

Мітохондріальна дисфункція у загальному континуумі неінфекційних захворювань із позиції системної медицини. Частина I. Огляд літератури і результати теоретичного дослідження

О.П. Мінцер¹, М.М. Потяженко², Г.В. Невойт²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

²Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

Анотація. У статті розглянуто концептуальні питання участі механізмів мітохондріальної дисфункції у загальному континуумі неінфекційних захворювань. **Мета:** поглибити знання щодо етіопатогенезу неінфекційних захворювань шляхом концептуалізації питань системної участі механізмів мітохондріальної дисфункції в їх загальному континуумі. **Об'єкт дослідження:** виявлення, узагальнення питань системної участі механізмів мітохондріальної дисфункції при неінфекційних захворюваннях із наступною концептуальною відбудовою у серцево-судинному та загальному континуумах неінфекційних захворювань. **Методи дослідження:** загальнонаукові, теоретичні, логічні методи і правила нормативного характеру. **Результати.** У частині I представлені узагальнені питання ролі мітохондріальної дисфункції у патогенезі неінфекційних захворювань, визначення механізмів і шляхів первинної профілактики. Мітохондріальна дисфункція концептуалізована як універсальний патогенетичний механізм. **Висновки.** Мітохондріальна дисфункція зумовлює етіопатогенетичну основу переходу організму людини від стану функціонального здоров'я до патології з поступовим виникненням і прогресуванням неінфекційних захворювань. Акцентувати увагу у впровадженні здорового способу життя з метою профілактики неінфекційних захворювань слід на: 1) запобіганні надмірному надходженню харчових субстратів (переїдання); 2) недопущенні частого, постійного прийому їжі; 3) адекватному нутрицевтивному забезпеченні раціону харчування; 4) недопущенні гіподинамії; 5) необхідності вживання екологічних, натуральних харчових продуктів із достатнім вмістом клітковини, звичайним терміном зберігання; 6) відсутності шкідливих звичок; 7) доцільності життя в екологічно чистому навколишньому середовищі.

Ключові слова: неінфекційні захворювання, загальний континуум, серцево-судинний континуум, мітохондріальна дисфункція.

Вступ

Триваюча пандемія неінфекційних захворювань (НІЗ) і відсутність очікуваних результатів у боротьбі з нею зумовлюють актуальність продовження наукового пошуку шляхів підвищення ефективності ранньої діагностики, профілактики і лікування НІЗ задля здолання цієї медико-соціальної проблеми світового рівня. Безперечно, якщо проблема довго існує у невирішеному стані, то необхідно змінювати і поглиблювати методологію її розв'язання. У зазначеному аспекті при виконанні науково-дослідних робіт за темами «Розробка алгоритмів і технологій впровадження здорового способу життя у хворих неінфекційними захворюваннями на підставі вивчення психоемоційного статусу» (№ державної реєстрації 0116U007798, УДК 613: 616-052: 159.942: 616-03, термін виконання 2016–2020 рр.) та «Розробка алгоритмів і технологій запровадження здорового способу життя у хворих на неінфекційні захворювання на підставі вивчення функціонального статусу» (№ державної реєстрації 0121U108237, УДК 613:616-056-06:616.1/9-03) нами продовжено розвиток наукових ідей В. Дзау та Е. Браунвальда [1] стосовно обґрунтованості розгляду патогенетичних процесів, як неперервних, таких, що слідує один за одним, змінюючи і доповнюючи один одного, та використано системно-медичний підхід із визнанням системності й поступовості розвитку патогенетичних механізмів НІЗ у межах загального континууму. Також зроблена спроба поглибити знання етіопатогенезу НІЗ шляхом концептуалізації магнітно-електрохімічної теорії обміну речовин із пошуком відповідних патогенетичних механізмів квантового рівня [2]. За результатами виконаного теоретичного дослідження саме мітохондріальна дисфункція (МД) виявилася універсальним патогенетичним механізмом, який спрацює на всіх етапах захворювання, починаючи з доклінічного.

При дослідженні ролі мітохондрій в організмі людини з позиції сучасної системної медицини встановлено, що завдяки по-

над сторічному їх вивченню на сьогодні фундаментальна наука накопичила значний пласт наукового матеріалу, що саме мітохондріальні процеси є основою обміну речовин на мікрорівні організму людини. При цьому погляди на мітохондрії та їх значення значно поглибилися. Встановлено, що мітохондрії — високодинамічні утворення, які виявляються біоенергетичними, біосинтетичними та сигнальними «станціями» для клітини, їм належить ключова роль у магнітно-електрохімічній генерації, енергозабезпеченні, обміні речовин, феноменах біологічного життя, здоров'я, хвороби, старіння й смерті клітин, тканин і самих живих біологічних систем, включаючи організм людини. Мітохондрії становлять 10% маси тіла людини: у людини з масою тіла 70 кг близько 6–7 кг маси тіла — це мітохондрії, тобто до 10^{15-17} од. У клітинах людини мітохондрії — напівавтономні двомембранні органели у кількості 1–1500 од. (крім зрілих еритроцитів, які мітохондрій не мають) із власною кільцеподібною дезоксирибонуклеїновою кислотою (ДНК), які залежно від концентрації метаболічних субстратів знаходяться у різних формах мітохондріальної динаміки — злиття та поділу, утворюючи рухливу мережу мітохондріального ретикулулу за дефіциту субстрату (дієта, голод), або знаходяться у фрагментарному стані за його значної кількості (регулярне і надмірне харчування людини). Останнім часом стало зрозуміло, що зазначені особливості, а також постійний рух мітохондрій у клітині з можливістю переміщення між різними клітинами в організмі, наближують мітохондрії до окремих одноклітинних організмів із їх колективною поведінкою і свідчать на користь теорії бактеріального походження мітохондрій від α -протеобактерій родин *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma* та про складність біомагнітоелектрохімічної організації людського організму. Зараз мітохондрії починають розглядати як внутрішні бактерії клітин людського організму і називати їх «мітобіотою». При цьому розмаїття ефектів, викликаних мітохондріями та симбіотичними мікроорганізмами, стали

підставою для уявлень про «мітобіоту» та «мікробіоту» як про дві складові єдиної функціональної структури, яка регулює гомеостаз організму хазяїна через біоенергетичні, епігенетичні, метаболічні, ендокринні, імунні та нейрогуморальні зв'язки [3–9].

Так, біологічно активні низькомолекулярні сполуки, що утворюються представниками симбіотичної мікробіоти та клітинними мітохондріями, можуть взаємодіяти зі схожими клітинними рецепторами різних тканин. Бактеріальні та мітохондріальні ДНК можуть включатися в ядерний геном хазяїна. Надмірна генерація активних форм кисню (АФК) мітохондріями здатна втручатися у структуру мікробіоценозу кишечника і пошкоджувати цілісність епітеліального бар'єру шлунково-кишкового тракту. Нині вважають, що значна частина універсальних патогенетичних механізмів захворювань внутрішніх органів, зокрема гіперпродукція вільних радикалів, системне хронічне запалення, є результатом спільних ефектів мітохондрій та мікробіоти [5, 10–12]. Мітобіоту та мікробіоту почали розглядати не лише як єдиний «орган», відповідальний за енергетичний метаболізм людини, але й як джерело більшості ендегенних ферментів, субстратів, кофакторів і регуляторів, що беруть участь у епігенетичних процесах мітохондрій, клітинного хроматину, симбіотичних та патогенних мікроорганізмів [13–15]. Встановлено, що регуляція мітохондріальних функцій у різних тканинах відбувається не тільки за рахунок експресії ядерних генів мітобіоти, але й підтримується додатковим надходженням до мітохондрій генетичної інформації з мікрогеному, наявного на шкірі та слизових оболонках людини. Мітохондрії та симбіотична мікробіота спільно беруть участь у синтезі енергії та епігенетичної модифікації мікробного, ядерного та мітохондріального геному завдяки метилуванню ДНК, моделюванню хроматину та експресії мікроРНК. Доведено, що для функціонування мітохондрій важливою є здатність мікробіоти утворювати такі ключові мікробні метаболіти, як коротколанцюгові жирні кислоти, лактат, уролітін, сірководень тощо, тобто якісний і кількісний склад кишкової мікробіоти впливає на мітохондріальні функції [4, 10, 15–20].

Погляд на роль мітохондрій в енергозабезпеченні клітин також поглибився і став більш широким. Мітохондрії забезпечують адекватність цитоенергетичного стану тканин, органів та організму людини шляхом виконання таких ключових функцій: енергозабезпечення, синтезу, сигналінг. Крім традиційно відомого синтезу енергії у вигляді аденозинтрифосфату (АТФ) на електронно-транспортних ланцюгах у циклі трикарбонних кислот та окисного фосфорилування, мітохондрії беруть активну участь у біосинтетичних процесах, пов'язаних із поліпептидним, амінокислотним та жировим катаболізмом, формуванням та метаболізмом сечовини, органічних кислот, у біосинтезі гему, нуклеотидів, стероїдів, кардіоліпіну, убіхінону, різних метаболітів та сигнальних молекул. Мітохондрії функціонують як платформа для генерації простих (що містять 1 атом вуглецю) і складних (що містять 2 або 4 атоми вуглецю) вуглецевмісних продуктів на основі жирних кислот, пірувату, ацетату, кетоглутарату та багатьох амінокислот, здатних як локально, так і системно викликати різноманітні біологічні ефекти [19, 21–33].

Мітохондрії — фізіологічне джерело АФК і вільних радикалів — аніонного радикалу (O_2^-), гідроксильного радикалу ($-OH$), нерадикальних оксидантів (перекису водню (H_2O_2), синглетного кисню (1O_2), оксиду азоту (NO), пероксинітриду, ліпідних гідропероксидів, алкоксил радикалу, пероксил радикалу $-OON$, сульфат радикалу $-SO_4$ та ін.). У фізіологічних умовах генерація та руйнування АФК у мітохондріях контролюються шляхом ензиматичних та неензиматичних реакцій і є складовою фізіологічної регуляції метаболічних процесів [8, 29–31, 33, 34].

Мітохондрії відіграють важливу роль у підтриманні буферної ємності іонів (насамперед іонів кальцію) в цитоплазмі клітин, які необхідні для роботи багатьох внутрішніх сигнальних шляхів, у першу чергу нейрональних синапсів [8, 25, 29, 31, 33, 38–42].

Мітохондрії є джерелом сигнальних молекул, і у здорових клітинах між мітохондріями та ядерним геномом існує постійна двостороння сигнальна інформаційна взаємодія, при якій ядерні гени регулюють у клітинах біогенез мітохондрій, їх кількісний вміст, функціональну активність, процеси ауто- та мітофагії.

При цьому мітохондрії є активними учасниками метаболічного репрограмування як окремих, так і усіх клітин організму людини [22–24, 35, 38, 42–46].

Мітохондрії беруть участь в імунній відповіді організму. Так, різні компоненти мітохондрій (мітохондріальна ДНК, N-форміл-метіонінові білки, поліпептиди, цитохром С, аденозинтрифосфат (АТФ), кардіоліпін, АФК та ін.) локалізовані на поверхні або секретуються у позаклітинний матрикс і як імуностимулятори можуть активувати дендритні клітини та макрофаги, а мітохондріальна ДНК та інші компоненти мітохондрій у позаклітинному просторі та біологічних рідинах організму можуть індукувати локальні та/або системні прозапальні процеси [10, 42, 47, 48].

Мітохондрії здатні ініціювати виникнення інфламасом, активувати каспазу-1, що полегшує секрецію прозапальних цитокінів інтерлейкіну-1, -18 та інших запальних медіаторів [8]. Мітохондріальна ДНК та АФК, що вивільняються еозинофілами, є ключовими компонентами вродженої імунної відповіді, антимікробного захисту [10, 27, 42, 45, 47–53]. У разі серйозних пошкоджень при вивільненні значної кількості мітохондрій відзначають індукцію активації моноцитів, нейтрофілів та інфламасом, що беруть участь у запальних процесах [36, 38, 54, 55].

Мітохондрії беруть участь у внутрішньоклітинній сигналізації, контролюючи проліферацію та диференціювання клітин, тим самим підтримуючи тканинний гомеостаз. Доведеною є участь мітохондрій у процесах аптозу, механізми старіння та інших формах загибелі клітин [30, 34, 36, 38, 40, 49, 52, 54, 56–58].

Мітохондрії контролюють рівень статевих гормонів, беруть участь у стероїдогенезі тощо [59].

Таким чином, мітохондрії задіяні у значній кількості епігенетичних процесів людського тіла, мають ключове енергетично-метаболічне значення для існування клітини і забезпечення можливості реалізації феномену життя. Також існує значна кількість наукових досліджень стосовно патогенетичної ролі розладів функцій мітохондрій майже при всіх набутих захворюваннях внутрішніх органів шлунково-кишкової [12, 45, 56, 60], дихальної [44, 53, 61], сечостатевої [59], серцево-судинної [38, 62–67] систем, онкологічних процесах [46, 56, 68–70], ендокринних розладах [38, 58, 71, 72], нейродегенеративних захворюваннях [29–31, 33, 36, 37, 40, 73], в педіатрії [60, 74–76] тощо. Це вказує на системність і на шлях виникнення коморбідності при НІЗ за рахунок мітохондріальної патології.

Знання про функції мітохондрій у нормальних та патологічних умовах мають вирішальне значення не лише для розуміння причин НІЗ, але й для розробки адекватних стратегій їх ранньої профілактики. Якщо мітохондріальна дисфункція прямо чи опосередковано зумовлює розвиток патологічних станів, то її усунення може попереджати й уповільнювати виникнення та прогресування захворювання. Вищезазначене повинно і надалі привертати увагу медиків до мітохондріальної дисфункції як до перспективної профілактично-лікувальної цілі, осягнення якої, безперечно, може бути суттєвим внеском у вирішення проблеми НІЗ. Однак незважаючи на зазначене, на сьогодні цілісна картина участі мітохондріальної дисфункції при НІЗ залишається невизначеною й не описана. Саме тому метою теоретичного дослідження стало поглиблення знань щодо етіопатогенезу НІЗ шляхом концептуалізації питань системної участі механізмів мітохондріальної дисфункції у загальному континуумі НІЗ.

Об'єкт і методи дослідження

Теоретичне дослідження виконували у міждисциплінарній консолідації кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Полтавського державного медичного університету (відповідальний виконавець — Г.В. Невоїт) та кафедри інформатики, інформаційних технологій та трансдисциплінарного навчання Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (координатор співпраці — завідувач кафедри медичної інформатики, доктор медичних наук, професор О.П. Мінцер).

Об'єкт дослідження: виявлення, узагальнення питань системної участі механізмів мітохондріальної дисфункції при НІЗ

із наступним синтезом знань — концептуальною відбудовою у так званих серцево-судинному та загальному континуумах НІЗ.

Застосовували загальнонаукові (розчленування й об'єднання елементів досліджуваної системи, уявний експеримент, логічне, історичне дослідження, аналіз, індукція, дедукція та синтез знань) та теоретичні — методи побудови теорії (сходження від абстрактного до конкретного, узагальнення та абстрагування, аксіоматичний, гіпотетико-дедуктивний), а також логічні методи і правила нормативного характеру.

Результати та їх обговорення

Загальний континуум НІЗ починається з формування факторів ризику на етапі клінічного і функціонального здоров'я індивіда шляхом недотримання ним принципів здорового способу життя, починаючи з дитинства. За даними педіатрів, 15–20% дітей у популяції вже мають помірні порушення клітинної енергетики [60, 74, 76, 77]. З роками кількість мітохондріальних дисфункцій зростає й у середньому віці на стадії розгорнутої картини НІЗ із наявним серцево-судинним захворюванням становить 100%. За даними літератури, старіння пов'язане саме з мітохондріальною дисфункцією, вираженість якої збільшується з віком [78, 79].

Профілактика НІЗ найбільш ефективна на етапі саме доклінічних проявів, коли ще відсутні серйозні гістоморфологічні і дегенеративні зміни у відповідних органах-мішенях. Тобто принципово важливо зрозуміти провідні механізми ураження мітохондрій, що можуть відмічатися у стані здоров'я.

Сучасні дослідження показують, що погляд на мітохондрії як на статичні органи у формі бобів застарів. Технології візуалізації довели, що мітохондрії є дуже рухливими і динамічними органелами, які часто зливаються і фрагментуються у відповідь на різні подразники навколишнього середовища за допомогою суворо регульованого процесу, який має назву «мітохондріальна динаміка» [9, 19]. При цьому у мітохондрій, як і у бактерій, наявні ознаки колективної поведінки у вигляді метаболічної адаптації до кількості харчового субстрату з виникненням циклів харчування. Контроль метаболічного гомеостазу є основоположним для нормальної фізіології людського організму і реалізується саме за рахунок мітохондріальної динаміки. Фізіологічні процеси, пов'язані з підвищенням попиту на енергію та зниженням енергопостачання (наприклад гострий стрес, загартовування/«моржування», голодування та фаза G1/S) характеризуються подовженням мітохондрій та активізацією їх електронно-транспортних ланцюгів з підвищенням синтезу АТФ. При цьому відбувається злиття мітохондрій у взаємопов'язану трубчасту сітчасту мережу, що дозволяє підвищити їхню біоенергетичну ефективність (кількість АТФ, що створюється на молекулу поживної речовини, зростає). З іншого боку, фізіологічні процеси, пов'язані зі зниженням попиту на енергію та збільшенням її постачання (високий рівень поживних речовин, гіподинамія) зумовлюють доцільність або запасу її у вигляді глікогену, або розсіювання цієї енергії як тепла. Завданням мітохондрій у цьому разі стає необхідність розсіяти більше енергії у вигляді тепла і синтезувати менше у вигляді АТФ, щоб зменшити стан метаболічного закиснення організму. Це досягається за рахунок фрагментації мітохондрій і дозволяє знизити їх біоенергетичну ефективність. Якщо людина дотримується адекватного режиму прийому їжі з нічною перервою у харчуванні >12 год, не переїдає і збалансовано харчується, то вона має здорові цикли поділу мітохондрій у денний час та злиття у нічний час запоруку метаболічного здоров'я клітин. Постійне переїдання створює метаболічне навантаження на мітохондрії, порушує їх біогенез — вони все більше перебувають у дефрагментованому стані — у режимі зниженого біоенергетичного функціонування. Це, з одного боку, супроводжується постійною надмірною генерацією протонів і поступово призводить до формування стану оксидативного стресу та буде запускати згодом патологічне коло перекисного окиснення ліпідів і білків у ході подальшого прогресування континууму НІЗ, з іншого — поступово сприятиме виродженню пулу мітохондрій, оскільки тривала фрагментація, як і тривале злиття, шкідливі для клітинного контролю генетичної якості мітохондрій. При розподілі мітохондрій утворюється дві дочірні, одна з яких має більш високий мембранний потен-

ціал і йде далі в цикл злиття — поділу, а інша, з деполаризованішою мембраною, залишається відділеною до відновлення мембранного потенціалу. Якщо потенціал відновлюється, вона з'єднується з мітохондріальною мережею. Якщо вона залишається деполаризованою, то елімінується у процесі аутофагії, що є запорукою якості пулу мітохондрій, оскільки усуває дефектні мітохондрії. При надлишку їжі фрагментація мітохондрій протективна, не відбувається селективного видалення, мітохондріальна маса поступово зменшується і починає складатися з невеликих деполаризованих мітохондрій [3, 9, 29, 46, 68, 80]. Запускається наступне патогенетичне коло: незавершений цикл поділу — злиття мітохондрій порушує процеси аутофагії → підвищується внутрішньоклітинна гетерогенність мітохондрій → не відбувається селективного виведення мітохондрій → накопичуються мітохондрії з дисфункцією → збільшується вираженість мітохондріальної дисфункції → формуються метаболічні наслідки мітохондріальної дисфункції на мікрорівні → розвиваються дегенеративні і патоморфологічні зміни у тканинах → виникають клінічні прояви НІЗ залежно від індивідуального патогенетичного сценарію людини → подальше прогресування й поглиблення мітохондріальної дисфункції через різні механізми й органну локалізацію стають базисом виникнення і прогресування коморбідності при НІЗ, що продовжується аж до закінчення континууму.

Загальновизнано, що обмін вуглеводів відіграє принципову роль у патогенезі НІЗ. У організменному гомеостазі глюкози саме мітохондрії скелетної м'язової тканини відіграють важливу роль, підвищуючи кліренс глюкози у крові у відповідь на інсулін. Всі м'язи, перш за все скелетні, виконують завдяки особливостям своєї будови біоенергетичну функцію на організменному рівні, метаболізуючи за рахунок мітохондріальних процесів енергію їжі в інші види енергії (механічну, електромагнітну, теплову, акустичну тощо), АТФ і глікоген. Тому кількість м'язової тканини і кількісно-якісний вміст мітохондрій у її клітинах принципово важливі для існування людського організму у стані метаболічного здоров'я та адекватної реалізації феномену життя на квантовому рівні у тому числі. Значимість цих процесів підкреслює факт, що за добу в організмі дорослої людини виробляється і переробляється близько 65 кг АТФ. У серцевому м'язі людини вміст мітохондрій становить близько 25–30% об'єму клітин, він споживає >6 кг АТФ на день [21, 38, 67, 81].

Фізична активність досі є найбільш оптимальним та доведеним способом покращення мітохондріальної функції. Регулярні тренування протягом 1 міс збільшують вміст мітохондрій на 30–100%, а їх об'ємну щільність — на 40%. Систематичні регулярні тренування протягом 6 міс індукують системний біогенез мітохондрій, запобігають виснаженню мітохондріальної ДНК, знижують кількість мутацій, збільшують окисну ємність та покращують морфологію мітохондрій. Біогенез мітохондрій підвищує такий параметр, як максимальне поглинання кисню мітохондріями протягом 1 хв, оптимізує процеси поглинання кисню для окисного фосфорилування та окиснення жирних кислот. Скорочення м'яза запускає як мінімум 4 внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, які контролюють роботу мітохондрій через зростання внутрішньоклітинного рівня кальцію, зменшення співвідношення АТФ/АМФ, збільшення співвідношення НАД⁺/НАДН, підвищення фізіологічних форм і рівнів АФК. Усі ці шляхи через фермент-посередник цАМФ-залежну протеїнкіназу впливають на білок PGC-1 α — ключовий майстер-регулятор мітохондріального біогенезу. АФК діють також через фактор p53, що регулює клітинний цикл. При цьому як і тривалі тренування помірної інтенсивності, так і високоінтенсивний інтервальний тренінг, і навіть інтервальний спринт (який вважається типовим анаеробним навантаженням і займає 10 хв на тиждень), запускають подібні зміни маркерів біогенезу мітохондрій: підвищення рівнів PGC-1 α та цитохром с-оксидази. Хоча, мабуть, лише тривалі тренування зумовлюють збільшення кількості мітохондрій, а короткочасні інтервальні швидше впливають на ефективність існуючих, змінюючи їх ультраструктуру та оптимізуючи роботу дихального ланцюга [82–87].

У той самий час фізична бездіяльність викликає атрофію м'язів, знижує м'язову силу, на організменному рівні формує астеновегетативний синдром. Доведено, що гіподинамія призводить до зменшення кількості мітохондрій у м'язах. Ймовірно, при цьому

також задіюються процеси розладу динаміки і біогенезу мітохондрій, зумовлені, з одного боку, зменшенням загальних енергетичних потреб тіла людини, з іншого — загальними регуляторними впливами гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Організм людини — складна багатоєрархічна система, яка має центральну регуляторну ланку підтримки гомеостазу енергії і метаболізму за рахунок гіпоталамічного контролю метаболізму енергії. Нейрони гіпоталамуса сприймають, обробляють та реагують на сигнали від жирової тканини (лептин), підшлункової залози (інсулін) та інші гормональні стимули (грелін, холецистокінін, панкреатичний поліпептид тощо) шляхом виділення нейроендокринних трансмітерів, що стимулюють або пригнічують вироблення гормонів гіпофіза. У головному мозку спеціалізовані нейронні мережі координують адаптивні зміни у поглинанні та витраті їжі. Вивчення динаміки мітохондрій у тканинах головного мозку також показало, що вона відіграє істотну роль у здатності нейронів гіпоталамуса контролювати рівень глюкози та гомеостаз енергії в організмі. Наприклад, у AgRP-нейронах (англ. hunger-promoting AgRP neurons), які стимулюють апетит і регулюють збільшення маси тіла, голодування призводить до поділу мітохондрій, а у high-fat feeding-нейронах — до злиття. Тобто відповідь мітохондрій відрізняється від такої у більшості інших клітин. Злиття мітохондрій у цих нейронах регулює електричну активність у відповідь на високожирову дієту, стимулюючи вироблення орексигенного пептиду (AgRP-пептиду), необхідного для збільшення маси тіла та відкладення жиру при надлишку поживних речовин. Делеції Mfn1 та Mfn2 у цих нейронах призводили до меншого набору маси тіла у щурів за рахунок зниження рівня циркулюючого лептину. Проопіомеланокортинові нейрони (пригнічують апетит) мають протилежну функцію, і динаміка мітохондрій у відповідь на надходження поживних речовин у них інша. Зниження експресії мітофузинів у цих нейронах призводить до порушення зв'язку мітохондрій із ендоплазматичним ретикулулом і, як наслідок, виникають гіперфагія, лептинорезистентність та ожиріння. При цьому збільшується прийом їжі, а енерговитрати зменшуються. Таким чином, відповідь організму на високожирову дієту залежить від патернів динаміки мітохондрій у нейронах гіпоталамуса. Ремодельовання мітохондрій у нейронах забезпечує їх відповідь на надходження в організм поживних речовин, стимулює вироблення нейропептидів, які або стимулюють, або пригнічують апетит, впливаючи на метаболізм на рівні організму. Зокрема, у відповідь на прийом їжі, зміни температури тіла, стрес або фізичні вправи бура жирова тканина, головний мозок, серце або скелетні м'язи адаптують свій метаболізм для контролю харчування, маси тіла, скорочувальних функцій, антиоксидантної відповіді чи чутливості до інсуліну [3, 84, 88]. До того ж нітросидативний стрес є основним чинником дегенерації дофамінергічних нейронів [30].

Розглядаючи квантовий рівень патогенезу НІЗ, важливо розуміти, що власне від морфологічного стану мембран мітохондрій залежать усі ключові процеси — аутофагія, мітофагія, апоптоз, зв'язок мітохондрій з ендоплазматичною мережею, динаміка мітохондрій. Внутрішня мембрана відіграє ключову роль в усіх біосинтетичних процесах, оскільки саме на ній розташовані комплекси електронно-транспортних ланцюгів і вона контактує з мітохондріальним матриксом в ході магнітоелектрохімічної реалізації метаболізму на нанорівні будови організму людини.

Оскільки мембрани клітинних органел складаються з ліпідів та білків і ремодельовання цих мембран контролюється взаємодіями між специфічними ліпідами та білками, то адекватне надходження в організм білків і жирів та інших необхідних нутрієнтів є життєво необхідним для адекватної реалізації процесів біогенезу мітохондрій і нормального їх функціонування.

Морфологічний стан мембран важливий для процесів нормальної динаміки мітохондрій та мітофагії. Кардіоліпін — фосфоліпід, який в нормі знаходиться у внутрішній мембрані мітохондрій і там же синтезується, має конічну форму, яка сприяє утворенню мітохондріальних крист, необхідний для оптимальної активності дихальних комплексів, збирання з них суперкомплексів, оптимізації роботи АТФ-синтази. Дефіцит кардіоліпину призводить до порушення структури крист, зниження синтезу АТФ, процесів динаміки мітохондрій, мітофагії та апоп-

тозу. Фосфоліпід, зокрема лінолева кислота, є попередниками кардіоліпину для більшості тканин. Відповідно, нутрицевтивний дефіцит забезпечення харчування фосфоліпідами, жирними кислотами, особливо ненасиченими, може мати критичні наслідки для функціонування мітохондрій і бути первинним чинником виникнення НІЗ [3, 89].

Харчування впливає на мітохондрії не тільки як енергетичний субстрат і джерело компонентів їх будови, воно чинить вплив на мікрофлору кишечника, продукти життєдіяльності якої разом із рядом інших нутрієнтів стимулюють біогенез і функції мітохондрій. Так, для усвідомленої раціоналізації харчування з метою запобігання мітохондріальній дисфункції становлять науково-практичний інтерес наступні нутрієнти — активатори аутомітофагії — «агенти довголіття» і профілактики НІЗ: спермідин (міститься у цільнозернових продуктах, зародках пшениці, манго, зеленому перці, гарбуза, волоських горіхах, ферментованих маринадах, сої, грибах, листі апельсину та зеленого чаю), агент довголіття у ссавців через різні механізми своєї метаболічної функції; уролітин (утворюється кишковою мікрофлорою (*Clostridium leptum*), гранати, малина, волоські горіхи), кукурбітацин (гіркі огірки), фізалін А (фізаліс), діосцин (соя), ресвератрол (червоний виноград, ягоди, арахіс), куркумін (куркума), катехін, епікатехін (зелений чай, какао), вітаміни В₃ (хліб, бобові, ячмінь, печериці, арахіс, волоські горіхи) та D [90, 91]. Велике значення мають і нутрієнти — індуктори біогенезу мітохондрій за рахунок активації PGC-1 α : кверцетин (брусниця, журавлина, калина, червона цибуля), катехіни (какао, зелений чай, ягоди асаї, деякі фрукти), ресвератрол, сульфорафан (ріпа, броколі та інші види капусти), галат епігалокатехіну (EGCG; зелений чай), еритроцитрин (шкурка цитрусових, зокрема лимону), вітамін В₁₄ (PQQ; органічний какао), бутират (олійна кислота, що утворюється бактеріями в кишечнику при розщепленні харчових волокон) [3, 32].

Дисбаланс мікробіоти можна розглядати як новітній ендегенний середовищний фактор ризику виникнення мітохондріальної дисфункції і перспективний предиктор НІЗ. Дисбіоз шляхом молекулярних та клітинних розладів водно-сольового, нутритивного та енергетичного метаболізму здатен призводити до численних дисфункцій мітохондрій, а оксидативний стрес, що виникає при цьому, стає пусковим фактором виникнення різноманітних епігенетичних негативних модифікацій експресії генів клітин хазяїна, його мітобіоти та мікробіоти [18, 20, 32, 43]. Зазначене доводить доцільність профілактичного введення у харчовий раціон пребіотичних продуктів рослинної їжі задля підтримання здорового стану мікробіому кишечника з метою запобігання НІЗ.

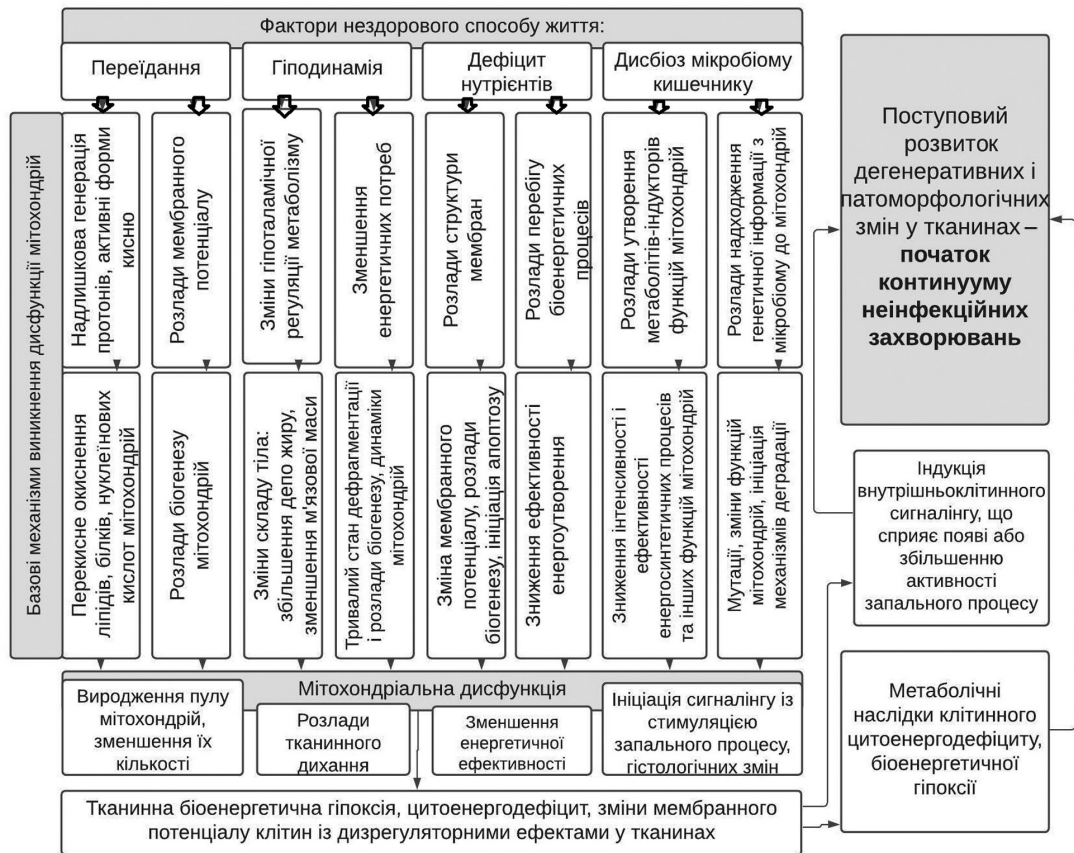
Для нормальної роботи дихального ланцюга необхідне адекватне (а не надмірне) надходження цинку, магнію, вітамінів групи В (В₁, В₂, В₃, В₆, В₇, В₁₂, В₅, В₉), вітаміну С, вітаміну Е [41].

Таким чином, результати проведеного системного медичного аналізу свідчать, що спосіб життя, який ще з дитинства починає вести більша кількість людей, містить базові патогенетичні механізми розвитку мітохондріальної дисфункції і предиктори НІЗ, що узагальнено на рис. 1.

Поява шкідливих звичок (паління, алкоголь, наркотичні речовини), вживання хімізованих продуктів харчування, нераціональна медикаментозна терапія [57, 92–95] на фоні загального і побутового хімічного забруднення середовища проживання людини [96] зумовлюють ключові патогенетичні механізми виникнення і прогресування мітохондріальної дисфункції внаслідок прямої пошкоджувальної дії зовнішніх хімічних агентів на мітохондрії. При цьому специфічність проявів мітохондріальної дисфункції буде зумовлена індивідуальними особливостями тканин, що зазнали токсичної дії, і наявним типом ушкодження мітохондрій у цих тканинах. З позиції системної медицини визначено наступні мітохондріальні «мішені» екзотоксичного впливу [3, 89, 97]:

1. Електронно-транспортні ланцюги тканинного дихання. Токсичний вплив призводить до зниження його функцій, у першу чергу до розладів процесів тканинного дихання і виникнення біоенергетичної тканинної гіпоксії — стану у клітинах, коли при достатню кількість кисню і харчового субстрату виникають розлади з їх засвоєнням і синтезом АТФ. На тканинно-організменному рівні виникають дефіцит енергії і зниження резистентності.

Рисунок 1. Схема базових патогенетичних механізмів виникнення мітохондріальної дисфункції на етапі формування факторів ризику НІЗ у загальному континуумі захворювань



2. Розлади переносу електронів на I, II і III комплексах електронно-транспортного ланцюга мітохондрій. Виникає патологічна генерація супероксидного радикалу з наступним утворенням в реакціях з іншими молекулами мітохондріально-го матриксу перексиду водню, пероксинітриду, гідроксильного радикалу, гідроперексис ліпідів і ліпідних радикалів. Створюються умови для виникнення самопідтримувальних процесів перекисного окиснення ліпідів, оксидативного ураження білків і нуклеїнових кислот. На тканинно-організменному рівні виникають пригнічення функцій клітин, накопичення мутацій РНК і ДНК, дегенеративні зміни у тканинах і органах.

3. Система окисного фосфорилування. Токсичне ураження призводить до пригнічення β -окиснення ліпідів, що викликає розлади ліпідного гомеостазу клітин із накопиченням потенційно токсичних ліпідних продуктів і патологічною активацією перекисного окиснення ліпідів.

4. Мембранні компоненти мітохондрій. Наслідки порушення їх цілісності і функціонування можуть бути різноманітними. Мобілізація у міжмембранний простір цитохрому С активує каспази і процес апоптозу. Вивільнення ендонуклеази G та AIF ініціює загибель клітин за незалежним від каспаз механізмом. Вихід танатогенних білків збільшує кількість мембранних пор і також ініціює сценарій загибелі клітини.

5. Мітохондріальні нуклеїнові кислоти. Поява і накопичення мутацій можуть призводити до виснаження пулу мітохондріальної ДНК, зміни процесів синтезу, розладів біогенезу мітохондрій зі збільшенням неясних мітохондрій, зменшення їх загальної кількості. Клінічно важливо, що зазначені механізми мітохондріальних розладів є взаємозалежними, можуть виникати одночасно, паралельно та/або послідовно, формувати процеси за типом «хибного кола» і, як наслідок, зумовлюють появу комплексу дегенеративних змін у мітохондріях. Поступове прогресування мітохондріальної дисфункції призводить на квантовому рівні до зміни мембранного біопотенціалу клітин, зміни функцій сигналіну між клітинами і появи дизрегуляторних ефектів як у клітинах, так

і в тканинах органу, що утворюється ними. При цьому гіперпродукція АФК може індукувати внутрішньоклітинні сигнальні механізми, які зумовлюють появу та/або підвищення активності запального процесу і виникнення морфологічних змін у тканинах (гіпертрофія, фіброз, атеросклероз тощо). Кінцевими мітохондріальними наслідками токсичного впливу стають розлади біоенергетичного стану клітин, виникнення цитоенергодефіциту, ушкодження мітохондріальної ДНК із наступною ініціацією інтегративних процесів мітохондріальної дисфункції у вигляді активації механізмів власної деградації мітохондрій зі зменшенням їх кількості, апоптозу, запалення, старіння та імунологічних змін [34, 89]. Вказане узагальнено на [рис. 2](#).

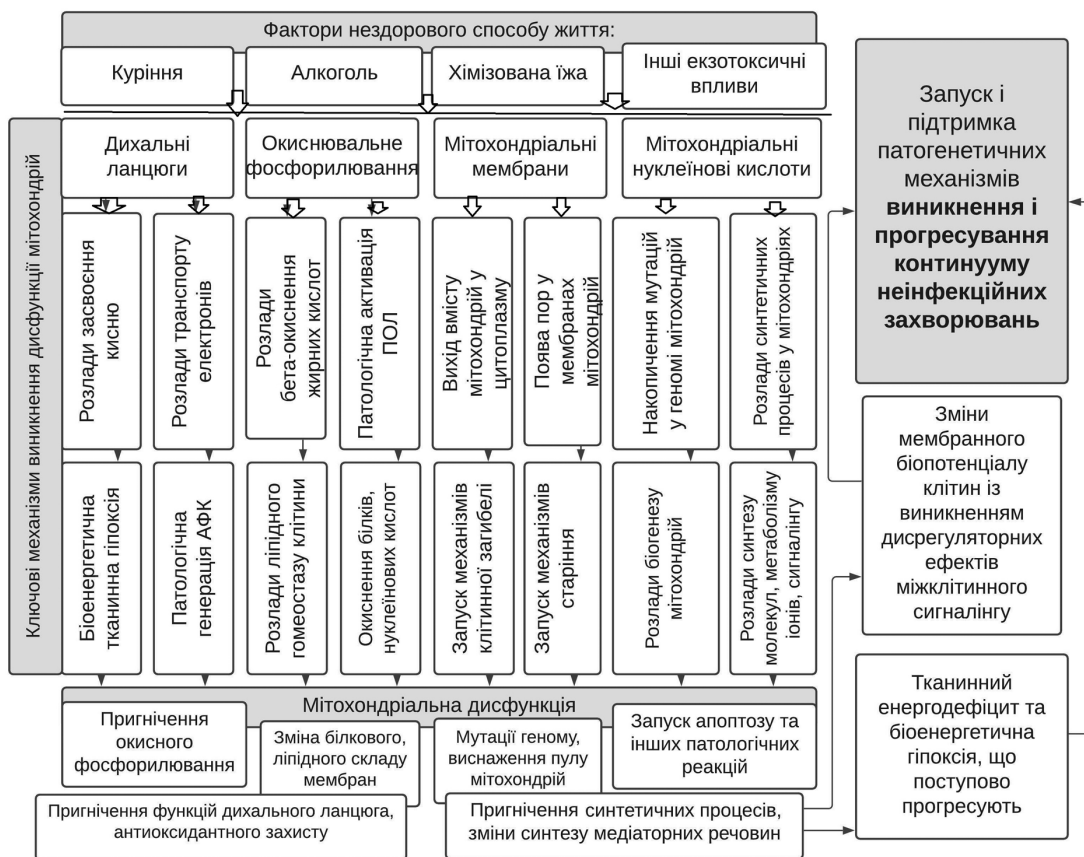
Висновки

На квантовому рівні обміну речовин мітохондріальна дисфункція зумовлює етіопатогенетичну основу переходу організму людини від стану функціонального здоров'я до патології з поступовим виникненням і прогресуванням НІЗ.

Відповідно до базових і ключових патогенетичних механізмів мітохондріальної дисфункції акценти у впровадженні здорового способу життя серед усіх верств населення з метою профілактики НІЗ повинні робитися на:

- запобіганні надмірному надходженню харчових субстратів (переїдання);
- недопущенні частого, постійного прийому їжі (доцільним є режим харчування 3–4 рази на добу з нічним інтервалом голоду не менше 12 год; короткотривалі голодування);
- адекватному нутрицевтивному забезпеченні раціону харчування;
- недопущенні гіподинамії, щоденному занятті фізичною культурою;
- необхідності вживання екологічних, натуральних харчових продуктів із достатнім вмістом клітковини, звичайним терміном зберігання;

Рисунок 2. Схема ключових патогенетичних механізмів виникнення МД на етапі формування факторів ризику НІЗ у загальному континуумі захворювань



АФК — активні форми кисню, ПОЛ — перекисне окиснення ліпідів.

- відсутності шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання наркотичних речовин, у тому числі алкоголю);
- доцільності життя у екологічно чистому навколишньому середовищі (квартира, будинок, місто, країна, планета).

Закінчення — у наступному номері.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній. Автори не перебувають у комерційних відносинах ні з ким із фізичних осіб та організацій, зазначених у статті. Викладений матеріал не є комерційним, а є виключно баченням стану проблеми авторами.

Список використаної літератури

- Dzau V.J., Braunwald E. (1991) Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.*, 121: 1244–1263. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90694-d.
- Мінцер О.П., Потяженко М.М., Невоїт Г.В. (2021) Магнітоелектрохімічна теорія обміну речовин. Том 1. Концептуалізація. Монографія за заг. ред. О.П. Мінцера, М.М. Потяженка. Інтерсервіс. Київ — Полтава, 352 с.
- Luis A.V., Marimán A., Ramos B. et al. (2022) Standpoints in mitochondrial dysfunction: Underlying mechanisms in search of therapeutic strategies. *Mitochondrion*, 63: 9–22. DOI: 10.1016/j.mito.2021.12.006.
- Шендеров Б.А. (2018) Роль митохондрий в профилактической и оздоровительной медицине. *Вестник восстановительной медицины*, 1: 21–31.
- Mach N., Fuster-Botella D. (2017) Endurance exercise and gut microbiota: A review. *J Sport Health Science*, 6: 179–97. DOI: 10.1016/j.shs.2016.05.001.
- Popkov V.A., Plotnikov E.Y., Lyamzaev K.G. et al. (2015) Mitodiversity. *Biochemistry (Moscow)*, 80(5): 532–541.
- Popkov V.A., Plotnikov E.Y., Zorova L.D. et al. (2017) Quantification of Mitochondrial Morphology in situ. *Cell and Tissue Biology*, 11(1): 51–58.
- Nibali L., Henderson B. (Eds.) (2016) *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*, 1th Edition. By John Wiley & Sons, 544 p.
- Rong Y., Urban L., Monica N., Jian Z. (2020) Regulation of Mammalian Mitochondrial Dynamics: Opportunities and Challenges. *Front. Endocrinol.*, 11. DOI: 10.3389/fendo.2020.00374.
- Saint-Georges-Chaumet Y., Edeas M. (2016) Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction. *Pathogens Dis.*, 74: ftv096. DOI: 10.1093/femspd/ftv096.
- Mottawea W., Chiang C.-K., Méhlbauer M. et al. (2016) Altered intestinal microbiota-host mitochondrial crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat. Commun.*, 7: 13419. DOI: 10.1038/ncomms13419.
- Frye G.J., Rose S., Slattery J., MacFabe D.F. (2015) Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome. *Microb. Ecol. Health Dis.*, 26: 27458. DOI: dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.27458.
- Zorov D.B., Plotnikov E.Y., Silachev D.N. et al. (2014) Putting an Equal Sign between Mitochondria and Bacteria. *Biochemistry, Moscow*, 79(10): 1017–1031.
- Torralla D., Baixela F., Sánchez-Madrid F. (2016) Mitochondria know no boundaries: mechanisms and functions of intercellular mitochondrial transfer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 4: 107. DOI: 10.3389/fcell.2016.00107.
- Shenderov B.A., Midtvedt T. (2014) Epigenomic programming: a future way to health? *Microb. Ecol. Health Dis.*, 25: 24145. DOI: 10.3402/mehd.v25.24145.
- Kozjak-Pavlovic V., Ross K., Rudel T. (2008) Import of bacterial pathogenicity factors into mitochondria. *Curr. Opin. Microbiol.*, 11(1): 9–14. DOI: 10.1016/j.mib.2007.12.004.
- Lobet E., Letesson J.J., Arnould T. (2015) Mitochondria: a target for bacteria. *Biochem. Pharmacol.*, 94(3): 173–85. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.02.007.
- Selma M.V., Beltran D., Luna M.C. et al. (2017) Isolation of human Intestinal Bacteria Capable of producing the bioactive metabolite isourulithin A from Ellagic Acid. *Front Microbiol.*, 8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01521.
- Franco-Obregon A., Gilbert J.A. (2017) The Microbiome-Mitochondrion connection: Common Ancestries, Common Mechanisms, Common Goals. *mSystems*, 2(3): e00018–e00017. doi.org/10.1128/mSystems.00018-17.
- Wang Y., Wu Y., Wang Y. et al. (2017) Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria. *Nutrients*, 9: 521. DOI: 10.3390/nu9050521.
- Brown D.A., Perry J.B., Allen M.E. et al. (2017) Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure: Expert consensus document. *Nat. Rev. Cardiol.*, 14(4): 238–250. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.203.
- Castegna A., Iacobazzi V., Infantino V. (2015) The mitochondrial side of epigenetics. *Physiol. Genomics*, 47: 299–307. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00096.2014.
- Chandel N.S. (2015) Evolution of mitochondria as signaling organelles. *Cell Metab.*, 22: 204–206. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00096.2014.

24. Khan N.A., Govindaraj P., Meena A.K., Thangaraj K. (2015) Mitochondrial disorders: challenges in diagnosis & treatment. *Indian J. Med. Res.*, 141(1): 13–26. DOI: 10.4103/0971-5916.154489.
25. Neis E.P.J.G., Dejong C.H.C., Rensen S.S. (2015) The Role of Microbial Amino Acid Metabolism in Host Metabolism. *Nutrients*, 7(4): 2930–2946. DOI: 10.3390/nu7042930.
26. Kesner E.E., Saada-Reich A., Lorberbaum-Galski H. (2016) Characteristics of mitochondrial transformation into human cells. *Sci. Rep.*, 6. DOI: 10.1038/srep26057.
27. Pernas L., Scorrano L. (2016) Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function. *Ann Rev Physiol.*, 78(1): 505–531. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105011.
28. Picard M., Wallace D.C., Burrelle Y. (2016) The rise of mitochondria in medicine. *Mitochondrion*, 30: 105–116. DOI: 10.1016/j.mito.2016.07.003.
29. Johnsona J., Mercado-Ayona E., Mercado-Ayonb Y. et al. (2021) Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases. *Arch. Biochem. Biophys.*, 702: 108698. doi.org/10.1016/j.abb.2020.108698.
30. Nunes C., Laranjinha J. (2021) Nitric oxide and dopamine metabolism converge via mitochondrial dysfunction in the mechanisms of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 15(704): 108877. DOI: https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108877.
31. Yanga Y., Liua Y., Zhua J. et al. (2022) Neuroinflammation-mediated mitochondrial dysregulation involved in postoperative cognitive dysfunction. *Free Radical. Biology and Medicine*, 178: 134–146. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.004.
32. Espin J.C., Gonzalez-Sarrias A., Tomas-Barberan F.A. (2017) The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly) phenols. *Biochem. Pharmacol.*, 139: 82–93. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.04.033.
33. Jin H., Kanthasamy A., Ghosh A. et al. (2014) Mitochondria-targeted antioxidants for treatment of Parkinson's disease: preclinical and clinical outcomes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1842: 1282–1294. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.09.007.
34. Ramachandran A., Moellering D.R., Ceaser E. et al. (2002) Inhibition of mitochondrial protein synthesis results in increased endothelial cell susceptibility to nitric oxide-induced apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99: 6643–6648. DOI: 10.1073/pnas.102019899.
35. Latorre-Pellicer A., Moreno-Loshuertos R., Lechuga-Vieco A.V. et al. (2016) Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing. *Nature*. 535(7613): 561–565. DOI: 10.1038/nature18618.
36. Angelova P.R., Abramov A.Y. (2018) Role of mitochondrial ros in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Letters*, 592: 692–702. DOI: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29292494.
37. Elfawy H.A., Das B. (2019) Crosstalk between mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and age related neurodegenerative disease: etiologies and therapeutic strategies. *Life Sci.*, 218: 165–184. DOI: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30578866.
38. Walter H., Moos D.V., Faller I.P. et al. (2021) Pathogenic mitochondrial dysfunction and metabolic abnormalities. *Biochemical Pharmacology*, 193: 114809. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114809.
39. Marchi S., Patergnani S., Missiroli S. et al. (2018) Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death. *Cell Calcium.*, 72: 62–72. DOI: ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28515000.
40. Merlini E., Coleman M.P., Loreto A. (2022) Mitochondrial dysfunction as a trigger of programmed axon death. *Elsevier*, 45: 53–63. DOI: 10.1016/j.tins.2021.10.014.
41. Maguire D., Neytchev O., Talwar D. et al. (2018) Telomere Homeostasis: Interplay with Magnesium. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(1): 157. DOI: 10.3390/ijms19010157.
42. Wallace D.C., Chalkia D. (2013) Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmic conundrum in evolution and disease. *Cold Spring Harb Perspect. Biol.*, 5: a021220. DOI: 10.1101/cshperspect.a021220.
43. Shenderov B.A. (2016) The microbiota as an epigenetic control mechanism. In book: *The Human Microbiota and Chronic Disease*: 179–197. DOI: 10.1002/9781118982907.ch11.
44. Larson-Casey J.L., He C., Carter A.B. (2020) Mitochondrial quality control in pulmonary fibrosis. *Redox Biology*, 33, article 101426. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101426.
45. Picard M., McManus M.J., Gray J.D. et al. (2015) Mitochondria functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress. *PNAS*, 116: 6614–6623. DOI: 10.1073/pnas.1515733112.
46. Senft D., Ronai Z.A. (2016) Regulators of mitochondrial dynamics in cancer. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 39: 43–52. DOI: 10.1016/j.ccb.2016.02.001.
47. Walker M.A., Volpi S., Sims K.B. et al. (2014) Powering the immune system: mitochondria in immune function and deficiency. *J. Immunol. Res.*, 2014: 164309. DOI: 10.1155/2014/164309.
48. Rongvaux A. (2018) Innate immunity and tolerance toward mitochondria. *Mitochondrion*, 41: 14–20. DOI: 10.1016/j.mito.2017.10.007.
49. Birsoy K., Wang T., Chen W.W. et al. (2015) An essential role of the mitochondrial electron transport chain in cell proliferation is to enable aspartate synthesis. *Cell*, 162: 540–551. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.016.
50. Zong W.-X., Rabinowitz J.D., White E. (2016) Mitochondria and cancer. *Molecular Cell*, 61. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.02.011.
51. Song S.B., Jang S.-Y., Kang H.T. et al. (2017) Modulation of mitochondrial membrane potential and ROS generation by nicotinamide in a Manner Independent of SIRT1 and Mitophagy. *Mol. Cells*, 40(7): 503–514. DOI: 10.14348/molcells.2017.0081.
52. Sinha P., Islam M.N., Bhattacharya S., Bhattacharya J. (2016) Intercellular mitochondrial transfer: bioenergetic crosstalk between cells. *Cur. Opin. Gen. Devel.*, 38: 97–101. DOI: 10.1016/j.gde.2016.05.002.
53. Yue L., Yao H. (2016) Mitochondrial dysfunction in inflammatory responses and cellular senescence: pathogenesis and pharmacological targets for chronic lung diseases. *Br. J. Pharmacol.*, 15(173): 2305–2318. DOI: 10.1111/bph.13518.
54. Akbari M., Kirkwood T.B.L., Bohr V.A. (2019) Mitochondria in the signaling pathways that control longevity and health span. *Ageing Res. Rev.*, 54: 100940. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100940.
55. Vringer E., Tait S.W.G. (2019) Mitochondria and inflammation: cell death heats up. *Frontiers in Cell and Development. Biology*, 7: 100. DOI: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31316979.
56. Zorov D.B., Isaev N.K., Plotnikov E.Y. et al. (2013) Perspectives of Mitochondrial Medicine. *Biochemistry, Moscow*, 78(9): 979–990.
57. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. (2014) Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol. Rev.*, 94(3): 909–950.
58. Karaa A., Goldstein A. (2015) The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes. *Pediatr. Diab.*, 16(1): 1–9. DOI: 10.1111/pedi.12223.
59. Позднякова А.А., Володина М.А., Рштуни С.Д. и др. (2015) Митохондриальная дисфункция как одна из возможных причин нарушения фолликуло- и стероидогенеза при преждевременной недостаточности яичников. *Акуш. Гинекол. Репрод.*, 4: 55–65.
60. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Сухоруков В.С. и др. (2019) Проявления митохондриальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом. *Рос. вестн. перинатол. педиатр.*, 64(5): 84–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-84-90.
61. Zhou W., Qu J., Xie S. et al. (2021) Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021: Article ID 5188306. DOI: 10.1155/2021/5188306.
62. Knight-Lozano C.A., Young C.G., Burrow D.L. et al. (2002) Cigarette smoke exposure and hypercholesterolemia increase mitochondrial damage in cardiovascular tissues. *Circulation*, 105: 849–854. DOI: 10.1161/hc0702.103977.
63. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. (2007) Митохондриальная дисфункция в механизмах атерогенеза. *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*, 2(54): 119–123.
64. Hayakawa K., Esposito E., Wang X. et al. (2016) Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature*, 535(7613): 551–555. DOI: 10.1038/nature18928.
65. Егорова Л.А., Езов М.В., Шиганова Г.М., Постнов А.Ю. (2013) Возможная роль мутаций митохондриального генома при ишемической болезни сердца. *Клиницист*, 2: 6–13.
66. Wu C., Zhang Z., Zhang W., Liu X. (2022) Mitochondrial dysfunction and mitochondrial therapies in heart failure. *Pharmacol. Res.*, 175: 106038. DOI: 10.3389/FCVM.2021.822969.
67. Bisaccia G., Ricci F., Gallina S. et al. (2021) Mitochondrial dysfunction and heart disease: Critical appraisal of an overlooked association. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(2): 614. DOI: 10.3390/ijms22020614.
68. Bordi M., Nazio F., Campello S. (2017) The Close Interconnection between Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in cancer. *Front Oncol.*, 7: 1–9. DOI: 10.3389/fonc.2017.00081.
69. Birsoy K., Possemato R., Lorbeer F.K. et al. (2014) Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides. *Nature*, 508: 108–112. DOI: 10.1038/nature13110.
70. Stewart J.B., Alaei-Mahabadi B., Sabarinathan R. et al. (2015) Simultaneous DNA and RNA mapping of somatic mitochondrial mutations across diverse human cancers. *PLoS Genet.*, 11: e1005333. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005333.
71. Оковитый С.В. (2015) Митохондриальная дисфункция при метаболическом синдроме. *Эффективная фармакотерапия*, 16: 46–48.
72. Wu H., Esteve E., Tremaroli V. et al. (2017) Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat. Med.*, 23(7): 850–858. DOI: 10.1038/nm.4345.
73. Hughes S.D., Kanabus M., Anderson G. et al. (2014) The ketogenic diet component decabocic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. *J. Neurochem.*, 129: 426–433. DOI: 10.1111/jnc.12646.
74. Николаева Е.А. (2017) Митохондриальные болезни у детей: клинические проявления, возможности диагностики и лечения. *Учебное пособие*. Москва, 88 с.
75. Гречанина Ю.Б., Гречанина О.Я., Школьникова Д.В. (2020) Митохондриальні хвороби: генетична епідеміологія, діагностика та лікування (health-ua.com/article/61887-mitochondrial-hvorobi-genetichna-epidemiologiya-dagnostika-talkuvannya).
76. Брин И.Л., Неудачин Е.В., Дунайкин М.Л. (2015) Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика. *Медпрактика*, Москва, 112 с.

77. Ивянский С.А., Балыкова Л.А., Шекина Н.В. и др. (2016) Нарушения соединительной ткани у детей и подростков, занимающихся спортом. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 4: 94–101.
78. Frohlich J., Chaldakov G.N., Vinciguerra M. (2021) Cardio- and neurometabolic adipobiology: Consequences and implications for therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 8(22): 4137. DOI: 10.3390/ijms22084137.
79. Barteková M., Adameová A., Göbke A. et al. (2021) Natural and synthetic antioxidants targeting cardiac oxidative stress and redox signaling in cardiometabolic diseases. *Free Radic. Biol. Med.*, 169: 446–477. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.045.
80. Tilokani L., Nagashima S., Paupe V., Prudent J. (2018) Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays Biochem.*, 62(3): 341–360. DOI: 10.1042/EBC20170104.
81. Khan M.S., Butler J. (2019) Targeting mitochondrial function in heart failure: Makes sense but will it work? *JACC Basic Transl. Sci.*, 4(2): 158–160. DOI: 10.1016/j.jacbts.2019.03.003.
82. Taddeo E.P., Laker R.C., Breen D.S. et al. (2014) Opening of the mitochondrial permeability transition pore links mitochondrial dysfunction to insulin resistance in skeletal muscle. *Mol. Metabol.*, 3: 124–134.
83. Korzeniewski B. (2015) Effects of OXPHOS complex deficiencies and ESA dysfunction in working intact skeletal muscle: implications for mitochondrial myopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Bioenergetics*, 1847: 1310–1319. DOI: 10.1016/j.bbabi.2015.07.007.
84. Clark A., Mach N. (2015) Mitochondria, Microbiota, and Endurance Exercise compounds. *Gastroenterol. Res. Pract.*, e398585. DOI: 10.1155/2015/398585.
85. Chen Y.-M., Wei L., Chiu Y.-Sh. et al. (2016) Lactobacillus plantarum TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice. *Nutrients*, 8: 205. DOI: 10.3390/nu8040205.
86. Huertas J.R., Casuso R.A., Agustín P.H., Cogliati S. (2019) Stay Fit, Stay Young: Mitochondria in Movement: The Role of Exercise in the New Mitochondrial Paradigm. *Oxid Med Cell Longev.*, eCollection 2019 Jun: 7058350. DOI: 10.1155/2019/7058350.
87. Gremminger V.L., Harrelson E.N., Crawford T.K. et al. (2021) Skeletal muscle specific mitochondrial dysfunction and altered energy metabolism in a murine model (oim/oim) of severe osteogenesis imperfecta. *Mol. Genet. Metabol.*, 4(132): 244–253. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.02.004.
88. Muir R., Diot A., Poulton J. (2016) Mitochondrial content is central to nuclear gene expression: Profound implications for human health. *BioEssays*, 38(2): 150–156. DOI: 10.1002/bies.201500105.
89. Борисова О. Митохондриальна медицина. Часть 2. Научный обзор. openlongevity.org/mitochondria_medicine_2.
90. Nishimura K., Shiina R., Kashiwagi K., Igarashi K. (2006) Decrease in Polyamines with Aging and Their Ingestion from Food and Drink. *J. Biochem.*, 139: 81–90. DOI: 10.1093/jb/mvj003.
91. Щербаква Е. (2020) Питання біохакера. Як питатися, щоб бути ефективним і замедлити старіння, *Litres*, 286 с.
92. Boelsterli U.A., Redinbo M.R., Saitta K.S. (2013) Multiple NSAID-induced hits injure the small intestine: underlying mechanisms and novel strategies. *Toxicol. Sci.*, 131(2): 654–667. DOI: 10.1093/toxsci/kfs310.
93. Bauer A.Z., Kriebel D. (2013) Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environ Health*, 12: 41. DOI: 10.1186/1476-069X-12-41.
94. Kalghatgi S., Spina C.S., Costello J.C. et al. (2013) Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci. Transl. Med.*, 5: 192ra85. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006055.
95. Moullan N., Mouchiroud L., Wang X. et al. (2015) Tetracyclines Disturb Mitochondrial Function across Eukaryotic Models: A Call for Caution in Biomedical Research. *Cell Reports*, 10: 1681–1691. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.02.034
96. Bhonchal S., Nain C.K., Prasad K.K. et al. (2008) Functional and morphological alterations in small intestine mucosa of chronic alcoholics. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 23(2): 278–285. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05415.x.
97. Самойлов В.О. (2013) Медицинская биофизика. СпецЛит, Санкт-Петербург, 591 с.

Mitochondrial dysfunction in the general continuum of non-communicable diseases from the position of systemic medicine. Part I. Literature review and results of theoretical research

O.P. Mintser¹, M.M. Potiazenko², G.V. Nevoit²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Abstract. The conceptual issues of the involvement of the mechanisms of mitochondrial dysfunction in the general continuum of non-communicable diseases are considered in the article. **Aim:** to improve the knowledge of the etiopathogenesis of non-communicable diseases by conceptualizing the issues of systemic involvement of the mechanisms of mitochondrial dysfunction in their general continuum. **The object of the study:** to identify, summarize the issues of systemic involvement of the mechanisms of mitochondrial dysfunction in non-communicable diseases, followed by a conceptual restoration in the cardiovascular and general continuum of non-communicable diseases. **Research methods:** general scientific, theoretical, logical methods and normative rules. **Results.** Part I presents generalized issues of the role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of non-communicable diseases, identification of mechanisms and ways of primary prevention. Mitochondrial dysfunction is conceptualized as a universal pathogenetic mechanism. **Conclusions.** Mitochondrial dysfunction determines the etiopathogenetic basis for the transition of the human body from a state of functional health to pathology with the gradual onset and progression of non-communicable diseases. Emphasis in the introduction of a healthy lifestyle among all segments of the population in order to prevent non-communicable diseases should be placed on: 1) preventing excess intake of food substrates (overeating); 2) avoidance of frequent, constant eating; 3) adequate nutraceutical provision of the diet; 4) prevention of hypodynamia; 5) the need to use ecological, natural food products with sufficient fiber content, normal shelf life; 6) absence of bad habits; 7) expediency of life in an ecologically clean environment.

Key words: non-communicable diseases, general continuum, cardiovascular continuum, mitochondrial dysfunction.

Відомості про авторів:

Мінцер Озар Петрович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інформатики, інформаційних технологій та трансдисциплінарного навчання Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-7224-4886

Потіяженко Максим Макарович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Полтавського державного медичного університету, Полтава, Україна. ORCID ID: 0000-0001-9398-1378

Невойт Ганна Володимирівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Полтавського державного медичного університету, Полтава, Україна. ORCID ID: 0000-0002-1055-7844

Адреса для кореспонденції:

Невойт Ганна Володимирівна
36011, Полтава, вул. Шевченка, 23
E-mail: umsainua@ukr.net

Information about the authors:

Mintser Ozar P. — MD, Professor, Head of the Department of Informatics, Information Technologies and Transdisciplinary Education of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-7224-4886

Potiazenko Maksim M. — MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-9398-1378

Nevoit Ganna V. — PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-1055-7844

Address for correspondence:

Ganna Nevoit
36011, Poltava, Shevchenko str., 23
E-mail: umsainua@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 23.01.2022

Прийнято до друку/Accepted: 01.02.2022