образующихся в процессе метаболизма, тогда как другие функции мелатонина (регуляция сна, модуляция циркадианных ритмов) появились в ходе эволюции значительно позже, с развитием многоклеточных организмов. Доказательством существования альтернативных экстрапинеальных источников мелатонина является его

выявление у простейших и беспозвоночных, у которых нет шишковидной железы, присутствующей только для позвоночных (появившихся только около 520 миллионов лет назад), что подтверждает факт выработки мелатонина организмами за миллионы лет до появления шишковидной железы. Факт открытия того, что мелатонин является в первую очередь поглотителем свободных радикалов и антиоксидантом, представляет собой смену парадигмы, а противоречие между существованием различных источников синтеза мелатонина было успешно преодолено, когда данный антиоксидант был обнаружен в митохондриях практически всех периферических органов и клеток организма человека [9, 12].

С учетом важности понимания функционирования митохондрий и окислительного стресса, антиоксидантных систем, мелатонина и инсулинорезистентности в развитии ССЗ, данная работа направлена на освещение механизмов основных функций и дисфункций митохондрий. Также делается попытка косвенной метаболомной оценки митохондриальной дисфункции путем анализа особенностей потребления митохондриями кислорода, глюкозы и липидов – так называемой метаболической гибкости.

Глава 1. Особенности структуры и функции митохондрий

Митохондрия — это двухмембранная органелла, присутствующая почти во всех эукариотических клетках и организмах. Митохондрия человека содержит геном из 16 569 пар оснований, отличный от ядерного генома. Митохондриальная ДНК представляет собой кольцевую двухцепочечную молекулу, которая кодирует всего 37 генов. Митохондриальные протеомы содержат примерно от 1000 до 1500 белков, среди которых наибольшее количество и распространенность составляют белки, связанные с метаболизмом, причем мтДНК непосредственно кодирует только 13 белков, участвующих в окислительном фосфорилировании, тогда как подавляющее большинство митохондриальных белков (>99%) кодируются ядерным геномом, синтезируются на рибосомах и впоследствии импортируются в митохондрии [13].

Основные структуры митохондрии:

Наружная мембрана митохондрии — образует внешнюю границу митохондрии от цитозоля эукариотической клетки.

Матрикс — представляет собой центральное пространство митохондрии, в котором находится мтДНК.

Внутренняя мембрана митохондрии — окружает матрикс снаружи, а также образует с наружной митохондриальной мембраной межмембранное пространство.

Кристы — выпячивания внутренней мембраны митохондрии, которые содержат белковые комплексы цепи переноса электронов (ЦПЭ), как основного места синтеза АТФ [14].

Большая часть метаболической активности митохондрий происходит в митохондриальном матриксе с участием ферментов, встроенных во внутреннюю мембрану, которая непроницаема для большинства ионов и метаболитов, но содержит переносчики для транспортировки пирувата и АТФ. В отличие от

внутренней мембраны, внешняя мембрана митохондрий проницаема для метаболитов и ионов благодаря наличию потенциалзависимых каналов [15].

Окислительное фосфорилирование – клеточный процесс, в ходе которого кислород восстанавливается в форме АТФ в процессе серии окислительно-восстановительных реакций, в ходе которых электроны передаются от НАДН и ФАДН₂ к кислороду через несколько комплексов. При окислительном фосфорилировании используется НАДН и ФАДН₂, а в качестве конечного окислителя и акцептора электронов используется элементарный кислород (O₂). Процесс окислительного фосфорилирования происходит в митохондриях, вдоль внутренней мембраны которых расположены комплексы, образующие цепь переноса электронов [15].

Помимо основной функции “источника энергии клетки” митохондрии вносят вклад в регуляцию следующих клеточных процессов:

- окисление жирных кислот;
- обмен кальция;
- синтез фосфолипидов;
- синтез железосернистых кластеров;
- передачу сигналов врожденного иммунитета;
- гибель клеток [16].

Основные функции митохондрий изложены в таблице 1.

Таблица 1. Обзор функций митохондрий в норме и при патологии [17]

<i>Процессы</i>	<i>Функциональные</i>		<i>Дисфункциональные</i>
Процессы	Синтез АТФ	Метаболизм кальция	Воспаление
Механизмы реализации	- Производство энергии	- Стимуляция метаболизма - Ответ на стресс - Гомеостаз кальция	- Митохондриальная ДНК - Активные формы кислорода
Процессы	Рост/адаптация	Активные формы кислорода	Клеточная смерть

Механизмы реализации	- Биосинтез - Модификация белков - Ядерно-митохондриальное взаимодействие	- Оксидативный стресс - Регуляция редокс-потенциала - Клеточная сигнализация	- Открытие пор митохондриальной проницаемости - Освобождение цитохрома C - Потеря энергии
Процессы	Термогенез		

Цепь переноса электронов (ЦПЭ) — это последовательность из четырёх белковых комплексов, связанных с внутренней мембраной митохондрий, которые создают электрохимический градиент и участвуют в окислительно-восстановительных реакциях с образованием АТФ.

К белкам ЦПЭ относятся:

- Комплекс I - НАДН-дегидрогеназа, обладает ферментативной активностью, которая позволяет переносить пару электронов от НАДН к убихинону (Q), участвует в окислении НАДН до НАД⁺;
- Комплекс II – сукцинатдегидрогеназа;
- Кофермент Q – убихинон;
- Комплекс III - цитохром-с-редуктаза;
- Комплекс IV цитохром-с-оксидаза.

АТФ-синтаза (называемая также комплексом V), использует градиент, создаваемый ЦПЭ, для образования АТФ [18].

Комплексы I, III и IV выводят H⁺ из матрикса в межмембранное пространство митохондрий, тем самым функционируя как протонное насосное устройство. Комплекс V (АТФ-синтаза) обеспечивает обратный вход H⁺ в матрикс, что позволяет фосфорилировать АДФ для выработки АТФ [13].

Синтез АТФ в митохондриях включает в себя следующие стадии:

- превращение пирувата (из глюкозы) и жирных кислот (из липидов), полученных из цитоплазмы, в ацетил-КоА;
- окисление ацетил-КоА в цикле Кребса, приводящее к образованию никотинамидиндинуклеотида (НАДН);

- перенос электронов от НАДН к кислороду через ЦПЭ;
- синтез АТФ мембранным комплексом АТФ-синтетазы.

Окислительное фосфорилирование, сопровождающее выработку АТФ, также выступает в качестве эндогенного источника АФК [19].

Несмотря на то, что АТФ необходим для функционирования всех без исключения клеток организма, наиболее важным его генерация является для клеток миокарда и скелетных мышц, по причине энергетического обеспечения мышечного сокращения. Поэтому, неудивительно, что митохондрии занимают примерно 30% клеточного объема кардиомиоцитов, а высокая скорость выработки АТФ приводит к значительному увеличению потребления кислорода по мере увеличения скорости синтеза АТФ в митохондриях. В случае значительной нагрузки на сердце потребление кислорода миокардом может вырасти в 2,5-4,5 раза, тогда как в скелетных мышцах потребление кислорода увеличивается в 6-17 раз по сравнению с состоянием покоя [4].

В митохондриях нормально функционирующих клеток вырабатывается примерно 90–95% всей АТФ, но метаболическая судьба каждой клетки зависит от клеточного фенотипа. В норме пируват транспортируется из цитозоля в митохондрии, где преобразуется в ацетил-коэнзим А с помощью пируватдегидрогеназного комплекса, но в случае развития метаболического перепрограммирования клеток производство АТФ смещается из митохондрий в цитозоль [20].

Гликолиз — это процесс расщепления глюкозы в цитозоле клетки с образованием пирувата, который в аэробных условиях диффундирует в митохондрии, где вступает в цикл цикл Кребса с образованием восстановительных эквивалентов НАДН и ФАДН₂. Эти восстановительные эквиваленты затем вступают в ЦПЭ, что приводит к выработке 32 молекул АТФ на молекулу глюкозы. Поскольку для ЦПЭ необходим кислород в качестве конечного акцептора электронов, недостаточное насыщение тканей кислородом препятствует процессу окислительного фосфорилирования [21].

В анаэробных условиях пируват ведёт себя иначе. Вместо метаболизма в митохондриях, цитозольный фермент лактатдегидрогеназа превращает пируват в лактат, что позволяет регенерировать НАД⁺ из НАДН. НАД⁺ — это окисляющий кофактор, необходимый для поддержания процесса гликолиза. Гликолиз вырабатывает 2 молекулы АТФ на молекулу глюкозы и, таким образом, обеспечивает прямое получение энергии в отсутствие кислорода и за пределами митохондрий. Этот процесс расщепления глюкозы в отсутствие кислорода получил название **анаэробный гликолиз** [21, 22].

Однако, в случае, когда лактат образуется в условиях наличия кислорода имеет место так называемый **эффект Варбурга** или «**аэробный гликолиз**» - способность метаболизировать глюкозу в лактат в присутствии кислорода, эффект который изначально был описан для раковых клеток и связанный с тем, что пролиферирующие клетки имеют повышенную скорость окисления глюкозы и общую митохондриальную активность по сравнению с не пролиферирующими клетками, а окисление глюкозы ограничено максимальным потоком, при котором митохондриальные пути могут восстанавливать НАД⁺ из НАДН. В пролиферирующих клетках скорость, с которой гликолиз вырабатывает НАДН, выше, чем скорость, с которой митохондриальные пути способны его окислять. Таким образом, избыточное количество лактата вырабатывается во время эффекта Варбурга потому, что скорость гликолиза опережает максимальную скорость окисления глюкозы. Согласно гипотезе Wang Y, Patti GJ. эффект Варбурга с избыточным выделением лактата является признаком перегрузки митохондрий [22].

Переход от окислительного фосфорилирования в митохондриях к аэробному гликолизу даёт клеткам преимущества в виде быстрого производства АТФ, а также активации пентозофосфатного пути, который обеспечивает клетки нуклеотидами, необходимыми для повышенного метаболизма. Чаще всего эффект Варбурга наблюдается в раковых клетках, однако это не единственный вид клеток, в которых наблюдается подобный метаболический сдвиг [20].

В настоящее время показано, что эффект Варбурга играет важную роль в развитии неопухолевых кардиологических заболеваний, вызывая пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и способствуя развитию атеросклероза, в то время как подавление эффекта Варбурга способно улучшать функцию митохондрий и работу сердца при СН и гипертрофии миокарда [23].

Данный механизм объясняется тем, что в случае развития СН метаболизм в миокарде смещается от окислительного фосфорилирования в сторону гликолиза, что позволяет поддерживать сократительную функцию сердца, но при этом создает метаболический профиль, аналогичный таковому у опухолевых клеток. По мнению Karlstaedt A. et al., подобное метаболическое ремоделирование является определяющим признаком как ССЗ, так и опухолей, а ССЗ и рак имеют общие факторы риска такие как СД, дислипидемию и нарушения иммунного ответа [24].

Необходимо отметить, что при эффекте Варбурга для митохондрий характерна не только функциональная, но и структурная перестройка, поскольку клетки, подвергающиеся метаболическому перепрограммированию на аэробный гликолиз претерпевают изменения в архитектуре митохондриальной сети и крист, что критически влияет на дифференцировку клеток [25].

Процесс метаболического перепрограммирования является частично обратимым, поскольку существуют молекулы, называемые гликолитиками, способные подавлять аэробный гликолиз и переводить клетки в более здоровый метаболический фенотип. Механизм действия гликолитиков состоит в способности ингибирования индуцируемого гипоксией фактора-1 α , что приводит к ослаблению ингибирования пируватдегидрогеназы и позволяет внутримитохондриально преобразовывать пируват в ацетил-КоА. Одним из гликолитических агентов является упомянутый ранее антиоксидант мелатонин, который изменяя метаболический фенотип клеток способен преобразовывать дисфункциональные клетки в более здоровые и таким образом подавлять развитие заболеваний [20, 26].

Напротив, снижение уровня мелатонина в клетках и митохондриях, согласно гипотезе Reiter R.J. et al., инициирует аэробный гликолиз и позволяет повышенным концентрациям АФК беспрепятственно действовать, а повышенная концентрация митохондриальных АФК способна ингибировать пируватдегидрогеназу. Поскольку из-за ингибирования комплекса пируватдегидрогеназы пируват, не попадая в митохондрии клеток с метаболизмом Варбурга, то выработка ацетил-КоА снижается. В случае же более высокого уровня митохондриального мелатонина происходит активация оси сиртуинов 3, что обеспечивает успешное поступление пирувата в митохондрии и усиливает выработку митохондриального мелатонина, как в патологических, так и в непатологических клетках. Для понимания механизмов метаболического перепрограммирования митохондрий необходимо рассмотреть понятие метаболической гибкости и его значение для кардиологии [26].

Глава 2. Метаболическая гибкость, нутритивный стресс и митохондрии

Сердцу как насосу для перекачивания крови необходимо, чтобы кардиомиоциты вырабатывали огромное количество АТФ для поддержания непрерывной сократительной функции. Основными источниками энергии для миокарда являются жирные кислоты, глюкоза, пируват, лактат, кетоны и аминокислоты, которые непрерывно поступают из крови, поскольку кардиомиоциты не способны в большом количестве накапливать эти энергетические субстраты. 60–90% энергии необходимой для работы сердца, вырабатывается из свободных жирных кислот, а остальные 10–40% — из углеводов и аминокислот. Ацетил-КоА, образующийся в результате β -окисления жирных кислот и гликолиза, синтезируется в митохондриях и вступает в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса).

При различных физиологических процессах здоровое сердце способно метаболически гибко переключаться между субстратами для поддержания выработки АТФ в митохондриях. С помощью креатинфосфатного энергетического челнока креатинкиназа в митохондриях катализирует АТФ и креатин и генерирует фосфокреатин, который переносится из митохондрий в миофибриллы и используется кардиомиоцитами для сокращения, расслабления и поддержания энергозатратной активности сердца [27].

Несмотря на то, что человеческое сердце является энергетически «всеядным» органом, однако все источники энергии должны постоянно поступать в миокард. Зависимость сердца от постоянного синтеза АТФ и окислительного метаболизма в митохондриях подчеркивает важность метаболической гибкости, при которой окисление жирных кислот является основным источником энергии. С учетом того, что при окислении жирных кислот на одну молекулу вырабатывается примерно в 10 раз больше АТФ, чем при окислении глюкозы, неудивительно, что орган, требующий больших затрат

энергии, такой как сердце, в основном использует для получения энергии циркулирующие в крови липиды [28, 29].

Метаболическая гибкость представляет собой состояние, при котором митохондрии свободно переключаются между различными субстратами (преимущественно липидами и глюкозой) и предполагает, что митохондрии лучше всего функционируют в условиях, когда ацетил-КоА вырабатывается из одного вида топлива за раз, поскольку высокая скорость окисления липидов подавляет катаболизм глюкозы и наоборот [30].

Ключевую роль в поддержании метаболической гибкости и хорошего состояния здоровья играют митохондриальные ферменты комплекса пируватдегидрогеназы (киназы и фосфатазы), упоминаемые ранее, поскольку сверхэкспрессия пируватдегидрогеназных киназ и недостаточная экспрессия фосфатаз приводит к митохондриальной дисфункции, связанной с избыточным транспортом Ca^{2+} в митохондрии, и к развитию негативных последствий связанным с гипергликемией, глюкотоксичностью и развитием инсулинорезистентности. Помимо СД потеря динамической регуляции пируватдегидрогеназных киназ происходит в ответ на развитие таких патологических состояний как ожирение, кальцификация артерий, цитокиновый шторм и рак [31].

Применительно к характеру питания и физической активности метаболическая гибкость понимается как лёгкость, с которой метаболизм переходит из абсорбтивного (при приёме пищи) состояния в постабсорбтивное (при голодании). Способность быстро переключаться с липидов как источника энергии для митохондрий во время голодания на преимущественное использование глюкозы во время насыщения эволюционно давала человеку преимущество в выживании, поскольку нормальный энергетический обмен сформировался в результате образа жизни, при котором периоды поступления энергии чередовались с длительными периодами дефицита энергии, а выживание часто ограничивалось нехваткой продовольствия и характеризовалось

интенсивной физической активностью, связанной с поиском пищи в условиях непредсказуемого снабжения продуктами питания. С учетом чередования периодов сытости и длительного голода способность накапливать жир в ожидании потенциальной нехватки пищи была полезна для человека [32].

Физиологическое значение метаболической гибкости определяется зависимостью головного мозга от поступления глюкозы и ограниченной способностью нейронов к катаболизму жиров. Выбор митохондриями липидов в качестве основного источника топлива в случае, когда запасы глюкозы в организме находятся под угрозой в периоды ограничения в еде или при длительных физических нагрузках, вероятно, является одним из механизмов физиологической защиты головного мозга от гипогликемии, который обеспечивается тем, что другие более универсальные ткани (сердце, скелетные мышцы, печень) переходят с глюкозного на липидный тип метаболизма. Изменения в выборе глюкозы и липидов в качестве основного митохондриального субстрата регулируются сложной сетью метаболических и клеточных сигнальных процессов, обеспечивающих взаимодействие и сотрудничество между конкурирующими субстратами, поэтому в норме митохондрии способны свободно переключаться между альтернативными источниками топлива в зависимости от физиологических и пищевых условий. Предполагается, что устойчивый выбор субстрата ограничивает перегрузку митохондрий, а также создает сильные и легко интерпретируемые метаболические сигналы, которые способствуют эффективному распределению питательных веществ для поддержания энергетического гомеостаза. Напротив, хроническое переедание приводит к метаболическому дисбалансу, при котором избыточное поступление и повышенная конкуренция субстратов приводят к нарушению механизма эффективного переключения метаболизма субстратов в митохондриях [30].

В результате промышленной революции возникло несоответствие между описанной выше эволюционной структурой метаболизма и чрезмерным

потреблением высококалорийных продуктов в сочетании со снижением энергозатрат из-за снижения физической активности, характерным для современности. Отсутствие длительных периодов ограничения потребления пищи, а также значительное превышение поступления энергии над потребностью в ней, приводит к практически непрерывной подаче глюкозы и липидов в клетки, что приводит к снижению метаболической гибкости и развитию перегрузки митохондрий, предрасполагающему к негативным последствиям для здоровья [32].

Молекулярный механизм негативного влияния избытка пищевых субстратов состоит в том, что митохондрии расщепляют поступающие пищевые субстраты, а каждая молекула ацетил-КоА, образующаяся в процессе окисления липидов и глюкозы, сопровождается выработкой и доставкой восстановительных эквивалентов в ЦПЭ. Когда поступление электронов в ЦПЭ превышает потребность в синтезе АТФ, потенциал митохондриальной мембраны повышается, и протонный насос в комплексах I, III и IV сталкивается с возрастающим противодействием. В этих условиях основной путь оттока поступающих электронов происходит не через образование АТФ, а через восстановление молекулярного кислорода и образование АФК. По мере нарастания окислительного стресса H_2O_2 и другие АФК с большей вероятностью вступают в необратимые реакции с клеточными компонентами в виде перекисного окисления липидов [30].

Физиологические механизмы, объясняющие нарушения метаболической гибкости на уровне тканей и органов, многофакторны и обусловлены:

- снижением скорости утилизации глюкозы в скелетных мышцах;
- нарушением подавления липолиза жировой ткани;
- снижение подавления выработки глюкозы печенью;
- митохондриальной дисфункцией скелетных мышц.

В совокупности все перечисленные нарушения транспорта глюкозы и липидов способствуют метаболической дисфункции и накоплению эктопических липидов. Важно отметить, что жировая ткань организма способна прямо либо косвенно влиять на метаболическую гибкость, поскольку метаболическая гибкость согласно Glaves A. et al., обратно пропорциональна общему количеству жировой ткани, окружности талии и количеству висцеральной жировой ткани [33,34].

Выработка избыточных АФК и повреждение клеток, а также несоответствие между энергопотреблением и энергозатратами приводит к накоплению и отложению жира в неадипозных тканях, развитию инсулинорезистентности и метаболических осложнений ожирения, что в конечном итоге вызывает дисфункцию органов и развитие хронических заболеваний таких как МС и СД 2 типа, которые являются доказанными факторами риска развития ССЗ. Prentki M. et al., был предложен термин «метаболический стресс, вызванный питательными веществами», или, «нутри-стресс» для описания токсических процессов, вызванные избытком питательных веществ, который объединяет термины «глюкотоксичность», «липотоксичность» и «глюколипотоксичность» [35].

Таким образом, снижение метаболической гибкости (метаболическую негибкость или ригидность) следует рассматривать как причину и один из индикаторов митохондриальной перегрузки. В норме переходы между высокочувствительными и устойчивыми к инсулину состояниями, по-видимому, происходят непрерывно, однако аномальные переходы между разными видами метаболических субстратов в клетках связаны с фенотипами, ассоциирующимися с метаболическими заболеваниями. Данная модель даёт объяснение негативным последствиям чрезмерного потребления пищи и преимуществ регулярной физической активности в том числе у кардиологических пациентов, а кардиометаболические факторы риска, связанные с хроническим перееданием и

ожирением, рассматриваются как признаки нарушения метаболической гибкости на уровне организма. [30].

Также важно отметить, что нутрестресс через митохондриальную дисфункцию способен приводить к окислительному стрессу, поскольку нарушение митофагии и дисрегуляция динамики деления и слияния митохондрий являются основной причиной внутриклеточного окислительного стресса. Таким образом, для более глубокого понимания данных механизмов необходимо рассмотреть механизмы развития митохондриальной динамики и окислительного стресса. [36].

Глава 3. Митохондриальная динамика и контроль качества митохондрий

Митохондриальный гомеостаз достигается за счет двух процессов: синтеза новых неповрежденных митохондрий и устранения поврежденных, для чего сформировался сложный механизм контроля качества митохондрий в ответ на различные физиологические сигналы.

Контроль качества митохондрий (mitochondrial quality control или MQC) — это многогранная группа процессов, которые защищают митохондрии от повреждений и предотвращают накопление дефектных митохондрий. Эти процессы в основном включают три отдельных механизма: **биоге́нез митохондрий**, **митохондриальную динамику (слияние и деление)** и **митофагию**.

Биогенез митохондрий – это регулируемый процесс, включающий в себя скоординированную экспрессию ядерных и митохондриальных генов, для увеличения размера и количества митохондрий [16].

Митохондриальная динамика включает в себя два основных процесса: **слияние** и **деление**, которые необходимы для поддержания митохондриального гомеостаза и связаны со стабильностью мтДНК, окислительным стрессом, апоптозом, mitoфагией и делением клеток.

Деление митохондрий — это процесс, при котором одна митохондрия делится на две или более дочерних митохондрий. Этот процесс позволяет отделить здоровые митохондрии от старых или повреждённых, тем самым устраняя митохондрии с необратимыми повреждениями мтДНК для поддержания клеточного гомеостаза.

Слияние митохондрий — это процесс противоположный делению, при котором две или более митохондрий вступают в тесный контакт с помощью ключевых белков митофузинов и объединяют свои мембраны. Слияние рассматривается как защитная реакция, позволяющая митохондриям

адаптироваться к клеточному стрессу за счёт уменьшения гетероплазмии мтДНК и обмена различными промежуточными метаболитами.

Дефектные митохондрии с мутантной мтДНК могут сливаться со здоровыми митохондриями, компенсируя дефекты путем совместного использования компонентов, таких как транскрипты, тем самым смягчая последствия мутаций (гетероплазмия). Таким образом, слияние митохондрий может устранить некоторые нарушения, если мутация остаётся в пределах критического порога [13].

Митохондриальная ДНК (мтДНК) передается преимущественно от одного родителя. В результате образуются организмы с одним типом мтДНК – **гомоплазмия**, но, в ряде случаев, в митохондриях могут наблюдаться два или более гаплотипа мтДНК [37].

Гетероплазмия митохондриальной ДНК (мтДНК) — это экспрессия унаследованных полиморфизмов и коллективных соматических мутаций в пределах индивидуальных геномов мтДНК. Временная экспрессия и распределение гетероплазмии мтДНК в клетках и тканях людей функционально связаны с внутриклеточными сигнальными путями митохондрий и экспрессией генов ядерной ДНК. Поддержание эндогенно регулируемого количества копий гетероплазматической мтДНК в тканях служит чувствительным биомаркером гомеостаза митохондриальной динамики, метаболической целостности и иммунной компетентности. У людей гетероплазмия играет важную роль в возникновении митохондриальных заболеваний, при которых в основном поражаются органы, которые зависят от аэробного метаболизма - поэтому мутации мтДНК связаны с сердечно-сосудистыми, неврологическими и возрастными дегенеративными заболеваниями.

Хроническая дисрегуляция функций митохондрий приводит к возникновению и сохранению различных патофизиологических состояний, что может быть результатом временной потери текущих восстановительных метаболических и иммунологических процессов, которые естественным образом

связаны с нормальными для конкретной клетки паттернами гетероплазмии мтДНК [37].

Межклеточный перенос митохондрий - процесс, при котором митохондрии обмениваются между клетками-донорами и клетками-реципиентами, является ключевым компонентом контроля качества митохондрий. Перенос митохондрий между клетками с нормальными митохондриями и клетками с дисфункциональными митохондриями может устранить дефекты митохондриального метаболизма.

- Перенос митохондрий помогает справляться с клеточным стрессом, облегчая межклеточную коммуникацию как в физиологических, так и в патологических условиях. В ходе этого процесса клетки-доноры, находящиеся в состоянии стресса, передают повреждённые митохондрии здоровым клеткам-реципиентам.
- Клетки-реципиенты, получив повреждённые митохондрии, запускают митохондриальный биогенез и деление, чтобы восстановить здоровые митохондрии, которые затем могут быть перенесены обратно в клетки-доноры, испытывающие стресс.
- Кроме того, клетки-доноры, испытывающие стресс, могут переносить повреждённые митохондрии в другие клетки, чтобы инициировать трансклеточную митофагию (аутофагию), особенно когда стресс или повреждение превышают их метаболическую способность.
- Существует три основных способа переноса митохондрий: туннельные нанотрубки, митохондриальные внеклеточные везикулы и высвобождение свободных митохондрий.

Митофагия — процесс, при котором повреждённые митохондрии доставляются в лизосомы для разрушения. В отличие от митохондриального биогенеза, при котором образуются новые митохондрии, митофагия удаляет повреждённые или ненужные митохондрии. Чрезмерная митофагия может

привести к значительной потере содержимого митохондрий, потенциально вызывая гибель клеток.

- Решающую роль в активации митофагии играет гиперпродукция АФК, поскольку, одних мутаций мтДНК может быть недостаточно для запуска митофагии. В свою очередь митофагия помогает регулировать уровни АФК.
- Избыток АФК способен индуцировать неселективную аутофагию в ответ на окислительный стресс, в то время как умеренный окислительный стресс обычно запускает селективную митофагию, которая зависит от деления митохондрий. Процесс митофагии включает в себя несколько ключевых этапов: снижение потенциала митохондриальной мембраны, образование митофагосомы, доставка митофагосомы в лизосому и, наконец, деградация и переработка компонентов митохондрий [13].

Митохондрии чрезвычайно чувствительны к изменениям гомеостаза в случае нарушения питания и снабжения кислородом и способны осуществлять метаболическую адаптацию в виде активации митофагии, усиления митохондриального биогенеза, улучшения биоэнергетики и антиоксидантной способности. При ССЗ защитные митохондриальные адаптации нарушаются, сопровождаясь дисфункцией митохондриальной ЦПЭ, нарушением синтеза АТФ, окислительным стрессом и потерей целостности митохондрий. В дисфункциональных митохондриях происходит перепроизводство АФК в ЦПЭ, вызывающее окислительное повреждение клеточных и митохондриальных белков, липидов и ДНК, порочный круг повреждения митохондрий, вызывая обширное повреждение кардиомиоцитов и активируя апоптоз или некроз клеток. Физиологический контроль качества митохондрий является эндогенной защитной программой, восстанавливающей целостность митохондрий при их повреждении, однако гипергликемия нарушает этот защитный механизм. В миокарде больных СД митохондриальное деление чрезмерно активизируется, а

слияние - тормозится, что приводит к обширной фрагментации митохондрий. В условиях высокого уровня глюкозы происходит ингибирование поглощения фрагментированных митохондрий, что приводит к накоплению дисфункциональных митохондрий внутри кардиомиоцитов. Аналогичным образом, митохондриальный биогенез способен регенерировать или реплицировать митохондрии, но гипергликемия подавляет этот процесс, ингибируя путь AMPK/PGC-1 α . Когда контроль качества митохондрий снижается, митохондриальная дисфункция не может быть исправлена, что приводит к дальнейшему снижению количества и качества митохондрий. Аномальная митохондриальная динамика и увеличение окислительных повреждений митохондрий определены как патофизиологическая основа ССЗ. [38].

Таким образом, митохондрии являются объединяющим звеном различных факторов риска ССЗ, при которых реализуются основные пути повреждения митохондрий, которые включают:

- Окислительный стресс и избыток АФК
- Нарушение биогенеза и динамики митохондрий
- Мутации митохондриальной ДНК [19].

Глава 4. Окислительный стресс и митохондрии

Образование АФК является частью нормального метаболизма и неизбежным следствием аэробной жизни. В нормальных физиологических условиях внутриклеточные уровни АФК поддерживаются на низком уровне, необходимом для функционирования, поскольку в норме АФК являются сигнальными молекулами, участвующими в регуляции физиологических процессов. Однако, при избыточном образовании АФК их высокая реакционная способность делает их потенциально вредными из-за их способности повреждать липиды, белки и ДНК, что может привести к необратимому повреждению и гибели клеток. Таким образом, для здоровья и выживания клеток необходимо поддерживать хрупкий баланс между выработкой и удалением АФК, что обеспечивается эффективным функционированием антиоксидантной системы клетки.

Антиоксидант — это любое вещество, способное нейтрализовать свободные радикалы, превращая их в относительно стабильные неактивные формы. Клетки оснащены системами антиоксидантной защиты, состоящими как из ферментов, нейтрализующих АФК (таких как супероксиддисмутаза и каталаза), так и из различных неферментативных соединений, которые нейтрализуют АФК [39].

Несмотря на то, что митохондрии обладают мощной антиоксидантной системой, в случае, когда избыток АФК не может быть полностью нейтрализован, накапливающиеся окислительные повреждения могут привести к снижению эффективности митохондрий в выработке АТФ, при котором возникает своеобразный «порочный круг», когда на фоне чрезмерного образования АФК снижается выработка АТФ [40].

Основным АФК, образующимся в клетках, является супероксидный анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), который образуется в результате переноса одного электрона в молекулу кислорода. АФК образуются в различных источниках, среди которых

митохондриальная ЦПЭ является одним из основных эндогенных источников АФК. В митохондриях обнаружено 12 участков, связанных с ЦПЭ, которые способны отдавать электроны кислороду и генерировать $O_2^{\cdot-}$ [39].

Механизмы синтеза АТФ в митохондриях не являются полностью безопасными для клетки-хозяина, поскольку в процессе их функционирования 1–2% электронов неизбежно выходят из ЦПЭ и восстанавливают окружающий молекулярный O_2 до супероксида ($O_2^{\cdot-}$). Утечка электронов обратно пропорциональна скорости переноса электронов и происходит в основном в комплексах I и III, которые являются основным источником АФК внутри клетки [40, 41].

В случае разобщения по тем или иным причинам ЦПЭ и АТФ-синтазы, происходит нарушение образования АТФ. В то время как клетка испытывает нехватку АТФ, ЦПЭ будет работать на пределе возможностей, безуспешно пытаясь передать всё больше и больше электронов АТФ-синтазе [42].

В случае, когда скорость образования внутриклеточных АФК превышает антиоксидантную способность клетки, возникает **окислительный стресс**. Такая ситуация может быть вызвана либо повышенной выработкой АФК, либо нарушением антиоксидантной защиты [41].

Накапливающиеся окислительные повреждения, в свою очередь, приводят к снижению энергетической эффективности митохондрий, при котором возникает «порочный круг», при котором на фоне чрезмерного образования АФК снижается выработка АТФ. Вторым «порочным кругом» является взаимосвязь митохондрий и воспаления, поскольку поврежденные митохондрии высвобождают свое содержимое в цитозоль, усиливая воспалительный процесс, а повышенная выработка цитокинов при воспалении препятствует синтезу АТФ в митохондриях и увеличивает производство АФК [40].

Цитокины, в частности фактор некроза опухоли-альфа, препятствуют митохондриальному окислительному фосфорилированию и связанной с ним выработке АТФ и стимулируют выработку митохондриями АФК. Это приводит к

проницаемости митохондриальной мембраны, изменению динамики митохондрий и в конечном итоге может привести к гибели клеток. Альтернативный путь, с помощью которого дефектные митохондрии вызывают воспалительные реакции, заключается в высвобождении в цитоплазму и/или внеклеточную среду молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP), —макромолекул, способные вызывать сильную локальную воспалительную реакцию. Данные макромолекулы высвобождаются клетками-хозяевами при серьёзных повреждениях, вызванных инфекцией или стрессом, а митохондрии являются важным источником DAMP, что обусловлено их бактериальным происхождением [43].

Третьим механизмом, связывающим между собой окислительный стресс, воспаление и ССЗ является ожирение, которое может стать как следствием, так и причиной окислительного стресса, поскольку избыточное потребление углеводов и жиров (особенно трансжирных кислот) способно приводить к усилению окислительного стресса. Липотоксичность связанная с ожирением в значительной степени способствует дисфункции органов, поскольку абдоминальная жировая ткань синтезирует повышенное количество свободных жирных кислот, накопление которых приводит к развитию ИР, гипергликемии и гиперинсулинемии. Помимо этого, свободные жирные кислоты оказывают негативное цитотоксическое действие на миокард, печень, эндотелиальные клетки и β -клетки поджелудочной железы [44, 45].

Таким образом, чрезмерное увеличение АФК в митохондриях приводит к усилению окислительного стресса, метаболическому перепрограммированию клетки и развитию МС, а также служит основным фактором развития таких патологий как СД 2 типа, АГ, ИБС и онкологические заболевания [44, 45, 46]. Несмотря на то, что хроническая перегрузка АФК приводит к повреждению ДНК, клеточных мембран и белков, а хронический окислительный стресс является центральной причиной развития МС и связанных с ним заболеваний сердца и сосудов, данное явление не следует считать однозначно негативным. Так как

кратковременная генерация АФК во время физических тренировок способствует передаче сигналов адаптивного восстановления-окисления (редокс-гомеостаз), посредством процесса клеточного гормезиса или «окислительного эустресса». Основное направление потока электронов в аэробных живых системах является окислительным и катаболическим, одновременно с этим происходит и анаболический восстановительный метаболизм, поскольку пути синтеза молекул управляются восстановительными эквивалентами, полученными в результате окислительно-восстановительных реакций, а H_2O_2 является ключевым сигналом в физиологии скелетных мышц и адаптации к физическим нагрузкам. Редокс-гомеостаз – это переменная, движущаяся, целевая величина, которая модулируется внешними факторами, включающими в себя факторы питания и образа жизни, а также циркадный ритм, а пространственно-временной контроль окислительно-восстановительной передачи сигналов достигается за счет разделения на отсеки процессов генерации и удаления окислителей (в нашем случае он во многом будет обеспечиваться сохранением целостности митохондрий) [47, 48].

В контексте тесной связи функционирования митохондрий и окислительного стресса, необходимо рассмотреть роль мелатонина в качестве основного митохондриального антиоксиданта, поскольку мелатонин является многофункциональным веществом с несколькими уникальными характеристиками, которые выгодно отличают его от других классических антиоксидантов, поскольку одна молекула мелатонина может поглощать до 10 АФК, в то время как классический антиоксидант, такой как витамин С, поглощает только один или два таких реагента. Механизм антиоксидантной активности мелатонина заключается в том, что метаболиты, образующиеся при взаимодействии мелатонина с АФК, также обладают антиоксидантной способностью - каскадной реакцией мелатонина по отношению к свободным радикалам. Благодаря этим свойствам мелатонин, вероятно, является одним из самых ранних антиоксидантов, которые эволюционировали и до сих пор

функционируют как первая линия обороны для защиты всех молекул от окислительного стресса [49].

Глава 5. Роль мелатонина в функционировании митохондрий

В 1958 году Аарон Б. Лернер выделил из шишковидной железы крупного рогатого скота производное серотонина, которое было названо мелатонином. В результате этого открытия шишковидную железу стали считать эндокринной железой и основным источником синтеза мелатонина [50].

Мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана в четыре этапа:

- L-триптофан сначала гидроксилируется триптофангидроксилазой с образованием 5-гидрокситриптофана (5-НТР);
- 5-гидрокситриптофан (5-НТР) декарбоксилируется с помощью декарбоксилазы ароматических аминокислот (AADC) с образованием серотонина;
- Серотонин ацетируется под действием арилэтиламин-N-ацетилтрансферазы (AANAT) с образованием N-ацетилсеротонина;
- N-ацетилсеротонин метилируется с образованием 5-метокситриптамина (мелатонина) с помощью гидроксииндол-О-метилтрансферазы (HIOMT) [51].

В течение дня мелатонин вырабатывается в небольших количествах (его концентрация в сыворотке колеблется от 5 до 20 пг/мл), в то время как в основном он вырабатывается ночью и достигает концентрации в сыворотке в несколько раз выше, чем днем (80-120 пг/мл) в период пика секреции (между полночью и 3 часами ночи). Мелатонин, который, как ранее считалось, вырабатывается только шишковидной железой, синтезируется в различных других тканях, таких как иммунные клетки, мозг, сетчатка, сердце, кровеносные сосуды и желудочно—

кишечная система (ЖКТ). Важно отметить, что мелатонин, синтезируемый вне шишковидной железы, действует в основном локально [50].

В среднем шишковидная железа вырабатывает от 0,1 до 0,9 мг мелатонина в день, причем уровень выработки мелатонина зависит от возраста:

- Выработка мелатонина и циркадные ритмы у младенцев не развиваются примерно до трёх месяцев;
- Уровень мелатонина с младенчества до подросткового возраста повышается и стабилизируется в соответствии со стадиями полового созревания;
- Затем уровень мелатонина медленно снижается с возрастом, начиная с 25 лет и заканчивая 50 годами, и стабилизируется на уровне примерно 30 пг/мл.

Помимо возраста и старения, на выработку мелатонина могут влиять болезни, диета, факторы окружающей среды, такие как яркий свет в ночное время, приём лекарств и образ жизни [52].

Мелатонин оказывает как рецептор-зависимое, так и рецептор-независимое действие. Ученые выявили два соответствующих мембранных рецептора, которые в настоящее время называются рецепторами мелатонина (MT): MT1, MT2, MT3, принадлежащих к суперсемейству трансмембранных рецепторов, связанных с G-белками, а также рецептор GPR50, гомологичный MT1 и MT2 и рецептор MT3, дополнительный подтип рецептора мелатонина, который был обнаружен у земноводных и птиц и локализуется в цитозоле некоторых клеток. Вопреки первоначальному мнению о том, что мембранные рецепторы мелатонина могут находиться только в нескольких типах клеток, более поздние исследования показали, что они присутствуют во многих других клетках и потенциально могут находиться на мембранах всех клеток. Кроме того, один из ядерных рецепторов, фактор транскрипции, опосредует прямое влияние мелатонина на регуляцию генов. Рецептор-независимое действие мелатонина (и его метаболитов) обусловлено его способностью поглощать АФК. Он обеспечивает защиту от широкого спектра токсинов и процессов, в результате которых образуются крайне вредные соединения [50].

Таким образом, мелатонин проявляет эффекты через четыре различных механизма: связывание с мембранными рецепторами; ядерными рецепторами; внутриклеточными белками и независимую от рецептора функцию удаления радикалов, а повсеместная локализация рецепторов позволяет считать мелатонин плейотропной молекулой, функции которой изложены в таблице 2.

Таблица 2. Функции мелатонина у людей и животных [50]

<i>Мелатонин вырабатывается шишковидной железой и локально продуцируется многими клетками</i>			
<i>Зависимый от рецептора</i>			<i>Независимый от рецептора</i>
Мембрана MT1, MT2, GPR-50	Ядро ROR, RZR	Цитозоль MT3	Устранение свободных радикалов
Стимулирование сна	Иммунная модуляция	Детоксикация	Защита от ионизирующего излучения
Циркадная модуляция	Регуляция антиоксидантных ферментов	Регуляция ферментов	Защита от ультрафиолетового излучения
Физиология сетчатки	Регуляция генов	Подавление кальциевой сигнализации после запуска сигнального каскада, активирующего Ca ²⁺ -АТФазу и кальциевые насосы	Защита от ишемии/реперфузии
Сезонное размножение	Кишечная микробиота подавляет апоптоз клеток Лейдига	Модуляция клеточного цикла	Защита от токсичности тяжелых металлов

Рост костей	Способствует выработке тестостерона		Защита от токсичности алкоголя
Модуляция артериального давления (MT1 вызывает сужение сосудов, MT2 вызывает расширение сосудов)	Подавляет развитие рака печени и толстой кишки		Защита от токсичности лекарственных средств
Воздействие на стволовые клетки	Регулирует рост волос		
Нейрогенез			
Биполярное расстройство, депрессия			
Влияние на липопротеины			
Воздействует на макрофаги, подавляя ферритинофагию			
Подавляет вызванную IL-1 β /STAT1 поляризацию макрофагов M1 и апоптоз			
Перепрограммирует макрофаги и усиливает остеогенез			

На уровне тканей за выработку мелатонина отвечают два типа клеток: пинеалоциты и энтерохромаффиновые клетки. Пинеалоциты расположены в шишковидной железе головного мозга и воздействие света подавляет выработку и высвобождение мелатонина пинеалоцитами, в то время как темнота

(воспринимаемая сетчаткой как отсутствие света) увеличивает выработку и высвобождение мелатонина в кровоток. Энтерохромаффиновые клетки расположены на поверхности слизистой оболочки всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и в отличие от шишковидных клеток не регулируются светом и темнотой, а зависят от приёма пищи и пищеварения. Высвобождение мелатонина в кишечнике действует по принципу паракринной регуляции, повышая активность и кровообращение в слизистой оболочке желудка и усиливая моторику желудочно-кишечного тракта [52].

С помощью специфических антител к мелатонину было обнаружено присутствие мелатонина во многих экстрапинеальных тканях, включая головной мозг, сетчатку, хрусталик, улитку, эпителий дыхательных путей, кожу, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, щитовидную железу, поджелудочную железу, тимус, селезёнку, клетки иммунной системы, каротидное тельце, репродуктивные пути и эндотелиальные клетки. Мелатонин присутствует практически во всех биологических жидкостях, включая спинномозговую жидкость, слюну, желчь, синовиальную жидкость, амниотическую жидкость и грудное молоко. В некоторых из этих жидкостей концентрация мелатонина превышает концентрацию в крови [53].

Согласно современным научным данным, большинство клеток организма способны синтезировать мелатонин, поскольку экспрессия фермента мелатонина, AANAT была идентифицирована во всех клетках, включая нейроны, глию, астроциты, тимус, сердце, почки, селезенку, лимфоциты, ооциты, яички, плаценту, кожу, кишечник и т. д. [49].

Рецепторы MT1 выявлены в центральной нервной системе, особенно в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, а также в сетчатке, гипофизе и тканях сердечно-сосудистой системы. Рецепторы MT2 более широко распространены в периферических тканях, чем рецепторы MT1 и присутствуют в сетчатке, различных областях мозга и периферических тканях, таких как почки, печень и сердечно-сосудистая система. Рецепторы MT2 содержатся в различных тканях,

включая печень, почки, мозг и кишечник. Рецепторы MT1 регулируют циркадные ритмы, которые влияют на сон и репродуктивную физиологию, в то время как рецепторы MT2 регулируют функции сетчатки, метаболизм глюкозы и иммунные реакции. Роль рецепторов MT3 роль в передаче сигналов мелатонина менее ясна, но может включать в себя детоксикацию и защиту от окислительного стресса [54].

Исследованиями Suofu Y. et al., был доказан синтез мелатонина исключительно в митохондриальном матриксе, что подтвердило наличие так называемого аутомитокринного пути действия мелатонина внутри клетки, состоящего из внутримитохондриального синтеза мелатонина с последующим выделением в цитозоль и дальнейшим связыванием с митохондриальными рецепторами MT1 [55].

Синтез мелатонина в митохондриях имеет большое биологическое значение, поскольку:

- Митохондрии являются основным источником АФК, а местно синтезированный мелатонин обеспечивает защиту митохондриям и клеткам в целом защиту на месте;
- Ацетил-КоА синтезируется в митохондриях и является важным субстратом AANAT для синтеза мелатонина, что делает синтез мелатонина в митохондриях гораздо более эффективным по сравнению с другими клеточными компартментами;
- Биосинтез мелатонина требует здоровых митохондрий для обеспечения этого субстрата, поскольку в дисфункциональных митохондриях выработка мелатонина нарушается. При патологических состояниях, таких как онкология, раковая клетка переключает митохондриальное окисление глюкозы на цитозольный гликолиз (т.е. эффект Варбурга), и, следовательно, в митохондриях вырабатывается меньше ацетил-КоА и мелатонина;
- МтДНК имеет гораздо более высокую частоту мутаций, чем ядерная ДНК, что приводит к развитию гетероплазмии митохондриального генома, при развитии которой снижается как функция митохондрий, так и продукция

мелатонина, что может быть основной причиной снижения выработки мелатонина с возрастом;

- Феномен так называемого «материнского проклятия» предполагает, что более низкая функция митохондрий у мужчин по сравнению с женщинами обусловлена унаследованными по материнской линии особенностями этих органелл, что может объяснить более медленные процессы старения самок по сравнению с самцами.

С другой стороны, было выявлено несколько механизмов, с помощью которых мелатонин улучшает функцию митохондрий:

- Мелатонин способствует активности пируватдегидрогеназы для усиления митохондриального поглощения пирувата, что увеличивает выработку ацетил-КоА, необходимого кофактора для синтеза мелатонина. Таким образом, мелатонин обладает способностью переключать так называемый эффект Варбурга на митохондриальный окислительный метаболизм в клетках;

- Мелатонин увеличивает активность митохондриальных комплексов I и III для ускорения транспорта электронов, а также уменьшает утечку электронов и снижает связанный с этим окислительный стресс;

- Мелатонин повышает экспрессию и активность митохондриальных разъединяющих белков, чтобы уравновесить потенциальный выброс потенциала митохондриальной мембраны и снижает генерацию свободных радикалов [41];

- Мелатонин влияет на метаболизм жирных кислот, напрямую усиливая β -окисление и увеличивая перенос ацетил-КоА, полученного из жирных кислот, в митохондрии;

- Мелатонин повышает активность антиоксидантных ферментов (может повышать экспрессию супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы), предотвращая клеточный стресс и повреждения [51].

Глава 6. Функции мелатонина в контексте митохондриальной динамики

Мелатонин поддерживает перенос функционально активных митохондрий от здоровых клеток к поврежденным, тем самым спасая энергетический метаболизм клеток-реципиентов. Перенос митохондрий осуществляется либо путем туннелирования нанотрубок, которые развиваются между здоровыми и поврежденными клетками, либо с помощью экзосом, груз которых включает в себя различные клеточные материалы, включая регуляторные РНК и органеллы, такие как митохондрии.

Мелатонин регулирует митохондриальную динамику. Это включает в себя стимулирование мелатонином митохондриального биогенеза как в стволовых клетках, так и в постмитотических клетках. В большинстве случаев мелатонин увеличивает слияние митохондрий, ингибирует их деление и усиливает митофагию, в то время как обратное происходит только в опухолевых клетках. В неопухолевых клетках он подавляет гены, участвующие в делении митохондрий и митофагии для поддержания митохондриального гомеостаза. Мелатонин ингибирует открытие переходной поры митохондриальной проницаемости для сохранения потенциала митохондриальной мембраны и поддержания функционально неповрежденных митохондрий. Активность мелатонина во влиянии на физиологию митохондрий может быть частично опосредована рецепторами, поскольку мембранный мелатониновый рецептор 1 (MT1) не ограничивается плазматической мембраной, а также расположен на митохондриальной мембране. Процессы передачи сигнала, с помощью которых мелатонин модулирует митохондриальный биогенез, осуществляются по пути MT1/SIRT1/PGC-1 α /NRF2/PPAR- γ [41].

- Мелатонин влияет на динамику митохондрий, способствуя устранению поврежденных митохондрий и восстановлению их энергетического обеспечения;

- Мелатонин предотвращает деление митохондрий регулируя гены, связанные с делением;
- В условиях недостаточной аутофагии мелатонин может удалять избыток АФК и поврежденные митохондрии, усиливая аутофагию;
- В условиях чрезмерной аутофагии мелатонин способен подавлять ее и усиливать гибель клеток [51].

В работах Reiter R.J. et al., было продемонстрировано наличие в организме человека двух источников мелатонина, выполняющих разные функции.

Количество мелатонина, вырабатываемого шишковидной железой невелико (вероятно, менее 5%), но, функционально очень важно, поскольку для него характерна цикличность выработки с максимальным высвобождением в кровь и ликвор в ночное время. Основная функция данного источника мелатонина заключается в влиянии на циркадные ритмы на уровне супрахиазматического ядра (мелатонин в ликворе) и на работу всех периферических органов (мелатонин в крови).

Вторым источником мелатонина являются многочисленные периферические ткани, в которых мелатонин синтезируется в митохондриях клеток, причем синтез вне шишковидной железы не подчиняется циркадному ритму и не приводит к высвобождению мелатонина в кровь. Митохондриальный мелатонин действует локально в клетке-источнике и, возможно, паракринно на соседние клетки, причем концентрация мелатонина в этих клетках определяется внутриклеточным окислительно-восстановительным состоянием. Таким образом, функция экстрапинеального (митохондриального) мелатонина состоит в инактивации АФК и поддержании молекулярного и окислительно-восстановительного гомеостаза клетки. У подавляющего большинства организмов, существующих на Земле, нет шишковидной железы, выработка мелатонина митохондриями экстрапинеальных клеток не должна вызывать удивления [9, 56].

В работе Tan DX et al., перечень источников мелатонина был расширен до четырех, каждый из которых вносит свой вклад в общий запас мелатонина в организме:

- шишковидная железа;
- экстрапинеальные клетки, ткани и органы;
- микробиота кожи и пищеварительного тракта, а также
- мелатонин, содержащийся в пище [49].

В последние годы всё больше внимания уделяется роли мелатонина в функционировании микробиоты кишечника, поскольку изменения в физиологии организма влияют на микробиоту кишечника и, наоборот, изменения в микробиоте кишечника влияют на организм. Микробиота кишечника предложена в качестве альтернативного источника мелатонина. Учитывая, что мелатонин и способность к его синтезу были обнаружены в бактериях, неудивительно, что микробиота кишечника также является источником мелатонина и содержит рецепторы мелатонина. Это означает, что мелатонин может также выступать в качестве сигнала для передачи внешней и внутренней информации между микробиотой кишечника и организмом хозяина [57].

Желудочно-кишечный тракт демонстрирует высокую экспрессию рецепторов мелатонина, классифицируемых как MT1, MT2 и MT3, которые присутствуют во всех отделах ЖКТ, от пищевода до толстой кишки, что объясняет факт того, что в кишечнике содержится как минимум в 400 раз больше мелатонина, чем в шишковидной железе, и в 10–100 раз больше, чем в плазме, хотя некоторые исследователи (Kennaway DJ.) ставят под сомнение столь высокую концентрацию мелатонина в кишечнике [58, 59].

Мелатонин и кишечная микробиота имеют сложную функциональную взаимосвязь. Мелатонин напрямую влияет на рост и метаболизм кишечных микробов, воздействуя на разнообразие и численность микробных сообществ. Интересно, что мелатонин также вызывает ремоделирование кишечной

микробиоты, улучшая здоровье кишечника за счёт снижения окислительного стресса, аутофагии и воспаления [54].

Необходимо отметить, что различные пулы мелатонина в организме, вероятно, не являются полностью изолированными друг от друга и могут быть связаны друг с другом.

Одним из механизмов, способных регулировать уровень мелатонина в крови, описанным в работах Reiter RJ. et al., Zimmermann P. et al., является **энтерогепатическая циркуляция мелатонина**. Циркулирующий мелатонин метаболизируется в печени посредством декарбоксилирования и конъюгации (с глюкуроновой кислотой или сульфатом у людей), что позволяет выводить его через кишечник с желчью. Затем данные соединения мелатонина могут быть деконъюгированы микробными ферментами в кишечнике, что приводит к реабсорбции и возвращению в кровоток [54, 60].

Косвенно роль мелатонина в качестве медиатора межорганной связи между кишечником и печенью подтверждается данными исследования Messner M. et al., согласно которому концентрация мелатонина, измеренная с помощью радиоиммунологического анализа в портальной крови, была выше, чем в периферической венозной крови [61].

Также согласно данным исследования Tan D. et al., проведенным еще в 1999 году, в желчи животных и людей были выявлены чрезвычайно высокие физиологические уровни мелатонина, концентрация которого в образцах желчи варьировалась от 2000 до 11000 пг/мл при измерении с помощью радиоиммунологического анализа, что на 2-3 порядка выше, чем в сыворотке крови [62].

В исследовании Wang B. et al., также показана связь между метаболизмом мелатонина и короткоцепочечными жирными кислотами (КЦЖК), поскольку бактерии, вырабатывающие КЦЖК, такие как *Alistipes* и *Blautia*, положительно коррелировали с экспрессией рецепторов мелатонина в толстой кишке, а ацетат и

пропионат значительно повышали экспрессию рецептора мелатонина - MT1 [63, 64].

Колебания в выработке мелатонина в кишечнике связаны также с потреблением пищи, поскольку диета богатая триптофаном (белое мясо, молочные продукты) и мелатонином (яйца, рыба, орехи, грибы, злаки, бобовые) также повышают уровень мелатонина. Таким образом, употребление пищевого мелатонина может быть чрезвычайно полезным для человека, возможно, действуя в синергии с другими биоактивными фитохимическими веществами (например, полифенолами), которые человек употребляет ежедневно. Польза употребления пищевого мелатонина косвенно подтверждается тем фактом, что введение экзогенного мелатонина улучшает циркадные ритмы микробиоты кишечника [54,65,66]. Основные источники мелатонина и их основные функции представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительная характеристика различных источников мелатонина [53, 56, 57]

<i>Источник мелатонина</i>	<i>Пинеальный</i>	<i>Экстрапинеальный</i>		<i>Пищевой</i>
Количество	Вероятно менее 5%	Вероятно более 90%		Зависит от характера питания
где присутствует	Позвоночные	Позвоночные, беспозвоночные	Бактерии	Пищевые источники триптофана
Место синтеза	Шишковидная железа	Митохондрии головного мозга, кожи, эндотелия	Микробиота кишечника	Продукты питания
Периодичность выделения	Циклически, зависит от циркадианных ритмов	Не зависит от циркадианных ритмов		

Локализация и воздействие	Попадает в общий кровоток, воздействует на супрахиазматическое ядро	Не попадает в общий кровоток, действует локально в синтезировавшей его клетке	Характерна энтерогепатическая циркуляция	Характерна энтерогепатическая циркуляция
Основная функция	Регуляция циркадианных ритмов, режима сон- бодрствование	Поддержание окислительно восстановительного гомеостаза, инактивация свободных радикалов	Регуляция микробиоты	Регуляция микробиоты

В контексте взаимосвязи митохондрий и микробиоты кишечника с метаболизмом мелатонина закономерно, что современная фармацевтическая промышленность проявляет постоянный интерес к молекулам, нацеленным на митохондрии. С учетом того, что митохондрии считаются основным источником АФК в кардиомиоцитах перспективным направлением является прямое воздействие на митохондриальные АФК с помощью веществ, которые накапливаются в митохондриях, таких как Mito Q, который эффективно снижает выработку АФК в митохондриях при СН. Чтобы повысить способность витамина Е и коэнзима Q10 проникать в митохондрии данные молекулы были химически модифицированы для увеличения их растворимости в липидах, что способствовало их поглощению этими органеллами. Сообщалось, что полученные продукты, называемые Mito E и Mito Q соответственно, концентрируются в митохондриях в 500 раз больше, чем неизменённые версии этих веществ. Когда же данные «супер» антиоксиданты сравнили с мелатонином в эквимоллярных концентрациях, было обнаружено, что они не оказали более выраженного действия, чем натуральный мелатонин, а по некоторым показателям

были менее эффективны, в снижении воспалительного и прооксидантного действия чем мелатонин [67, 68].

Таким образом, мелатонин – это повсеместно распространенная в живой природе молекула, с функциональной активностью, что позволяет считать мелатонин одним из самых универсальных биологических сигналов природы. Обобщая физиологические функции мелатонина можно утверждать, что высокий уровень мелатонина служит сигналом о жизнеспособности и здоровье организма, а снижение его выработки с возрастом указывает на старение с точки зрения биологических часов [69, 70].

Глава 7. Связь инсулинорезистентности, митохондриальной дисфункции и ССЗ

С момента первого описания митохондриальной дисфункции в контексте непереносимости глюкозы более 40 лет назад Yamada T. Et al., митохондрии стали рассматриваться как ключевая органелла в развитии периферической инсулинорезистентности (ИР). Хотя термин «митохондриальная дисфункция» довольно неоднозначен, его часто используют для описания снижения максимальной скорости окисления жирных кислот в митохондриях в результате уменьшения количества митохондрий и/или активности ключевых ферментов, участвующих в окислительном фосфорилировании. Снижение окисления жирных кислот в митохондриях способствует накоплению липидов и увеличению выработки активных форм кислорода в митохондриях, что в конечном итоге приводит к нарушению периферической передачи сигналов инсулина и служит доказательством, свидетельствующим о снижении в тканях количества митохондрий у людей с ИР и ожирением, а также того факта, что накопление липидов в периферических тканях способно нарушать различные аспекты биоэнергетики митохондрий [71, 72].

Также в 1990-х годах было установлено, что одной из причин развития СД являются мутации митохондриальной ДНК (мтДНК), связь между митохондриями и СД стала привлекать внимание. Мутации мтДНК вызывают митохондриальную дисфункцию, которая впоследствии приводит к развитию ИР и СД. С другой стороны, наличие ИР также необходимо рассматривать как один из патофизиологических механизмов развития митохондриальной дисфункции, поскольку хроническое воздействие высоких уровней АФК способно негативно влиять на функционирование митохондрий и приводить к развитию дисфункции β -клеток и нарушению толерантности к глюкозе. Разнообразие клинических признаков СД может быть объяснено гетероплазмией мутаций мтДНК в β -клетках поджелудочной железы, а также в скелетных мышцах [73].

Таким образом, **инсулинорезистентность** — это нарушение биологической реакции тканей-мишеней на стимуляцию инсулином, в первую очередь это касается печени, скелетных мышц и жировой ткани. Развитие ИР приводит к нарушению утилизации глюкозы тканями, поскольку при избыточном потреблении калорий требуется большее количество инсулина для транспортировки глюкозы в эти ткани, а возникающая в результате гиперинсулинемия ещё больше усугубляет ИР. Этот порочный круг продолжается до тех пор, пока активность бета-клеток поджелудочной железы не перестанет удовлетворять потребность в инсулине, вызванную ИР, что приводит к развитию гипергликемии. При продолжающемся несоответствии между потребностью в инсулине и его выработкой уровень гликемии повышается до значений, характерных для СД 2-го типа, а гиперинсулинемия, связанная с избыточным потреблением калорий, также вызывает метаболическую дисфункцию, связанную с ИР. Таким образом, можно рассматривать ИР как в первую очередь приобретённое состояние, связанное с избытком жира в организме, хотя у данного состояния выявляются и генетические причины [74].

В последние годы выявлено, что помимо мышц, печени и β -клеток (так называемый триумвират) важную роль в развитии непереносимости глюкозы играют:

- жировые клетки (ускоренный липолиз);
- желудочно-кишечный тракт (дефицит/резистентность инкретинов);
- α -клетки (гиперглюкагонемия);
- почки (усиленная реабсорбция глюкозы);
- головной мозг, в совокупности образуя так называемый «зловещий октет».

Большое количество задействованных в метаболизме глюкозы и липидов органов и тканей делает проблему ИР практически всеобъемлющей для всего организма, поскольку все ткани, в которых есть инсулиновые рецепторы, могут стать инсулинорезистентными. Таким образом, метаболические последствия ИР

включают гипергликемию, гипертензию, дислипидемию, гиперурикемию, повышение уровня маркеров воспаления, эндотелиальную дисфункцию и протромботическое состояние. Помимо СД 2-го типа, спектр заболеваний, связанных с ИР, включает ожирение, ССЗ, неалкогольную жировую болезнь печени, МС и синдром поликистозных яичников [74, 75]. Патогенез связи ИР с ССЗ является сложным и многокомпонентным, кратко изложен в таблице 4.

Таблица 4. Механизмы, с помощью которых инсулинорезистентность способствует развитию ССЗ [76]

<i>Механизм</i>	<i>Задействованные системы</i>
Липотоксичность	Повышенный уровень свободных жирных кислот в плазме крови
Воспаление	Участвующие в процессе цитокины: TNF- α IL-6, ингибитор активатора плазминогена-1, моноцитарный хемотаксический белок-1, лептин, адипонектин
Дислипидемия	Высокий уровень холестерина ЛПНП и триглицеридов, низкий уровень ЛПВП
Окислительный стресс	Повышенное образование активных форм кислорода, окисленный холестерин ЛПНП, конечные продукты гликирования
Эндотелиальная дисфункция	Нарушение сосудистого гомеостаза из-за снижения выработки оксида азота
Гипертония	Чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелин 1, повышенный уровень катехоламинов в плазме крови

Снижение метаболической гибкости также тесно связано с развитием ИР, однако вопрос о том, что является причиной, а что следствием, остаётся открытым. Согласно гипотезе Randle PJ. увеличение поступления жирных кислот в митохондрии приводит к образованию избыточного количества ацетил-КоА, которое приводит к компенсаторному снижению поглощения глюкозы клетками. Помимо ингибирования окисления глюкозы, накопление в тканях

липидов и сигнальных молекул липидного происхождения, таких как церамиды и диацилглицерин приводит к нарушению сигнальных путей инсулина. Накопление липидов в результате дисфункции митохондрий приводит к нарушению окислительного метаболизма и перенаправлению жирных кислот с окисления в митохондриях на выработку токсичных липидов. Таким образом ИР может быть причиной метаболической негибкости, а не её следствием [32, 77].

В исследовании Istfan N. et al., которое было посвящено окислительно-восстановительной модели действия инсулина в условиях избыточного потребления углеводов, было высказано предположение, что инсулин способен влиять на баланс распределения электронов между митохондриями и цитозолем таким образом, чтобы снижать утечку протонов в ЦПЭ митохондрий, что характеризует способность инсулина повышать эффективность использования энергии. Утечка протонов из ЦПЭ увеличивает потребление кислорода и повышает скорость метаболизма, тогда как инсулин потенциально способен снижать потребление кислорода [78].

В фундаментальном обзоре Petersen MC, Shulman GI. ИР описывается как автономная клеточная защитная реакция на избыток питательных веществ, а Nolan CJ и Prentki M. было высказано предположение, что ИР является механизмом, возникающим для смягчения вызванной хроническим нутритивным стрессом дисфункции клеток. Согласно данной концепции в ответ на избыточное поступление пищевых ресурсов сердце и скелетные мышцы становятся инсулинорезистентными с целью защиты от токсичности, вызванной питательными веществами, поскольку без задействования данного механизма ткани повреждаются избытком субстрата и метаболической перегрузкой. Таким образом, хронический нутристресс в виде комбинации глюко- и липотоксичности способен нарушать энергетический гомеостаз в клетке, а ИР развивается в качестве защитной реакции и препятствия поступления в клетки дальнейшего избыточного притока субстратов [79, 80].

В работе Kurpuswami J, Senthilkumar GP. показано, что нутристресс и ИР во многом реализуются путем развития митохондриальной дисфункции и механизмов метаболической негибкости, в качестве проявлений которой можно рассматривать снижение аэробной способности как признака снижения выработки АТФ и окислительной способности митохондрий, а также недостаток физической активности, поскольку малоподвижный образ жизни наряду с переизбытком способен увеличивать приток питательных веществ в клетки, что приводит к снижению аэробной способности и нутристрессу. Снижение функции митохондрий в результате потери метаболической гибкости — это явление, характерное одновременно для СД 2-го типа, малоподвижного образа жизни и старения. Важно отметить, что функция митохондрий у молодых и пожилых людей, ведущих малоподвижный образ жизни сопоставима, а образ жизни влияет на аэробную способность митохондрий сильнее, чем старение, поскольку для физических упражнений характерно защитное действие в отношении метаболической негибкости, митохондриальной дисфункции и ИР [36].

С учетом того, что ИР предшествует развитию СД2 на 10–15 лет это позволяет считать инсулинорезистентность ранним предиктором-биомаркером эндокринных и ССЗ [74, 81].

Для оценки ИР используется несколько методов. Золотым стандартом измерения ИР является **метод гиперинсулинемически - эугликемического клэмп** («инсулинового клэмп» или «зажима», НІЕС), который был впервые предложен Де Фронзо в 1979 году.

Методика «инсулинового клэмп» состоит в следующем:

- после ночного голодания пациенту внутривенно вводится инсулин в дозе 5–120 мЕд/м²/мин с постоянной скоростью (гиперинсулинемия) и контролируется уровень глюкозы в крови с интервалом в 5–10 минут, в то время как 20% раствор декстрозы вводится внутривенно с переменной скоростью, чтобы поддерживать концентрацию глюкозы в крови в пределах нормы (эугликемия);

- после нескольких часов постоянной инфузии инсулина можно достичь стабильных показателей уровня инсулина в плазме, глюкозы в крови и скорости инфузии глюкозы. Скорость инфузии глюкозы в течение последних 30 минут теста, известная как «стационарная», определяет инсулинорезистентность.

Как видно из описания методики данный метод является инвазивным и довольно сложным в использовании.

Основные недостатки метода «инсулинового клэмп» заключаются в том, что он требует много времени, усилий, средств и наличия опытного оператора.

В случае, когда технические проблемы не позволяют использовать прямое измерение с помощью «инсулинового клэмп», а также используется в крупных эпидемиологических исследованиях и научных работах применяется суррогатный **индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR)**, который рассчитывается по формуле $\text{НОМА-IR} = [\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/л)}] / 22,5$ [82].

Поскольку данные тесты являются дорогостоящими и недоступными для большинства лабораторий в 2008 Simental-Mendía LE et al., для оценки инсулинорезистентности в качестве суррогатного маркера был предложен **индекс TyG** (соотношение триглицеридов и глюкозы), определяемого по формуле $[\text{Ln(триглицериды натощак) (мг/дл)} \times \text{глюкоза натощак (мг/дл)}] / 2$ (хотя возможен пересчет данного показателя в ммоль/л), который при значении 4,65 продемонстрировал высокую чувствительность (84,0 %) и специфичность (45,0 %) [83, 84].

Индекс триглицеридов и глюкозы (TyG) - простой, удобный и недорогой суррогатный показатель, который не требует количественного определения инсулина, может использоваться для всех пациентов, независимо от того, получают ли они инсулинотерапию и превосходит индекс НОМА-IR в оценке инсулинорезистентности у людей с СД и без него. Индекс TyG является независимым фактором, определяющим прогноз у пациентов с СД и ССЗ, что

говорит о его потенциальной клинической ценности для прогнозирования кардиометаболического риска [85]. Потенциальные механизмы, лежащие в основе ИР и ССЗ изложены в таблице 5.

Таблица 5. Взаимосвязь инсулинорезистентности, индекса TyG с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [85]

<i>TyG-индекс = Инсулинорезистентность</i>			
Повышение окисления липидов Снижение метаболизма глюкозы	Снижение биоактивности NO Повышение митохондриальных активных форм кислорода	Повышение активности тромбоцитов Снижение биоактивности NO	Повышение пролиферации гладкой мускулатуры Повышение гликозилирования Отложение коллагена
Метаболическая гибкость	Эндотелиальная дисфункция	Нарушение коагуляции	Дисфункция гладкомышечных клеток
Сердечная эффективность	Миокардиальная клеточная смерть Снижение ангиогенеза	Тромбоз и воспаление	Кардиальный фиброз
Кардиоваскулярные заболевания			

Таким образом, индекс TyG является простым и удобным инструментом для оценки ИР, так как для его применения не требуется прямого измерения уровня инсулина в крови, данный метод демонстрирует статистически значимую связь между ИР и патофизиологическими процессами, такими как эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, снижение секреции оксида азота, вазоконстрикция и тромбообразование, что подчеркивает его важность в контексте ранней диагностики заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем [81].

Согласно данным метаанализа восьми обсервационных исследований 200044 участников Wang Y. et al., более высокий индекс TyG связан с более

высоким риском развития артериальной гипертензии у взрослого населения в целом [86].

Согласно данным метаанализа 22 исследований и 73 168 случаев Samavarchitehrani A. et al., показана значимая связь между индексом TyG и атеросклерозом периферических артерий, что демонстрируют полезность данного индекса в качестве прогностического маркера развития заболеваний периферических артерий и ССЗ в целом [87].

Согласно данным метаанализа восьми когортных исследований 5731294 участников Ding X. et al., более высокий индекс TyG независимо связан с более высокой частотой развития атеросклеротических ССЗ, ИБС и инсульта у людей, не страдающих данными заболеваниями на исходном уровне [88].

В работе Zhou Q. et al., указывается, что высокий индекс TyG связан с повышенным риском повторной госпитализации и смертности у пациентов с СН с сохраненной ФВ в патогенезе которой значительную роль играют инсулинорезистентность, дислипидемия и аномальный механизм жирных кислот, что позволяет считать индекс TyG ценным инструментом для выявления пациентов с СН с сохраненной ФВ на ранней стадии инсулинорезистентности. Ценность индекса TyG в диагностике СН по данным Fang Y. et al., а также его сильная связь с терапевтическими эффектами, вероятно, объясняется применением в лечении СН ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2is), влияющих на метаболизм глюкозы [89, 90].

Согласно данным исследования Op den Kamp YJM. et al., благоприятное влияние дапаглифлозина (ингибитора SGLT2) на контроль глюкозы при СД 2 типа и сердечно-сосудистые исходы связано с выведением глюкозы с мочой, которое имитирует ежедневное умеренное снижение калорийности (потеря 90 г глюкозы в сутки приводит к дефициту энергии в размере 1500 кДж в день и ожидаемому снижению массы тела на 1,5-2,0 кг за период лечения). Важно отметить, что прием дапаглифлозина помогает восстановить суточную

ритмичность метаболизма гликогена и переход от состояния сытости к состоянию голода т.е. метаболическую гибкость, упомянутую ранее, поскольку суточная вариативность окисления субстратов, отражаемая измерением 24-часового коэффициента окислительного фосфорилирования, у добровольцев с преддиабетом значительно снижена по сравнению с худыми здоровыми добровольцами, что свидетельствует о снижении суточных колебаний в цикле «прием пищи-голодание» при преддиабете [91].

Связь данного процесса с митохондриями подтверждается данными исследования Wefers J. et al., согласно которому митохондриальная функция в скелетных мышцах здоровых молодых людей подвержена суточным колебаниям, тогда как у пожилых людей с избыточным весом, нарушением толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину, окислительная способность митохондрий не демонстрирует суточного ритма [92].

Согласно данным систематического обзора и метаанализа 12 исследований 6354990 участников Liu X. et al., обнаружена потенциальная линейная зависимость "доза–эффект" между индексом TyG и частотой ИБС/ ССЗ в виде повышения риска ИБС и ССЗ на 35% и 23% соответственно на 1 единицу увеличения индекса TyG, соответственно данный индекс можно использовать для оценки заболеваемости ССЗ [93].

Связь «доза-эффект» между артериальной гипертензией и индексом TyG продемонстрирована в систематическом обзоре и метаанализе Lukito AA. et al., (108 936 участников), указывая на связь показателя высокого индекса TyG и развития АГ в будущем [94].

Важно отметить, что в прогнозировании ССЗ значительную ценность представляет не только абсолютный показатель индекса TyG, но и его динамика. Так, в лонгитюдном ретроспективном когортном исследовании Xin F. et al., в котором на протяжении 12 лет проводилось наблюдение за 15 056 пациентами определены три различные траектории индекса TyG: «низкий рост» (N = 7241), «умеренный рост» (N = 6448) и «высокий стабильный» (N = 1367), причем

«умеренно-нарастающая» и «высоко-стабильная» траектории связаны с повышенным риском развития АГ. Данная динамика индекса TyG позволяет утверждать, что не только повышенный индекс TyG на исходном уровне, но и его долгосрочные изменения связаны с риском развития АГ, а раннее выявление повышения индекса TyG может помочь предотвратить развитие данного заболевания в более позднем возрасте [95].

Согласно данным метаанализа десяти когортных исследований и 871728 обследуемых Rao X. et al., было продемонстрирована связь ССЗ у людей, не страдающих данными заболеваниями на момент начала исследования не только с индексом TyG, но и с высоким показателем индекса массы тела (так называемый индекс TyG-ИМТ), что, вероятно, свидетельствует о тесной взаимосвязи кардиологических и метаболических факторов риска [96].

Таким образом, несмотря на то, что механизмы, лежащие в основе диагностической ценности индекса TyG до сих пор до конца не изучены, исходя из компонентов, используемых для расчёта логично предположить, что решающую роль в информативности индекса TyG играет метаболизм глюкозы и липидов, а также воспаление и АГ, потенциально влияющие на данные показатели. Точный механизм, лежащий в основе взаимосвязи между индексом TyG и ССЗ также остаётся неизвестным, но очевидно, что индекс TyG, характеризующий два таких фактора риска ССЗ как нарушение метаболизма глюкозы и липидов (триглицериды), связаны с развитием ИР в организме человека, тогда как ИР является фактором риска ССЗ [85, 97].

Глава 8. Инструментальная оценка метаболической гибкости. Непрямая калориметрия, кардиопульмональное нагрузочное тестирование и митохондриальная дисфункция

Помимо лабораторной оценки метаболизма глюкозы и липидов с помощью метода «инсулинового клэмпа» (а также индекса TyG, предложенного в качестве суррогатного биомаркера ИР) лабораторная оценка метаболической гибкости традиционно включает измерение дыхательного коэффициента (ДК) методом непрямой калориметрии [33].

Дыхательный коэффициент (ДК) представляет собой соотношение между выдыхаемым CO_2 и вдыхаемым O_2 , которое отражает вклад в метаболизм различных субстратов (макронутриентов) в качестве источников энергии. В состоянии покоя ДК колеблется от 0,7 до 1, где значение 1 указывает на то, что основным источником энергии являются углеводы, а значение 0,7 отражает преимущественное использование жиров [98]. Данный показатель отражает скорость выработки CO_2 клетками по отношению к потреблению O_2 :

- ДК снижается до 0,7 при повышенном метаболизме липидов;
- ДК увеличивается до значения выше 1, когда преобладает метаболизм углеводов.

Приём пищи, богатой углеводами, вызывает резкий скачок ДК, отражающий преобладание окисления глюкозы, в то время как в постабсорбтивный период коэффициент снижается, отражая переход к окислению жирных кислот. Амплитуда колебаний более выражена у метаболически здоровых людей, что отражает их способность свободно переключаться между окислительными источниками энергии и является инструментальным подтверждением метаболической гибкости, тогда как при избыточном питании данные колебания сглаживаются. При использовании «инсулинового клэмпа» с целью имитации подпитываемого состояния, поглощение глюкозы здоровыми субъектами способно увеличиваться в 10 раз за счет как хранения, так и окисления, в то время как поглощение жирных кислот

резко снижается, что отражается в увеличении ДК примерно с 0,8 до 1,0. Напротив, у пациентов с ожирением во время проведения «инсулинового клэмп» поглощение глюкозы притупляется. Исходный ДК 0,9 у пациентов с ожирением не изменяется в ответ на «инсулиновый клэмп», что указывает на негибкое состояние, в котором смесь жиров и углеводов продолжает окисляться, несмотря на изменение контекста питания [32].

Связь метаболизма и дыхательного коэффициента с ИР, респираторной функцией митохондрий, а также сном и режимом освещения подтверждаются рядом исследований:

Согласно данным исследования Vikman ВТ. et al., показано что диета с высоким содержанием углеводов снижает респираторную функцию митохондрий за счёт увеличения секреции инсулина. Среди участников рандомизированного контролируемого исследования по поддержанию веса после его снижения у тех, кто придерживался высокоуглеводной диеты (60 % углеводов от общей калорийности рациона), показатели максимального митохондриального дыхания жировой ткани были ниже, чем у тех, кто придерживался диеты с умеренным содержанием углеводов (40 %) или низкоуглеводной диеты (20 %) в течение 10–15 недель [99].

Согласно данным РКИ Goldenshluger А. et al., показано, что диета с низким содержанием углеводов способна снижать ДК в большей степени, чем диета с низким содержанием жиров [98].

В исследовании Begaye В. et al., меньшее снижение ДК, отражающее меньшее увеличение скорости окисления липидов во время высокожировой диеты, но не во время других диет, предсказывает больший набор веса через 6, так и через 12 месяцев [100].

Также важно отметить, что согласно данным, представленным в работе Harmsen JF. et al., расход энергии и терморегуляция у людей с ИР зависит от времени суток и влияния яркого и тусклого света на метаболизм субстратов, что было подтверждено результатами РКИ в котором добровольцы с избыточным

весом и ИР, подвергались воздействию различных 24-часовых протоколов освещения [101].

Предполагается, что нарушение циркадных ритмов является самостоятельной причиной развития СД 2 типа и ССЗ у людей, работающих посменно, поскольку работа в ночную смену связана с нарушениями сна, развитием ИР, ожирения и кардиометаболических заболеваний. Согласно данным РКИ Nannemann J. R. et al., прием мелатонина перед сном улучшает качество сна, но не оказывает существенного влияния на инсулинорезистентность у работников, работающих в ночную смену, после 12 недель приема, что делает связь ИР, оксидативного стресса и метаболизма мелатонина более сложной, что требует проведения дополнительных исследований [102].

Физическая активность помогает увеличить расход энергии и повысить чувствительность скелетных мышц к инсулину, поэтому на основании данных представленных в обзоре Rynders CA. et al., рассматривается гипотеза о том, что ключевым фактором, определяющим метаболическую гибкость является уровень физической активности, поскольку переход к малоподвижному образу жизни в современном обществе является причиной многочисленных заболеваний из-за развития метаболической негибкости. В свою очередь увеличение ежедневной физической активности, согласно данной гипотезе, является недорогим и практичным способом повышения метаболической гибкости и предотвращения неблагоприятных последствий, связанных с появлением лишнего веса и развитием СД и ССЗ [33, 74].

Согласно данным, приведенным в работе Palmer BF, Clegg DJ. оптимизация функции митохондрий может быть достигнута с помощью:

- Физических упражнений
- Ограничения калорийности пищи и периодического голодания
- Использования ингибиторов SGLT2
- Воздействия холода и гипобарической гипоксии [32].

Таким образом, для оценки митохондриальной дисфункции помимо методов оценки ИР необходим интегральный диагностический метод, способный оценивать физическую активность и ее ограничения.

Таковым методом является кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ), которое позволяет провести комплексную оценку физиологических реакций на физическую нагрузку и определять кардиореспираторную выносливость пациента, поскольку прямое неинвазивное определение минутной вентиляции, ЧСС и анализ выдыхаемых газов в состоянии покоя и во время физической нагрузки позволяют получить точные и воспроизводимые данные о взаимодействии вентиляции, газообмена, сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем, а также выявить отклонения от нормы [103].

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) — динамический клинический инструмент для определения причины ограничения физической активности у человека, который предоставляет фундаментальные знания о взаимосвязи внешнего и внутреннего дыхания во время физической нагрузки. Данные КПНТ обычно получают с помощью анализа газообмена кислорода (O_2) и углекислого газа (CO_2) во время постепенного увеличения нагрузки на велоэргометре или беговой дорожке в течение примерно 10 минут [104]. Во время КПНТ с помощью лицевой маски (или мундштука) с подключёнными датчиками газа и расхода (или объёма) измеряются концентрации O_2 и CO_2 в выдыхаемом воздухе [103].

Интерпретация данных КПНТ основана на знании о взаимосвязи транспорта O_2 и CO_2 между тремя системами органов, которые лежат в основе реакции на физическую нагрузку и выносливости: лёгочной, сердечной и мышечной скелетной:

- Лёгочная система переносит вдыхаемый O_2 из воздуха в дезоксигенированную кровь в малом круге кровообращения.

- Сердечная система перекачивает насыщенную кислородом кровь из малого круга кровообращения по артериальному сосудистому дереву в капилляры периферического кровообращения работающих мышц.
- **Митохондрии** скелетных мышц используют O_2 , поступающий из периферического кровообращения, для аэробного клеточного энергетического метаболизма, обеспечивающего движение.
- CO_2 , образующийся в результате как аэробного, так и анаэробного клеточного метаболизма, затем в обратном порядке переносится из скелетных мышц обратно в сердце по венозному кровообращению, где впоследствии выдыхается через лёгкие.

Учитывая взаимосвязь между внутренним и внешним дыханием, оценка КПНТ содержания вдыхаемого O_2 и выдыхаемого CO_2 может выявить нарушения в каждой из этих жизненно важных систем органов, которые приводят к общим клиническим проявлениям в виде одышки и усталости, усугубляющих непереносимость физических нагрузок [104].

Максимальное поглощение кислорода (VO_{2max}) - это максимальный поток кислорода (O_2), который может быть использован организмом, представляющий собой интегрированную способность легочной, сердечно-сосудистой и мышечной систем поглощать, транспортировать и утилизировать O_2 . Очень важно определить, какой этап транспорта O_2 является ограничивающим, другими словами, важно выяснить, является ли ограничение потребления кислорода в основном следствием нарушения:

- лёгочной вентиляции;
- лёгочного газообмена;
- сердечного выброса;
- кровотока в мышцах;
- содержания O_2 в артериальной крови;
- способности мышц к диффузии O_2

- способности **митохондрий** использовать O_2 .

Таким образом, VO_{2max} — это суммарный параметр, отражающий поток O_2 из атмосферы в митохондрии [104].

Важно отметить взаимосвязь VO_{2max} с типом потребляемого мышцами субстрата. В состоянии покоя скелетные мышцы в основном полагаются на запасы внутримышечных триглицеридов. По мере увеличения интенсивности упражнений скорость окисления жира возрастает до тех пор, пока не достигнет пика между 40 и 65% от VO_{2max} , после чего резко падает, поскольку доля жирных кислот, которая может достигать примерно 60% не может полностью удовлетворить потребности окислительного фосфорилирования. По мере дальнейшего увеличения выходной аэробной мощности во время КПНТ до VO_{2max} вклад углеводов в окислительный метаболизм увеличивается экспоненциально, пока не достигнет почти 100%. Максимальное пересечение скоростей окисления жирных кислот и глюкозы составляет 65% VO_{2max} , а тренировка на выносливость способствует смещению точки пересечения вправо [47].

Значение VO_{2max} , полученное в ходе КПНТ, сравнивается с нормативными данными, принимая во внимание интенсивность нагрузки, достигнутую в конце теста, режим тренировки, возраст, пол, состояние здоровья, уровень физической подготовки, а также стратегию усреднения, использованную для получения эталонных значений. Прогнозируемое или нормативное значение можно сравнить с измеренным, учитывая, что возможны отклонения до 20 %. Максимальное поглощение кислорода (VO_{2max}) является основным фактором, определяющим выносливость в различных группах населения, и имеет прогностическую ценность в отношении клинических исходов и смертности от всех причин. поскольку VO_{2max} считается золотым стандартом для оценки функциональных возможностей кардиореспираторной системы и является одним из основных факторов, влияющих на выносливость при различных видах физической активности. Оценка VO_{2max} вызывает все больший интерес в

клинической практике, поскольку является самым надежным предиктором смертности от всех причин по сравнению с другими факторами риска, такими как гипертония, курение, ожирение и диабет [105].

Значение VO_{2max} тесно связано с определением кардиореспираторной выносливости, которая является важным показателем физического и психического здоровья, а согласно заявлению Американской кардиологической ассоциации **кардиореспираторная выносливость** определяется как способность кровеносной и дыхательной систем снабжать кислородом **митохондрии** скелетных мышц для выработки энергии, необходимой во время физической активности [106]. В исследовании Hughes RP. et al., была продемонстрирована связь между максимальным поглощением кислорода (VO_{2max}) и функцией митохондрий, путем приема антиоксидантов, нацеленных на митохондрии (мезилат митохинола или Mito Q) у физически неактивных женщин [107]. А в РКИ Heiston EM. et al., была показана связь VO_{2max} при физической нагрузке с повышением чувствительности сосудов к инсулину у взрослых людей с ожирением [108].

КПНТ позволяет оценить физиологические ограничения при широком спектре заболеваний, таких как

- ИБС и СН
- обструктивные и рестриктивные заболевания лёгких
- заболевания лёгочных и периферических сосудов
- аномалии скелетных мышц и **митохондриальные** миопатии [108].

Таким образом, КПНТ рассматривается в качестве ценного инструмента оценки метаболической гибкости, позволяющий получать данные об общем метаболическом здоровье пациента и его способности адаптироваться к различным источникам энергии, а целенаправленные физические упражнения и стратегии питания рассматриваются в качестве средств способных улучшить работу митохондрий, увеличить окисление субстратов в рамках реабилитационных мероприятий для увеличения метаболической гибкости [109].

Глава 9. Задания для оценки знаний

9.1. Контрольные вопросы

1. Что представляет из себя митохондрия? Основные особенности структуры и функции митохондрий.
2. Дайте определение эндосимбиотической теории происхождения митохондрий.
3. Что представляет собой эффект Варбурга и для каких заболеваний (состояний) он характерен?
4. Охарактеризуйте основные особенности метаболизма миокарда в норме и при патологии.
5. Дайте определение метаболической гибкости и негибкости.
6. Как изменяется метаболическая гибкость при абсорбтивном (при приёме пищи) и постабсорбтивном (при голодании) состояниях?
7. Дайте определение понятию нутрестресс.
8. Что представляет собой контроль качества митохондрий?
9. Опишите механизм и значение межклеточного переноса митохондрий.
10. Дайте определение окислительного стресса.
11. Охарактеризуйте роль мелатонина в функционировании митохондрий.
12. Охарактеризуйте основные источники выработки мелатонина в организме.
13. В чем состоит физиологическое значение энтерогепатической циркуляции мелатонина?
14. Дайте определение инсулинорезистентности. В чем состоит ее физиологическое и патологическое значение?
15. Какие существуют методы определения инсулинорезистентности?
16. В чем состоит преимущество использования индекса TyG по сравнению с другими методами определения инсулинорезистентности?
17. Что такое непрямая калориметрия и для чего она используется?

18. Что такое кардиопульмональное нагрузочное тестирование?

19. Назовите основные показания для использования КПНТ.

20. Опишите методы оптимизации функции митохондрий.

9.2. Тестовый контроль

1. Митохондрии произошли в результате взаимодействия эукариотической клетки-хозяина с

- а) Вирусом
- б) Бактерией
- в) Грибком
- г) Все варианты ошибочны

2. Функцией (ями) митохондрий является

- а) Синтез АФТ
- б) Окисление жирных кислот
- в) Участие в гибели клеток
- г) Все ответы верны

3. Эффект Варбурга – это:

- а) Процесс окисления липидов
- б) Процесс окисления аминокислот
- в) Способность метаболизировать глюкозу в лактат в присутствии кислорода
- г) Способность метаболизировать глюкозу в лактат без присутствия кислорода

4. Основным источником энергии в здоровом миокарде является:

- а) Глюкоза
- б) Свободные жирные кислоты
- в) Аминокислоты
- г) Все ответы верны

5. Метаболическая гибкость представляет собой

а) Состояние, при котором митохондрии свободно переключаются между различными субстратами (преимущественно глюкозой и липидами)

б) Состояние, когда митохондрии лучше всего функционируют, когда ацетил-КоА вырабатывается из одного вида топлива

в) Верно А и Б

г) Все варианты ошибочны

6. Контроль качества митохондрий включает в себя:

а) Биогенез митохондрий

б) Митохондриальную динамику (слияние и деление)

в) Митофагию

г) Все ответы верны

7. Основной (основные) пути повреждения митохондрий включают:

а) Окислительный стресс и избыток АФК

б) Нарушение биогенеза и динамики митохондрий

в) Мутации митохондриальной ДНК

г) Все ответы верны

8. Мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана:

а) В один этап

б) В два этапа

в) В три этапа

г) В четыре этапа

9. Доля пинеального (из шишковидной железы) мелатонина составляет ____ % от общего количества мелатонина в организме

а) 5%

б) 20%

в) 50%

г) 99%

10. Золотым стандартом для измерения инсулинорезистентности является:

а) Определение уровня глюкозы в крови

- б) Определение уровня инсулина в крови
- в) Метод гиперинсулинемически-эугликемического клэмп
- г) Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR)

9.3. Ответы

1.Б, 2.Г, 3.В, 4.Г, 5.В, 6.Г, 7.Г, 8.Г, 9.А, 10.В

Заключение

С учетом того, что митохондрия является потомком бактерии-симбионта с эукариотической клеткой, она является как основным источником энергии АТФ для клеток организма, так и потенциально опасной органеллой, которая генерирует активные формы кислорода, повреждающие клетки.

Митохондриальная дисфункция является достоверным ранним предиктором метаболических и кардиологических факторов риска, которые развиваются задолго до самих заболеваний.

Поскольку генетические методы диагностики митохондриальной дисфункции являются сложными и дорогостоящими, наряду с ними целесообразно использовать биомаркеры метаболической дисфункции к которым относятся показатели метаболизма глюкозы, липидов и потребления кислорода, определяющие метаболическую гибкость, которая связана с митохондриальной дисфункцией.

Связь инсулинорезистентности практически со всеми тканями организма позволяет предположить, что инсулинорезистентность является не только показателем нарушения метаболизма глюкозы и липидов, но и косвенным показателем метаболического перепрограммирования с липидного субстрата на глюкозу и признаком метаболической негибкости и митохондриальной дисфункции.

Инструментальными методами, которые могут дать ценную информацию о митохондриальной дисфункции, следует считать индекс триглицериды-глюкоза, методы непрямой калориметрии и кардиопульмонального нагрузочного тестирования, которые могут быть использованы для ранней диагностики нарушений метаболической гибкости.

Список литературы

1. Yang HM. Mitochondrial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2025 Feb 23;26(5):1917. doi: 10.3390/ijms26051917. PMID: 40076543; PMCID: PMC11900462.
2. Mietus-Snyder M, Perak AM, Cheng S, Hayman LL, Haynes N, Meikle PJ, Shah SH, Suglia SF; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Next Generation, Modifiable Cardiometabolic Biomarkers: Mitochondrial Adaptation and Metabolic Resilience: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Nov 28;148(22):1827-1845. doi: 10.1161/CIR.0000000000001185. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37902008.
3. Peoples JN, Saraf A, Ghazal N, Pham TT, Kwong JQ. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Exp Mol Med*. 2019 Dec 19;51(12):1-13. doi: 10.1038/s12276-019-0355-7. PMID: 31857574; PMCID: PMC6923355.
4. Boyman L, Karbowski M, Lederer WJ. Regulation of Mitochondrial ATP Production: Ca^{2+} Signaling and Quality Control. *Trends Mol Med*. 2020 Jan;26(1):21-39. doi: 10.1016/j.molmed.2019.10.007. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31767352; PMCID: PMC7921598.
5. Gray MW. Mitochondrial evolution. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012 Sep 1;4(9):a011403. doi: 10.1101/cshperspect.a011403. PMID: 22952398; PMCID: PMC3428767.
6. Gray MW. Lynn Margulis and the endosymbiont hypothesis: 50 years later. *Mol Biol Cell*. 2017 May 15;28(10):1285-1287. doi: 10.1091/mbc.E16-07-0509. PMID: 28495966; PMCID: PMC5426843.

7. Gray MW. The pre-endosymbiont hypothesis: a new perspective on the origin and evolution of mitochondria. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Mar 1;6(3):a016097. doi: 10.1101/cshperspect.a016097. PMID: 24591518; PMCID: PMC3949359.
8. Dunn CD. Some Liked It Hot: A Hypothesis Regarding Establishment of the Proto-Mitochondrial Endosymbiont During Eukaryogenesis. *J Mol Evol.* 2017 Oct;85(3-4):99-106. doi: 10.1007/s00239-017-9809-5. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28916841; PMCID: PMC5682861.
9. Reiter RJ, Sharma R, Tan DX, Chuffa LGA, da Silva DGH, Slominski AT, Steinbrink K, Kleszczynski K. Dual sources of melatonin and evidence for different primary functions. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 May 14;15:1414463. doi: 10.3389/fendo.2024.1414463. PMID: 38808108; PMCID: PMC11130361.
10. Tan DX, Manchester LC, Liu X, Rosales-Corral SA, Acuna-Castroviejo D, Reiter RJ. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. *J Pineal Res.* 2013 Mar;54(2):127-38. doi: 10.1111/jpi.12026. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23137057.
11. Manchester LC, Poeggeler B, Alvares FL, Ogden GB, Reiter RJ. Melatonin immunoreactivity in the photosynthetic prokaryote *Rhodospirillum rubrum*: implications for an ancient antioxidant system. *Cell Mol Biol Res.* 1995;41(5):391-5. PMID: 8867786.
12. Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R, Reiter RJ. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Apr 17;10:249. doi: 10.3389/fendo.2019.00249. PMID: 31057485; PMCID: PMC6481276.
13. Wen H, Deng H, Li B, Chen J, Zhu J, Zhang X, Yoshida S, Zhou Y. Mitochondrial diseases: from molecular mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 Jan 10;10(1):9. doi: 10.1038/s41392-024-02044-3. PMID: 39788934; PMCID: PMC11724432.

14. Preminger N, Schuldiner M. Beyond fission and fusion-Diving into the mysteries of mitochondrial shape. *PLoS Biol.* 2024 Jul 1;22(7):e3002671. doi: 10.1371/journal.pbio.3002671. PMID: 38949997; PMCID: PMC11216622.
15. Chandel NS. Mitochondria. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2021 Mar 1;13(3):a040543. doi: 10.1101/cshperspect.a040543. PMID: 33649187; PMCID: PMC7919390.
16. Liu BH, Xu CZ, Liu Y, Lu ZL, Fu TL, Li GR, Deng Y, Luo GQ, Ding S, Li N, Geng Q. Mitochondrial quality control in human health and disease. *Mil Med Res.* 2024 May 29;11(1):32. doi: 10.1186/s40779-024-00536-5. PMID: 38812059; PMCID: PMC11134732.
17. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest.* 2018 Aug 31;128(9):3716-3726. doi: 10.1172/JCI120849. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30124471; PMCID: PMC6118589.
18. Deshpande OA, Mohiuddin SS. Biochemistry, Oxidative Phosphorylation. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31985985.
19. Poznyak AV, Ivanova EA, Sobenin IA, Yet SF, Orekhov AN. The Role of Mitochondria in Cardiovascular Diseases. *Biology (Basel).* 2020 Jun 25;9(6):137. doi: 10.3390/biology9060137. PMID: 32630516; PMCID: PMC7344641.
20. Reiter RJ, Sharma R, Rosales-Corral S. Anti-Warburg Effect of Melatonin: A Proposed Mechanism to Explain its Inhibition of Multiple Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 14;22(2):764. doi: 10.3390/ijms22020764. PMID: 33466614; PMCID: PMC7828708.
21. Melkonian EA, Schury MP. Biochemistry, Anaerobic Glycolysis. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31536301.
22. Wang Y, Patti GJ. The Warburg effect: a signature of mitochondrial overload. *Trends Cell Biol.* 2023 Dec;33(12):1014-1020. doi: 10.1016/j.tcb.2023.03.013. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37117116; PMCID: PMC10600323.

- 23.Chen Z, Liu M, Li L, Chen L. Involvement of the Warburg effect in non-tumor diseases processes. *J Cell Physiol.* 2018 Apr;233(4):2839-2849. doi: 10.1002/jcp.25998. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28488732.
- 24.Karlstaedt A, Moslehi J, de Boer RA. Cardio-onco-metabolism: metabolic remodelling in cardiovascular disease and cancer. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Jun;19(6):414-425. doi: 10.1038/s41569-022-00698-6. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35440740; PMCID: PMC10112835.
- 25.Kawano I, Bazila B, Ježek P, Dlasková A. Mitochondrial Dynamics and Cristae Shape Changes During Metabolic Reprogramming. *Antioxid Redox Signal.* 2023 Oct;39(10-12):684-707. doi: 10.1089/ars.2023.0268. Epub 2023 Sep 19. Erratum in: *Antioxid Redox Signal.* 2023 Nov;39(13-15):1025. doi: 10.1089/ars.2023.0268.correx. PMID: 37212238.
- 26.Reiter RJ, Sharma R, Bai Y, Chuffa LGA, Loh D, Fan L, Cardinali DP. Function of intramitochondrial melatonin and its association with Warburg metabolism. *Cell Signal.* 2025 Jul;131:111754. doi: 10.1016/j.cellsig.2025.111754. Epub 2025 Mar 21. PMID: 40122433.
- 27.Jiang M, Xie X, Cao F, Wang Y. Mitochondrial Metabolism in Myocardial Remodeling and Mechanical Unloading: Implications for Ischemic Heart Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Dec 9;8:789267. doi: 10.3389/fcvm.2021.789267. PMID: 34957264; PMCID: PMC8695728.
- 28.Actis Dato V, Lange S, Cho Y. Metabolic Flexibility of the Heart: The Role of Fatty Acid Metabolism in Health, Heart Failure, and Cardiometabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 19;25(2):1211. doi: 10.3390/ijms25021211. PMID: 38279217; PMCID: PMC10816475.
- 29.Da Dalt L, Cabodevilla AG, Goldberg IJ, Norata GD. Cardiac lipid metabolism, mitochondrial function, and heart failure. *Cardiovasc Res.* 2023 Aug 19;119(10):1905-1914. doi: 10.1093/cvr/cvad100. PMID: 37392421; PMCID: PMC10681665.

30. Muoio DM. Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell*. 2014 Dec 4;159(6):1253-62. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.034. PMID: 25480291; PMCID: PMC4765362.
31. Jeon JH, Thoudam T, Choi EJ, Kim MJ, Harris RA, Lee IK. Loss of metabolic flexibility as a result of overexpression of pyruvate dehydrogenase kinases in muscle, liver and the immune system: Therapeutic targets in metabolic diseases. *J Diabetes Investig*. 2021 Jan;12(1):21-31. doi: 10.1111/jdi.13345. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32628351; PMCID: PMC7779278.
32. Palmer BF, Clegg DJ. Metabolic Flexibility and Its Impact on Health Outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2022 Apr;97(4):761-776. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.01.012. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35287953.
33. Rynders CA, Blanc S, DeJong N, Bessesen DH, Bergouignan A. Sedentary behaviour is a key determinant of metabolic inflexibility. *J Physiol*. 2018 Apr 15;596(8):1319-1330. doi: 10.1113/JP273282. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28543022; PMCID: PMC5899985.
34. Glaves A, Díaz-Castro F, Farías J, Ramírez-Romero R, Galgani JE, Fernández-Verdejo R. Association Between Adipose Tissue Characteristics and Metabolic Flexibility in Humans: A Systematic Review. *Front Nutr*. 2021 Dec 3;8:744187. doi: 10.3389/fnut.2021.744187. PMID: 34926544; PMCID: PMC8678067.
35. Prentki M, Peyot ML, Masiello P, Madiraju SRM. Nutrient-Induced Metabolic Stress, Adaptation, Detoxification, and Toxicity in the Pancreatic β -Cell. *Diabetes*. 2020 Mar;69(3):279-290. doi: 10.2337/dbi19-0014. PMID: 32079704.
36. Kuppuswami J, Senthilkumar GP. Nutri-stress, mitochondrial dysfunction, and insulin resistance-role of heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*. 2023 Jan;28(1):35-48. doi: 10.1007/s12192-022-01314-9. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36441381; PMCID: PMC9877269.
37. Parakatselaki ME, Ladoukakis ED. mtDNA Heteroplasmy: Origin, Detection, Significance, and Evolutionary Consequences. *Life (Basel)*. 2021 Jun 29;11(7):633. doi: 10.3390/life11070633. PMID: 34209862; PMCID: PMC8307225.

- 38.Cai C, Wu F, He J, Zhang Y, Shi N, Peng X, Ou Q, Li Z, Jiang X, Zhong J, Tan Y. Mitochondrial quality control in diabetic cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Int J Biol Sci.* 2022 Aug 15;18(14):5276-5290. doi: 10.7150/ijbs.75402. PMID: 36147470; PMCID: PMC9461654.
- 39.Wang Y, Lilienfeldt N, Hekimi S. Understanding coenzyme Q. *Physiol Rev.* 2024 Oct 1;104(4):1533-1610. doi: 10.1152/physrev.00040.2023. Epub 2024 May 9. PMID: 38722242; PMCID: PMC11495197.
- 40.Liskova A, Samec M, Koklesova L, Kudela E, Kubatka P, Golubnitschaja O. Mitochondriopathies as a Clue to Systemic Disorders-Analytical Tools and Mitigating Measures in Context of Predictive, Preventive, and Personalized (3P) Medicine. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 18;22(4):2007. doi: 10.3390/ijms22042007. PMID: 33670490; PMCID: PMC7922866.
- 41.Foo J, Bellot G, Pervaiz S, Alonso S. Mitochondria-mediated oxidative stress during viral infection. *Trends Microbiol.* 2022 Jul;30(7):679-692. doi: 10.1016/j.tim.2021.12.011. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35063304.
- 42.Ahmad M, Wolberg A, Kahwaji CI. Biochemistry, Electron Transport Chain. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30252361.
- 43.van Horssen J, van Schaik P, Witte M. Inflammation and mitochondrial dysfunction: A vicious circle in neurodegenerative disorders? *Neurosci Lett.* 2019 Sep 25;710:132931. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.050. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28668382.
- 44.Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 26;24(9):7898. doi: 10.3390/ijms24097898. PMID: 37175603; PMCID: PMC10178199.
- 45.Čolak E, Pap D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *J Med Biochem.* 2021 Jan 26;40(1):1-9. doi: 10.5937/jomb0-24652. PMID: 33584134; PMCID: PMC7857849.

46. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165838. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165838. Epub 2020 May 16. PMID: 32428560.
47. Kolodziej F, O'Halloran KD. Re-Evaluating the Oxidative Phenotype: Can Endurance Exercise Save the Western World? *Antioxidants (Basel).* 2021 Apr 15;10(4):609. doi: 10.3390/antiox10040609. PMID: 33921022; PMCID: PMC8071436.
48. Sies H. Oxidative eustress: On constant alert for redox homeostasis. *Redox Biol.* 2021 May;41:101867. doi: 10.1016/j.redox.2021.101867. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33657525; PMCID: PMC7930632.
49. Tan DX, Reiter RJ, Zimmerman S, Hardeland R. Melatonin: Both a Messenger of Darkness and a Participant in the Cellular Actions of Non-Visible Solar Radiation of Near Infrared Light. *Biology (Basel).* 2023 Jan 6;12(1):89. doi: 10.3390/biology12010089. PMID: 36671781; PMCID: PMC9855654.
50. Woldańska-Okońska M, Koszela K. The Physiological Impact of Melatonin, Its Effect on the Course of Diseases and Their Therapy and the Effect of Magnetic Fields on Melatonin Secretion-Potential Common Pathways of Influence. *Biomolecules.* 2024 Jul 31;14(8):929. doi: 10.3390/biom14080929. PMID: 39199317; PMCID: PMC11353072.
51. Lei X, Xu Z, Huang L, Huang Y, Tu S, Xu L, Liu D. The potential influence of melatonin on mitochondrial quality control: a review. *Front Pharmacol.* 2024 Jan 11;14:1332567. doi: 10.3389/fphar.2023.1332567. PMID: 38273825; PMCID: PMC10808166.
52. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients.* 2022 Sep 22;14(19):3934. doi: 10.3390/nu14193934. PMID: 36235587; PMCID: PMC9571539.
53. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, Rosales-Corral S, Tan DX, Reiter RJ. Extrapineal melatonin: sources,

- regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014 Aug;71(16):2997-3025. doi: 10.1007/s00018-014-1579-2. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24554058; PMCID: PMC11113552.
- 54.Zimmermann P, Kurth S, Pugin B, Bokulich NA. Microbial melatonin metabolism in the human intestine as a therapeutic target for dysbiosis and rhythm disorders. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2024 Nov 27;10(1):139. doi: 10.1038/s41522-024-00605-6. PMID: 39604427; PMCID: PMC11603051.
- 55.Suofu Y, Li W, Jean-Alphonse FG, Jia J, Khattar NK, Li J, Baranov SV, Leronni D, Mihalik AC, He Y, Cecon E, Wehbi VL, Kim J, Heath BE, Baranova OV, Wang X, Gable MJ, Kretz ES, Di Benedetto G, Lezon TR, Ferrando LM, Larkin TM, Sullivan M, Yablonska S, Wang J, Minnigh MB, Guillaumet G, Suzenet F, Richardson RM, Poloyac SM, Stolz DB, Jockers R, Witt-Enderby PA, Carlisle DL, Vilardaga JP, Friedlander RM. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Sep 19;114(38):E7997-E8006. doi: 10.1073/pnas.1705768114. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28874589; PMCID: PMC5617277.
- 56.Reiter RJ, Sharma RN, Chuffa LGA, da Silva DGH, Rosales-Corral S. Intrinsically synthesized melatonin in mitochondria and factors controlling its production. *Histol Histopathol.* 2025 Mar;40(3):271-282. doi: 10.14670/HH-18-776. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38920277.
- 57.Bonmatí-Carrión MÁ, Rol MA. Melatonin as a Mediator of the Gut Microbiota-Host Interaction: Implications for Health and Disease. *Antioxidants (Basel).* 2023 Dec 23;13(1):34. doi: 10.3390/antiox13010034. PMID: 38247459; PMCID: PMC10812647.
- 58.Iesanu MI, Zahiu CDM, Dogaru IA, Chitimus DM, Pircalabioru GG, Voiculescu SE, Isac S, Galos F, Pavel B, O'Mahony SM, Zagrean AM. Melatonin-Microbiome Two-Sided Interaction in Dysbiosis-Associated Conditions. *Antioxidants (Basel).* 2022 Nov 14;11(11):2244. doi: 10.3390/antiox11112244. PMID: 36421432; PMCID: PMC9686962.

59. Kennaway DJ. The mammalian gastro-intestinal tract is a NOT a major extra-pineal source of melatonin. *J Pineal Res.* 2023 Dec;75(4):e12906. doi: 10.1111/jpi.12906. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37649458.
60. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Manchester LC, Liu X, Tan DX. Melatonin in the biliary tract and liver: health implications. *Curr Pharm Des.* 2014;20(30):4788-801. doi: 10.2174/1381612819666131119105826. PMID: 24251672.
61. Messner M, Huether G, Lorf T, Ramadori G, Schwörer H. Presence of melatonin in the human hepatobiliary-gastrointestinal tract. *Life Sci.* 2001 Jun 22;69(5):543-51. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01143-2. PMID: 11510949.
62. Tan D, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Hanes MA, Farley NJ. High physiological levels of melatonin in the bile of mammals. *Life Sci.* 1999 Oct 29;65(23):2523-9. doi: 10.1016/s0024-3205(99)00519-6. PMID: 10622237.
63. Wang B, Zhang L, Zhu SW, Zhang JD, Duan LP. Short chain fatty acids contribute to gut microbiota-induced promotion of colonic melatonin receptor expression. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019 May-Jun;33(3):763-771. PMID: 31204469.
64. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J.* 2015 Apr;29(4):1395-403. doi: 10.1096/fj.14-259598. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25550456; PMCID: PMC4396604.
65. Salehi B, Sharopov F, Fokou PVT, Kobylinska A, Jonge L, Tadio K, Sharifi-Rad J, Posmyk MM, Martorell M, Martins N, Iriti M. Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans. *Cells.* 2019 Jul 5;8(7):681. doi: 10.3390/cells8070681. PMID: 31284489; PMCID: PMC6678868.
66. Yin J, Li Y, Han H, Ma J, Liu G, Wu X, Huang X, Fang R, Baba K, Bin P, Zhu G, Ren W, Tan B, Tosini G, He X, Li T, Yin Y. Administration of Exogenous Melatonin Improves the Diurnal Rhythms of the Gut Microbiota in Mice Fed a

- High-Fat Diet. *mSystems*. 2020 May 19;5(3):e00002-20. doi: 10.1128/mSystems.00002-20. PMID: 32430404; PMCID: PMC7253360.
67. Ribeiro Junior RF, Dabkowski ER, Shekar KC, O Connell KA, Hecker PA, Murphy MP. MitoQ improves mitochondrial dysfunction in heart failure induced by pressure overload. *Free Radic Biol Med*. 2018 Mar;117:18-29. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.012. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29421236; PMCID: PMC5866124.
 68. Reiter RJ, Sharma R, Rosales-Corral S. Anti-Warburg Effect of Melatonin: A Proposed Mechanism to Explain its Inhibition of Multiple Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 14;22(2):764. doi: 10.3390/ijms22020764. PMID: 33466614; PMCID: PMC7828708.
 69. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J*. 2006 Jul;273(13):2813-38. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x. PMID: 16817850.
 70. Tan DX, Hardeland R, Manchester LC, Paredes SD, Korkmaz A, Sainz RM, Mayo JC, Fuentes-Broto L, Reiter RJ. The changing biological roles of melatonin during evolution: from an antioxidant to signals of darkness, sexual selection and fitness. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2010 Aug;85(3):607-23. doi: 10.1111/j.1469-185X.2009.00118.x. Epub 2009 Dec 21. PMID: 20039865.
 71. Yamada T, Ida T, Yamaoka Y, Ozawa K, Takasan H, Honjo I. Two distinct patterns of glucose intolerance in icteric rats and rabbits. Relationship to impaired liver mitochondria function. *J Lab Clin Med*. 1975 Jul;86(1):38-45. PMID: 1151141.
 72. Handy RM, Holloway GP. Insights into the development of insulin resistance: Unraveling the interaction of physical inactivity, lipid metabolism and mitochondrial biology. *Front Physiol*. 2023 Apr 20;14:1151389. doi: 10.3389/fphys.2023.1151389. PMID: 37153211; PMCID: PMC10157178.
 73. Takano C, Ogawa E, Hayakawa S. Insulin Resistance in Mitochondrial Diabetes. *Biomolecules*. 2023 Jan 7;13(1):126. doi: 10.3390/biom13010126. PMID: 36671511; PMCID: PMC9855690.

74. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29939616.
75. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773-95. doi: 10.2337/db09-9028. PMID: 19336687; PMCID: PMC2661582.
76. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res*. 2023 Mar;51(3):3000605231164548. doi: 10.1177/03000605231164548. PMID: 36994866; PMCID: PMC10069006.
77. Randle PJ. Metabolic fuel selection: general integration at the whole-body level. *Proc Nutr Soc*. 1995 Mar;54(1):317-27. doi: 10.1079/pns19950057. PMID: 7568263.
78. Istfan N, Hasson B, Apovian C, Meshulam T, Yu L, Anderson W, Corkey BE. Acute carbohydrate overfeeding: a redox model of insulin action and its impact on metabolic dysfunction in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021 Nov 1;321(5):E636-E651. doi: 10.1152/ajpendo.00094.2021. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34569273; PMCID: PMC8782668.
79. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017. PMID: 30067154; PMCID: PMC6170977
80. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019 Mar;16(2):118-127. doi: 10.1177/1479164119827611. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770030.
81. Индекс триглицериды-глюкоза как интегральный биомаркер инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний / К. С. Авдеева, И. Н. Редькина, Т. И. Петелина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2025.

– T. 28, № 5. – C. 124-129. – DOI 10.17116/profmed202528051124. – EDN CZZYXX.

- 82.Minh HV, Tien HA, Sinh CT, Thang DC, Chen CH, Tay JC, Siddique S, Wang TD, Sogunuru GP, Chia YC, Kario K. Assessment of preferred methods to measure insulin resistance in Asian patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 Mar;23(3):529-537. doi: 10.1111/jch.14155. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33415834; PMCID: PMC8029536.
- 83.Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, Jacques-Camarena O, Rodríguez-Morán M. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7):3347-51. doi: 10.1210/jc.2010-0288. Epub 2010 May 19. PMID: 20484475.
- 84.Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008 Dec;6(4):299-304. doi: 10.1089/met.2008.0034. PMID: 19067533.
- 85.Tao LC, Xu JN, Wang TT, Hua F, Li JJ. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 May 6;21(1):68. doi: 10.1186/s12933-022-01511-x. PMID: 35524263; PMCID: PMC9078015.
- 86.Wang Y, Yang W, Jiang X. Association Between Triglyceride-Glucose Index and Hypertension: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 May 31;8:644035. doi: 10.3389/fcvm.2021.644035. PMID: 34136539; PMCID: PMC8200397.
- 87.Samavarchitehrani A, Cannavo A, Behnoush AH, Kazemi Abadi A, Shokri Varniab Z, Khalaji A. Investigating the association between the triglyceride-glucose index and peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes*. 2024 Sep 28;14(1):80. doi: 10.1038/s41387-024-00341-y. PMID: 39341836; PMCID: PMC11438956.

- 88.Ding X, Wang X, Wu J, Zhang M, Cui M. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Apr 3;20(1):76. doi: 10.1186/s12933-021-01268-9. PMID: 33812373; PMCID: PMC8019501.
- 89.Zhou Q, Yang J, Tang H, Guo Z, Dong W, Wang Y, Meng X, Zhang K, Wang W, Shao C, Hua X, Tang YD. High triglyceride-glucose (TyG) index is associated with poor prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Sep 29;22(1):263. doi: 10.1186/s12933-023-02001-4. PMID: 37775762; PMCID: PMC10541699.
- 90.Fang Y, Shen J, Lyu L. Value of the triglyceride-glucose index and related parameters in heart failure patients. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Jul 18;11:1397907. doi: 10.3389/fcvm.2024.1397907. PMID: 39091358; PMCID: PMC11291214.
- 91.Op den Kamp YJM, de Ligt M, Dautzenberg B, Kornips E, Esterline R, Hesselink MKC, Hoeks J, Schrauwen-Hinderling VB, Havekes B, Oscarsson J, Phielix E, Schrauwen P. Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Energy Metabolism in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Crossover Trial. *Diabetes Care*. 2021 Jun;44(6):1334-1343. doi: 10.2337/dc20-2887. Epub 2021 Apr 15. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 May 1;45(5):1297. doi: 10.2337/dc22-er05a. PMID: 33858855; PMCID: PMC8247491.
- 92.Wefers J, Connell NJ, Fealy CE, Andriessen C, de Wit V, van Moorsel D, Moonen-Kornips E, Jörgensen JA, Hesselink MKC, Havekes B, Hoeks J, Schrauwen P. Day-night rhythm of skeletal muscle metabolism is disturbed in older, metabolically compromised individuals. *Mol Metab*. 2020 Nov;41:101050. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101050. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32659272; PMCID: PMC7415921.
- 93.Liu X, Tan Z, Huang Y, Zhao H, Liu M, Yu P, Ma J, Zhao Y, Zhu W, Wang J. Relationship between the triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: a systematic review and meta-

- analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Jul 1;21(1):124. doi: 10.1186/s12933-022-01546-0. PMID: 35778731; PMCID: PMC9250255.
- 94.Lukito AA, Kamarullah W, Huang I, Pranata R. Association between triglyceride-glucose index and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Narra J*. 2024 Aug;4(2):e951. doi: 10.52225/narra.v4i2.951. Epub 2024 Aug 10. PMID: 39280320; PMCID: PMC11394170.
 - 95.Xin F, He S, Zhou Y, Jia X, Zhao Y, Zhao H. The triglyceride glucose index trajectory is associated with hypertension: a retrospective longitudinal cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Dec 15;22(1):347. doi: 10.1186/s12933-023-02087-w. PMID: 38102704; PMCID: PMC10725029.
 - 96.Rao X, Xin Z, Yu Q, Feng L, Shi Y, Tang T, Tong X, Hu S, You Y, Zhang S, Tang J, Zhang X, Wang M, Liu L. Triglyceride-glucose-body mass index and the incidence of cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2025 Jan 22;24(1):34. doi: 10.1186/s12933-025-02584-0. PMID: 39844258; PMCID: PMC11756031.
 - 97.Song Y, Zhang J, Yuan H, Zhao P. An overview of the application and potential mechanism on the triglyceride glucose index with multi-vessel coronary disease. *Lipids Health Dis*. 2024 Aug 2;23(1):238. doi: 10.1186/s12944-024-02228-4. PMID: 39095825; PMCID: PMC11295508.
 - 98.Goldenshluger A, Constantini K, Goldstein N, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H, Yaskolka Meir A, Tsaban G, Chassidim Y, Gepner Y. Effect of Dietary Strategies on Respiratory Quotient and Its Association with Clinical Parameters and Organ Fat Loss: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2021 Jun 29;13(7):2230. doi: 10.3390/nu13072230. PMID: 34209600; PMCID: PMC8308467.
 - 99.Bikman BT, Shimy KJ, Apovian CM, Yu S, Saito ER, Walton CM, Ebbeling CB, Ludwig DS. A high-carbohydrate diet lowers the rate of adipose tissue mitochondrial respiration. *Eur J Clin Nutr*. 2022 Sep;76(9):1339-1342. doi:

- 10.1038/s41430-022-01097-3. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35177807; PMCID: PMC9381644.
100. Begaye B, Vinales KL, Hollstein T, Ando T, Walter M, Bogardus C, Krakoff J, Piaggi P. Impaired Metabolic Flexibility to High-Fat Overfeeding Predicts Future Weight Gain in Healthy Adults. *Diabetes*. 2020 Feb;69(2):181-192. doi: 10.2337/db19-0719. Epub 2019 Nov 11. Erratum in: *Diabetes*. 2021 Apr;70(4):1019. doi: 10.2337/db21-er04a. PMID: 31712321; PMCID: PMC6971489.
 101. Harmsen JF, Wefers J, Doligkeit D, Schlangen L, Dautzenberg B, Rense P, van Moorsel D, Hoeks J, Moonen-Kornips E, Gordijn MCM, van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. The influence of bright and dim light on substrate metabolism, energy expenditure and thermoregulation in insulin-resistant individuals depends on time of day. *Diabetologia*. 2022 Apr;65(4):721-732. doi: 10.1007/s00125-021-05643-9. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35106618; PMCID: PMC8894310.
 102. Hannemann J, Laing A, Middleton B, Schwedhelm E, Marx N, Federici M, Kastner M, Skene DJ, Böger R. Effect of oral melatonin treatment on insulin resistance and diurnal blood pressure variability in night shift workers. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pharmacol Res*. 2024 Jan;199:107011. doi: 10.1016/j.phrs.2023.107011. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38029806.
 103. Glaab T, Taube C. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Respir Res*. 2022 Jan 12;23(1):9. doi: 10.1186/s12931-021-01895-6. PMID: 35022059; PMCID: PMC8754079.
 104. Andonian BJ, Hardy N, Bendelac A, Polys N, Kraus WE. Making Cardiopulmonary Exercise Testing Interpretable for Clinicians. *Curr Sports Med Rep*. 2021 Oct 1;20(10):545-552. doi: 10.1249/JSR.0000000000000895. PMID: 34622820; PMCID: PMC8514056.
 105. Martin-Rincon M, Calbet JAL. Progress Update and Challenges on V. $\dot{O}_{2\max}$ Testing and Interpretation. *Front Physiol*. 2020 Sep 3;11:1070. doi: 10.3389/fphys.2020.01070. PMID: 33013459; PMCID: PMC7494971.

106. Raghuveer G, American Heart Association Young Hearts Athero, Hypertension and Obesity in the Young Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young. Cardiorespiratory Fitness in Youth: An Important Marker of Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Aug 18;142(7):e101-e118. doi: 10.1161/CIR.0000000000000866. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32686505; PMCID: PMC7524041.
107. Hughes RP, Carlini NA, Fleenor BS, Harber MP. Mitochondrial-targeted antioxidant ingestion acutely blunts $\text{VO}_{2\text{max}}$ in physically inactive females. *Physiol Rep*. 2023 Dec;11(23):e15871. doi: 10.14814/phy2.15871. PMID: 38061764; PMCID: PMC10703545.
108. Heiston EM, Liu Z, Ballantyne A, Kranz S, Malin SK. A single bout of exercise improves vascular insulin sensitivity in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2021 Sep;29(9):1487-1496. doi: 10.1002/oby.23229. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34339111; PMCID: PMC8387339.
109. Tetlow N, Whittle J. Prehabilitation: Do We Need Metabolic Flexibility? *Ann Nutr Metab*. 2025 Mar 21:1-11. doi: 10.1159/000545266. Epub ahead of print. PMID: 40122036; PMCID: PMC12060803.

Авторы:

Авдеева Ксения Сергеевна (Avdeeva K):

кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, заведующая лабораторией реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра - филиала Томского НИМЦ, Тюмень, Россия 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте 111; e-mail: avdeeva_03@infarkta.net; ORCID 0000-0002-2134-4107.

Петелина Татьяна Ивановна (Petelina T):

доктор медицинских наук, доцент ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра - филиала Томского НИМЦ, г. Тюмень, Россия. 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте 111, e-mail: petelina@infarkta.net; ORCID: 0000-0001-6251-4179

Горбачевский Александр Владимирович (Gorbachevskii A):

младший научный сотрудник лаборатории реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра - филиала Томского НИМЦ, Тюмень, Россия 625026, г.Тюмень, ул. Мельникайте 111; e-mail: gorbachevskyalex@mail.ru; ORCID: 0009-0001-4898-6089

Бессонова Марина Игоревна (Bessonova M):

кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра - филиала Томского НИМЦ, Тюмень, Россия 625026, г.Тюмень, ул. Мельникайте 111; bessonovami@infarkta.net; ORCID: 0000-0002-6446-5224

Учебное издание

АВДЕЕВА Ксения Сергеевна

ПЕТЕЛИНА Татьяна Ивановна

ГОРБАЧЕВСКИЙ Александр Владимирович

БЕССОНОВА Марина Игоревна

Метаболическая гибкость и митохондриальная дисфункция – значение для кардиологии

Учебное пособие

Подписано к использованию 29.08.2025

Размещено на сайте 24.10.2025

Объем издания 1,19 МБ

URL: https://www.infarkta.net/science/study-guides/files/AvdeevaKS_ISBN978-5-6050898-8-9.pdf

Тюменский кардиологический научный центр –
филиал Томского НИМЦ

Адрес: 625026, Тюмень, ул.Мельникайте, 111

Тел. +7 (3452) 68-14-14

E-mail: cardio-tmn@tnimc.ru

Сайт: www.infarkta.net