

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.5

Митохондрии: старение, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология. Становление новой парадигмы

Панов А.В.¹, Дикалов С.И.², Даренская М.А.¹, Рычкова Л.В.¹, Колесникова Л.И.¹, Колесников С.И.¹¹ ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия);² Медицинский центр Университета Вандербильта (37232, Нэшвилл, Теннесси, Пирс Авеню 2220, США)

Автор, ответственный за переписку: Панов Александр Васильевич, e-mail: alexander.panov55@gmail.com

Резюме

Сердечно-сосудистые патологии являются одними из главных причин смертности пожилых людей в развитых странах. Окислительный стресс, который вызывает мутации митохондриальной ДНК и дисфункции митохондрий, рассматривается как основная причина патологии сердца и других болезней старости. Однако в последние годы прежние парадигмы механизмов старения, окислительного стресса и антиоксидантной защиты подверглись сомнению и в некоторых случаях даже оказались ошибочными. В этом обзоре мы обсуждаем новые данные, которые привели к необходимости пересмотра парадигм. Мы показываем, что, хотя митохондриальная свободно-радикальная теория остаётся верной, радикалом, ответственным за старение, является протонированная форма супероксидного радикала, а именно пергидроксильный радикал, который игнорировался все предыдущие годы. Пергидроксильный радикал инициирует изопропановый путь перекисного окисления (ИППОЛ) полиненасыщенных жирных кислот, которые являются частью фосфолипидов мембраны митохондрий. ИППОЛ был открыт 30 лет назад Робертсом и Морроу в Университете Вандербильта, но механизм его инициации оставался неизвестным. ИППОЛ вызывает образование рацемической смеси сотен биологически активных молекул, названных изопропрановыми, и очень токсичных молекул, прежде всего изолевугландинов. Мы различаем два типа повреждений, вызванных ИППОЛ в ходе старения. Первый тип связан с окислительным повреждением кардиолипина и фосфатидилэтаноламина (ФЭА), которые приводят к нарушениям структуры и функций полиферментных комплексов системы окислительного фосфорилирования. Второй тип дисфункций связан с прямым действием продуктов ИППОЛ на лизин-содержащие белки и ФЭА. К этому типу митохондриальных повреждений очевидно принадлежит окислительное повреждение митохондриальной ДНК полимеразы, что приводит к 20-кратному увеличению мутаций мтДНК.

Ключевые слова: митохондрии, старение, метаболический синдром, окислительный стресс, кардиолипин, фосфатидилэтаноламин, изопропановое перекисное окисление липидов, изолевугландины

Для цитирования: Панов А.В., Дикалов С.И., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Митохондрии: старение, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология. Становление новой парадигмы. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 33-44. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.5

Mitochondria: Aging, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases. Formation of a New Paradigm

Panov A.V.¹, Dikalov S.I.², Darenskaya M.A.¹, Rychkova L.V.¹, Kolesnikova L.I.¹, Kolesnikov S.I.¹¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation);² Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University Medical Center (2220 Pierce Ave, Nashville, TN, 37232, USA)

Corresponding author: Alexander V. Panov, e-mail: alexander.panov55@gmail.com

Abstract

Cardiovascular diseases are among the major causes of mortality among aged people in most developed countries. Oxidative stress, which causes mutations of mitochondrial DNA and mitochondrial dysfunctions, was considered as the main mechanism of heart failure and other pathologies of old age. However, in recent years the prior paradigm of mechanisms of aging, oxidative stress and antioxidative defense was questioned and in some aspects even turned out to be wrong. In this review, we discuss the new data that led to the need to reconsider paradigms. We show that although the mitochondrial free radical theory of aging remains valid, the radical responsible for the aging is the protonated form of the superoxide radical, namely perhydroxyl radical, which was largely ignored all previous years. Perhydroxyl radical initiates the isoprostane pathway of lipid peroxidation (IPLP) of polyunsaturated fatty acids, which

are part of the phospholipid core of the mitochondrial inner membrane. IPLP was discovered 30 years ago by Roberts and Morrow at the Vanderbilt University, but the mechanism of its initiation remained unknown. The IPLP causes formation of the racemic mixture of hundreds of biologically active products, named isoprostanes, and highly toxic molecules, first of all isolevuglandins. We distinguish two types of damages caused by IPLP during aging. The first one is associated with oxidative damages to cardiolipin and phosphatidylethanolamine (PEA), which result in disruption of polyenzymatic complexes of the oxidative phosphorylation system. The second type of dysfunctions is caused by the direct actions of toxic products on the lysine-containing proteins and PEA. To this type of mitochondrial damages evidently belongs the oxidative damage of the mitochondrial DNA polymerase, which results in a 20-fold increase in mutations of mitochondrial mtDNA.

Key words: mitochondria, aging, metabolic syndrome, oxidative stress, cardiolipin, phosphatidylethanolamine, isoprostane lipid peroxidation, isolevuglandins

For citation: Panov A.V., Dikalov S.I., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Mitochondria: Aging, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases. Formation of a New Paradigm. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 33-44. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.5

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Δψ	– мембранный потенциал	ЖК	– жирные кислоты
C18:2, ω-6	– линолевая кислота	ИзоЛГ	– изолевугландины
C20:4, ω-6	– арахидоновая кислота	ИППОЛ	– изопростановый путь перекисного окисления липидов
C22:6, ω-3	– докозагексаеновая кислота	КЛ	– кардиолипин
HO ₂ [•]	– пергидроксильный радикал	МетС	– метаболический синдром
H ₂ O ₂	– перекись водорода	мтДНК	– митохондриальная ДНК
•NO	– окись азота	ОКСФОС	– окислительное фосфорилирование
NO ₂	– двуокись азота	ОС	– окислительный стресс
O ₂ ^{•-}	– супероксидный радикал	ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ONOO [•]	– пероксинитритный радикал	ПОЛ	– перекисное окисление липидов
•OH	– гидроксильный радикал	ПС	– поддерживающие субстраты
АДФ	– аденозиндифосфорная кислота	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота	ФЭА	– фосфатидилэтанолламин
АФК	– активные формы кислорода		

ВВЕДЕНИЕ

В наши дни, благодаря успехам медицины и улучшению условий жизни, в развитых странах люди стали жить значительно дольше, чем, скажем, всего сто лет назад, в начале XX века. Это привело к широкому распространению заболеваний, связанных с процессами старения, среди которых сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из главных причин высокой смертности людей пожилого возраста по всему миру. Поэтому изучение механизмов старения и патогенеза ССЗ является одним из главных направлений медико-биологической науки. В конце 80-х годов XX века появилось понятие «метаболический синдром» (МетС) как отдельная нозологическая единица. Термин МетС объединяет несколько существующих одновременно факторов риска у людей раннего пожилого возраста, которые включают: ожирение, резистентность к инсулину, атерогенную дислипидемию и гипертонию. Эти медицинские симптомы связаны друг с другом и, по видимому, имеют общие механизмы и метаболические пути [1, 2]. Возможность ранней постановки диагноза МетС привлекла внимание врачей и учёных по всему миру, поскольку появилась возможность выделять пациентов с высоким риском развития атеросклероза, ССП, гипертонии и диабета 2-го типа. Однако за более чем 30 лет мало что стало ясно о происхождении МетС, кроме того факта, что он тесно связан с образом жизни. Ситуация за последние годы осложнилась тем, что буквально на глазах ломаются старые представления о механизмах старения, окислительном стрессе (ОС), роли антиоксидантов. Это характерно для периодов, когда в науке, в данном случае медико-биологической науке, происходит смена парадигм основных фундаментальных представлений о процессах,

происходящих в организме. Данная лекция повествует о том, почему нас перестали устраивать прежние представления о старении и какие новые научные открытия приходят им на смену. В качестве примера мы обсудим, как смена парадигм влияет на наши представления о происхождении МетС и ССЗ пожилого возраста. В конечном итоге, новые знания нам необходимы, чтобы избавить пожилых людей от болезней старости и продлить активную жизнь людей на радость близким и на благо страны.

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА

Изучение физиологами субстратного обеспечения энергетического обмена сердца началось в конце 50-х годов XX века. Перфузируя сердце средами, содержащими разные субстраты, учёные установили, что в нормально работающем сердце грызунов примерно 95 % энергии обеспечивается за счёт β-окисления жирных кислот [3]. Однако до недавнего времени было мало что известно, как эта физиологически важная метаболическая функция осуществляется на уровне митохондрий сердца.

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА СЕРДЦА

Сердце является мышечным органом, который выполняет функцию насоса, перегоняя кровь по кровеносным сосудам. Кровеносная система делится на малый и большой кровеносные круги. Структурно и функционально основное тело сердца состоит из мышечных клеток – кардиомиоцитов, которые подразделяются на пять типов: рабочие (сократительные), синусные (пейсмейкеры), переходные, проводящие и секреторные кардиомиоциты.

Сократительные кардиомиоциты составляют 99 % массы миокарда. Кардиомиоциты относятся к возбудимым поперечнополосатым мышцам и отличаются от скелетных мышечных клеток тем, что они формируют синцитий и могут разветвляться, особенно в предсердиях. Но главное отличие кардиомиоцитов от скелетных мышц состоит в особенностях соединений между мышечными клетками, которые образуют вставочные диски. По сути это контакт цитоплазматических мембран двух клеток в виде пальцевидных выростов и углублений, вставленных друг в друга и снабжённых «крепёжными» устройствами. В местах контакта мембраны имеют большие поры, благодаря чему клетки обмениваются между собой метаболитами и электролитами; и электрические сигналы почти без потерь передаются из клетки в клетку. Это позволяет кардиомиоцитам функционировать как единое целое, то есть, как синцитий. Другой особенностью кардиомиоцитов является большое количество крупных митохондрий, которые суммарно занимают от 23 до 32 % объёма клетки, в зависимости от физической активности человека [4].

Митохондрии кардиомиоцитов можно подразделить на три фракции: субсарколеммальную, межфибрилярную, которая составляет подавляющую массу митохондрий, и околядерную [5]. Непрерывная насосная функция сердца требует производства огромного количества энергии в виде аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), вес которой за сутки в 5–10 раз превышает собственный вес сердца, то есть митохондрии за сутки вырабатывают примерно от 1,5 до 3,5 кг АТФ [6]. По этой причине в организме человека сердце на единицу веса потребляет больше всего кислорода [7]. Это требует также непрерывной доставки к митохондриям субстратов, и объясняет почему основным источником энергии для сердца являются жирные кислоты (ЖК). ЖК на единицу массы содержат больше всего водорода, который и сжигается митохондриями с образованием воды. Запасы ЖК могут обеспечивать сердце энергией даже в случае длительного голодания. Ещё одной важной особенностью энергетического метаболизма сердца является то, что оно может работать в очень широком диапазоне физических нагрузок: скорость потребления кислорода может меняться примерно в 10 раз [8].

Недавно было экспериментально доказано, что изолированные митохондрии сердца животных окисляют ЖК с высокими скоростями во всех метаболических состояниях только в присутствии любых других митохондриальных субстратов, таких как глутамат, пируват или сукцинат, которые были коллективно обозначены термином «поддерживающие субстраты» (ПС) [9, 8]. Одной из важнейших особенностей окисления митохондриями сердца ЖК + ПС, помимо высокой скорости фосфорилирующего дыхания, является многократное увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) (рис. 1), что сопровождается значительным увеличением скорости потребления кислорода в метаболическом состоянии 4 (окисление субстратов в отсутствие добавленной аденозиндифосфорной кислоты (АДФ). Это во многом объясняет почему сердце является одним самых чувствительных к старению органов.

Поскольку сердце человека обычно работает при разных физических нагрузках [8], мы предположили, что в условиях низкой физической активности, очень высокое по своей эффективности окисление митохондриями смеси ЖК + ПС может приводить к избыточной продукции АФК и окислительному повреждению сердца

[9, 8]. Такая возможность особенно вероятна у людей в возрасте 55–60 лет, когда уже весь организм человека переключается на преимущественное использование ЖК в качестве основного источника энергии. Этот возрастной период обычно сопровождается изменениями в структуре тела и в обмене веществ, которые часто проявляются появлением резистентности к инсулину, висцеральным отложением жира и другими изменениями, которые врачи обозначают, как МетС [9, 10, 11, 12].

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЙ ГИПОТЕЗЫ СТАРЕНИЯ

В течение более полувека старение и МетС рассматривались как последствия окислительного стресса (ОС) и неправильного образа жизни, приводящих к накоплению ошибок в структуре белков и накоплению в митохондриях мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК), ведущих к нарушениям энергетического обмена и разного рода патологиям [13, 14]. В течение длительного времени единственным надёжно наблюдаемым маркером старения было накопление мутаций в мтДНК. Собственно, митохондриальная свободно-радикальная теория старения и старческих болезней возникла на основании того, что изменения в скорости продукции АФК всегда сопровождались параллельными изменениями в количестве мутаций мтДНК и разного рода «старческими» патологиями [13, 14, 15, 16].

Постепенно, по мере накопления новых данных в разных областях биологии, становилось понятно, что старая парадигма понимания механизмов ОС, старения и причин появления МетС не согласуется с новыми фактами. Несколько лет назад выяснилось, что соответствие между продукцией АФК и мутациями мтДНК чисто коррелятивное, и те радикалы, которые обычно рассматривались как причина ОС, просто не могут вызывать мутаций мтДНК [10, 17–20]. Рассмотрим главные причины несостоятельности существующей митохондриальной свободно-радикальной гипотезы старения.

Митохондриальная гипотеза старения исходила из того факта, что главным источником АФК являются митохондрии [13, 14]. Основным радикалом, производимым митохондриями в процессе нормального переноса электронов по дыхательной цепи митохондрий, является супероксидный радикал ($O_2^{\cdot-}$) [21, 22]. Из этого радикала могут образоваться другие радикалы кислорода: прежде всего дисмутация супероксида приводит к образованию перекиси водорода (H_2O_2), которая сама по себе не представляет большой опасности, но в присутствии двухвалентных катионов Fe^{2+} , Cu^{2+} и Zn^{2+} из перекиси водорода образуется чрезвычайно активный гидроксильный радикал ($\cdot OH$), а при взаимодействии $O_2^{\cdot-}$ в эндотелии сосудов с окисью азота ($\cdot NO$) может образоваться чрезвычайно активный пероксинитритный радикал ($ONOO^{\cdot}$). Однако оказалось, что после своего образования в мембране митохондрий, очень маленький и сильный анион супероксида выбрасывается из липидной фазы мембраны и мгновенно покрывается очень прочной гидратной оболочкой, которая «убивает» потенциальную активность $O_2^{\cdot-}$ [23]. Помимо этого, в матрице митохондрий и в цитоплазме клеток содержится в микромолярных количествах, соответственно, супероксиддисмутазы 2 и 1 [21]. Поэтому период полужизни $O_2^{\cdot-}$ в условиях клетки очень короткий. Гидроксильный радикал настолько активен, что реагирует с первой попавшейся

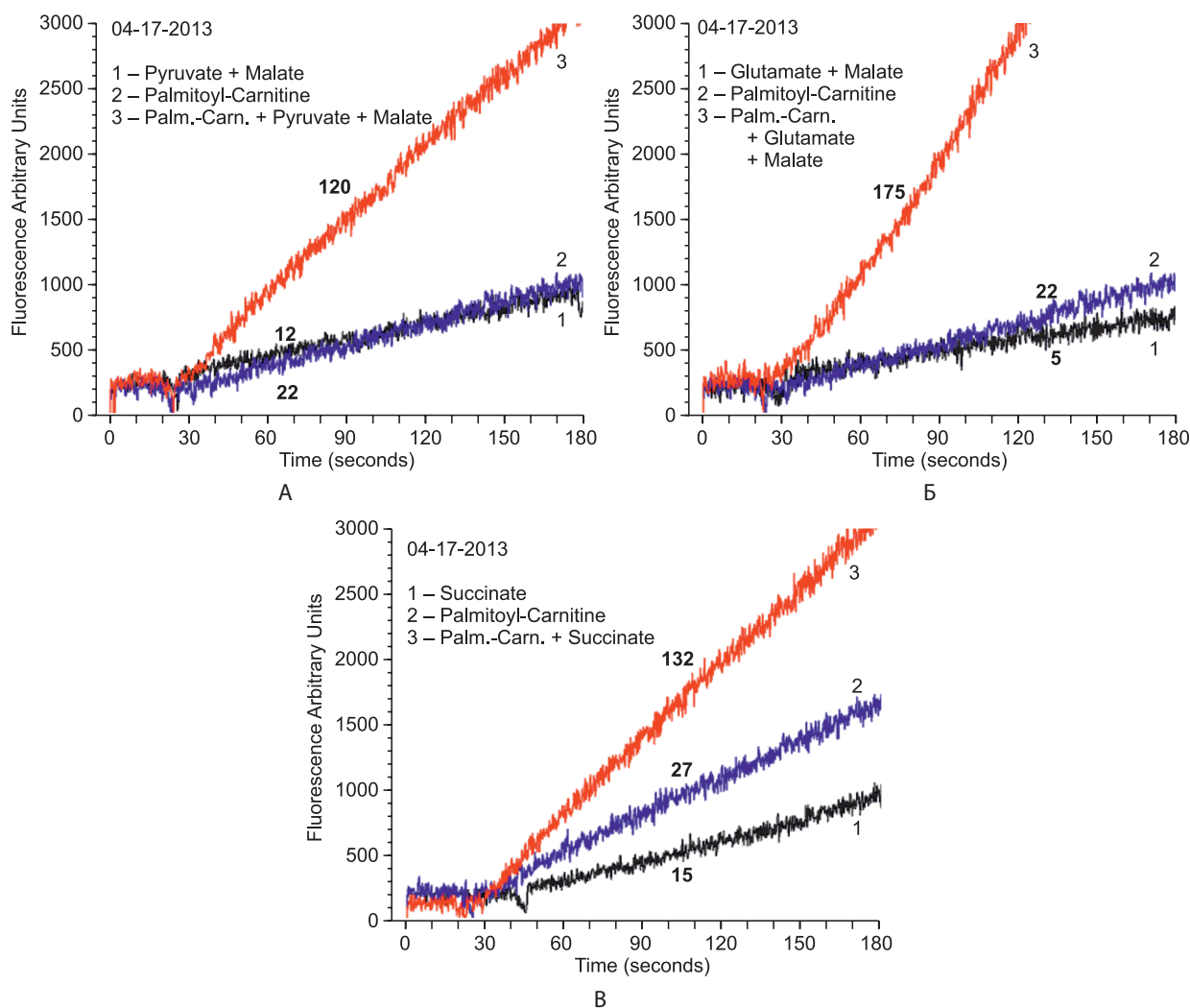


Рис. 1. Влияние поддерживающих субстратов на продукцию АФК митохондриями сердца при окислении пальмитоил-карнитина. 1 – только поддерживающие субстраты; 2 – только пальмитоил-карнитин; 3 – пальмитоил-карнитин + ПС. Поддерживающие субстраты: А – 2,5 мМ пируват + 2 мМ малат; Б – 5 мМ глутамат + 2 мМ малат; В – 5 мМ сукцинат. Среда инкубации содержала: Amplex Red 2 мМ, пероксидаза хрена 2 Ед., субстраты, как указано выше, объём 1 мл. Реакция начиналась добавлением 50 мкг митохондрий сердца. Начальные скорости измеряли в течение 3 мин. Числа при кривых представляют скорости образования H_2O_2 в пикомоль H_2O_2 /мин/мг белка митохондрий. Рисунок был заимствован из [4].

Fig. 1. The effect of supporting substrates on ROS production by heart mitochondria during palmitoyl-carnitine oxidation. 1 – supporting substrates only (SS); 2 – palmitoyl-carnitine alone; 3 – palmitoyl-carnitine + SS. Supporting substrates: A – 2.5 mM pyruvate + 2 mM malate; B – 5 mM glutamate + 2 mM malate; B – 5 mM succinate. The incubation medium contained: Amplex Red 2 μM, Horseradish peroxidase 2 Units, substrates as indicated above, volume 1 ml. The reaction was started by adding 50 μg of heart mitochondria. Initial rates were measured over 3 minutes. The numbers on the curves represent the rates of H_2O_2 formation in picomol H_2O_2 /min/mg of mitochondrial protein. The Figure was borrowed from [4].

молекулой (с водой радикалы не реагируют). Поэтому его период полужизни равен всего 10^{-9} сек. По этой причине он представляет опасность только при массовом образовании в организме, например, во время радиоактивного облучения, или в водной фазе в присутствии перекиси водорода и свободных двухвалентных металлов. Эта ситуация имеет место обычно в условиях экспериментов *in vitro*, поскольку *in vivo* двухвалентные катионы Fe^{2+} , Cu^{2+} и Zn^{2+} обычно находятся в связанном виде. Окись азота, хотя и растворима в липидах, однако химически малоактивна. Другие радикалы кислорода, такие, как озон, синглетный кислород (формально они не радикалы, но имеют высокую химическую активность), пероксинитриты, пероксинитраты и радикалы, образующиеся из двуокиси азота (NO_2), пероксинитраты, хотя и играют роль в окислительном повреждении белков и старении тканей, но их эффекты локальны по месту и по времени. В основном поражаются

эндотелий сосудов, эпителии лёгких и кожного покрова, хрусталик и сетчатка глаз.

Вторая причина, по которой оказалось, что свободные радикалы не могут непосредственно вызывать мутации мтДНК, состоит в том, что кольцевые молекулы мтДНК не находятся в свободном виде в матрике митохондрий, как считалось долгое время, а заключены в белковую оболочку – нуклеолу, которая прикреплена к внутреннему листку внутренней мембраны митохондрий [17, 20]. Более того, один из главных белков нуклеолы – прогибитин, непосредственно встроены во внутреннюю мембрану митохондрий. Поэтому белки нуклеолы в первую очередь подвергаются токсическому действию продуктов изопропанового перекисного окисления (ИППОЛ), активируемого пергидроксильным радикалом (подробнее этот радикал обсуждается ниже). Белки, входящие в состав нуклеолы, могут играть даже большую роль в непосредственной

регуляции митохондриальных функций, чем сама мтДНК [24, 25]. Авторы приведённых выше работ признают, что механизмы, которые вызывают старение и дисфункции митохондрий, а также механизмы повреждения мтДНК репликазы остаются неизвестными [18–20]. В этом обзоре мы приводим новые данные о вероятных механизмах мутаций мтДНК и других повреждений митохондрий при ОС.

В истории науки не раз происходили сравнительно внезапные смены парадигм, когда, иногда в течение десятилетий, параллельно развивались важные направления биологических наук, казалось бы, никак не связанных между собой. Многие явления и факты долгое время оставались за пределами понимания, когда вдруг обнаруживались факты, которые объединяли разрозненные направления исследований в единую стройную картину. Так случилось, например, 30 назад, когда было открыто, что митохондрии запускают механизмы апоптоза через сигналы с участием ионов кальция [26]. По-видимому, в наше время происходят похожие события в исследованиях ОС и старения. При этом ключевые открытия происходили в далёких друг от друга областях исследований, одна из них была связана с выяснением роли фосфолипидов и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) для функций митохондрий.

КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ КАРДИОЛИПИНА И ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛАМИНА В КОНСОЛИДАЦИИ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ МИТОХОНДРИЙ

Примерно десять лет назад итальянские учёные опубликовали данные о том, что окисленный кардиолипин (КЛ) является специфическим маркером старения в митохондриях старых животных [27, 28]. Учёными из американского университета Вандербилта было показано, что другой митохондриальный фосфолипид, фосфатидилэтанолламин (ФЭА) может быть повреждён в результате ИППОЛ в мембранах митохондрий. Особенностью этого типа спонтанного перекисного окисления состоит в специфическом повреждении ПНЖК, находящихся в составе фосфолипидов [29, 30]. Возникают следующие вопросы: 1) к каким последствиям может привести окислительное повреждение двух митохондриальных фосфолипидов? 2) почему окислительному повреждению подвергаются именно эти два фосфолипида? Ответы на эти вопросы мы найдём в структуре и функциях этих фосфолипидов.

КЛ и ФЭА принадлежат к типу фосфолипидов, которые не способны образовать плоские мембраны. Причина в том, что оба фосфолипида имеют сильно коническую форму и легко образуют гексагональные структуры, что позволяет им встраиваться самим и помогать встраиваться белкам в крутые изгибы крист внутренней мембраны митохондрий [31]. Не удивительно, что кардиолипин – единственный фосфолипид, который встречается почти исключительно в митохондриях, и более 80 % КЛ локализуется во внутреннем листке внутренней мембраны митохондрий, где локализованы суперкомплексы дыхательной цепи и образования АТФ [32, 33].

КЛ имеет очень маленькую головную часть, состоящую из молекулы глицерола, к которой присоединены две молекулы фосфатидной кислоты. Имея два остатка фосфорной кислоты, «голова» КЛ несёт сильный отрицательный заряд, а две молекулы фосфатидных кислот содержат обычно четыре линолевых кислоты с двумя двойными связями (18:2, ω6) [34, 35]. Более подробно структура и свойства КЛ были описаны в ряде работ [33, 35, 36]. Структура КЛ представлена на рис. 2.

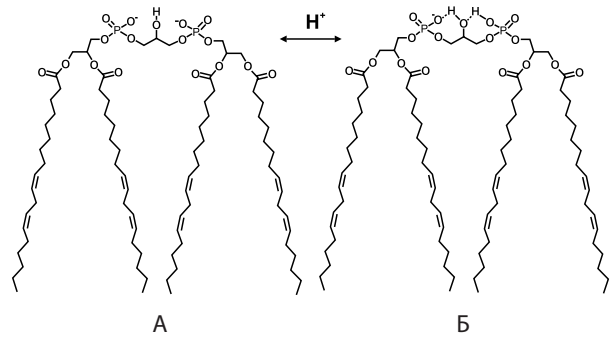


Рис. 2. Структура кардиолипина. На рисунке представлен один из кардиолипидов, тетраолеилкардиолипид, в двух возможных состояниях ионизации головной группы при физиологическом pH 7,2. А – обе фосфатные группы имеют pKa1 ортофосфорной кислоты, и головная группа имеет два заряда минус; Б – два фосфата имеют разные pKa и головная группа имеет один отрицательный заряд. Рисунок адаптирован из [34]. Константы диссоциации (pKa) ортофосфорной кислоты: pKa1 = 2,15, pKa2 = 7,20 и pKa3 = 12,35. На рисунке молекулы линолевой кислоты изображены прямыми, однако на самом деле, наличие двух двойных связей сильно изгибает их, что придаёт молекуле кардиолипина сильно коническую форму.

Fig. 2. The structure of cardiolipin. The figure shows one of the cardiolipins, tetraoleylcardiolipin, in two possible states of ionization of the head group at physiological pH 7.2. А – both phosphate groups have the pKa1 of orthophosphoric acid, and the head group has two minus charges; Б – the two phosphates have different pKa and the head group has one negative charge. The figure is adapted from [34]. Dissociation constants (pKa) of phosphoric acid: pKa1 = 2.15, pKa2 = 7.20 and pKa3 = 12.35. In the figure, the linoleic acid molecules are shown as straight lines, but in fact, the presence of two double bonds strongly bends them, which gives the cardiolipin molecule a strongly conical shape.

На молекулярном уровне, роль КЛ оказалась необходимой для функции и стабильности многих белковых комплексов, которые объединяются в мономеры переносчиков, а затем в респиросомы, мономеры АТФ синтазы, олигомеризации переносчика АТФ/АДФ (АНТ). Одна молекула АНТ (долгое время считалось, что АНТ это димер) связывает шесть молекул КЛ очень прочно [37]. При отсутствии КЛ, суперкомплекс между комплексами 3 и 4 нарушается, в результате перенос электронов снижается, особенно на уровне комплекса 4, и падает мембранный потенциал (Δψ). При отсутствии КЛ снижается и нарушается транспорт в митохондрии и сборка белков. В основном это связано с низким мембранным потенциалом и недостатком АТФ из-за плохой работы АТФ синтазы, транспорта электронов и АНТ.

Структура ФЭА весьма схематично представлена на рис. 3. Вообще изображать молекулы, содержащие ПНЖК, весьма сложно, и мы смогли найти единственное изображение, хотя бы отдалённо отражающее коническую форму молекулы ФЭА. При С1 остатка глицерола в молекуле ФЭА находится этаноламин, несущий положительный заряд, и при С2 у человека в митохондриях сердца обычно находится арахидоновая кислота (C20:4, ω6), в митохондриях мозга преобладает докозагексоеновая кислота (C22:6, ω4) [32]. Поскольку в молекуле ФЭА азот этаноламина несёт заряд «+», а фосфатная группа при глицероле имеет заряд «-», то ФЭА является цвиттерионом, и, в принципе, нейтральной молекулой. ФЭА присутствует во многих мембранах, но самое высокое содержание находится в митохондриях, где совместно с КЛ он способствует встраиванию белковых суперкомплексов в структуру крист и участвует в процессах слияния и деления митохондрий (fusion and fission) [38].

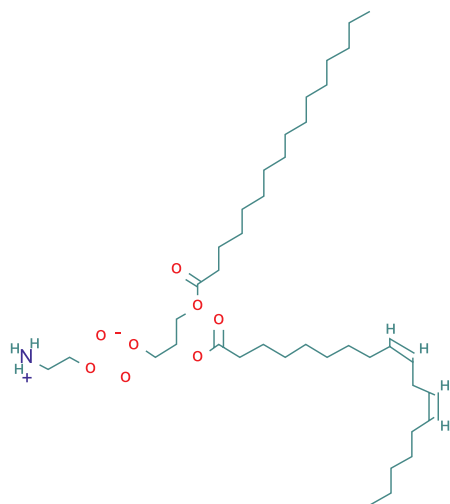


Рис. 3. Структура C2-18:2-C3-16:0-ФЭА. Головная часть ФЭА (при C1 остатка глицерола) содержит молекулу этаноламина, несущей заряд «+», в позиции C2 находится олеиновая кислота (C18:2) и при C3 – пальмитиновая кислота (C16:0). В реальности в большинстве тканей человека при C2 находится арахидоновая кислота (C20:4, ω6) загнутая ещё больше чем олеиновая кислота на рисунке. Рисунок заимствован с сайта: National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information.

Fig. 3. Structure of C2-18:2-C3-16:0-PEA. The head of the PEA (at C1 of the glycerol residue) contains ethanolamine molecule carrying a “+” charge, in the C2 position there is oleic acid (C18:2) and at C3 – palmitic acid (C16:0). In reality, in most human tissues at C2 there is arachidonic acid (C20:4, ω6) bent even more than oleic acid in the figure. The figure was borrowed from the site: National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information.

В сравнении с КЛ, влияние дефицита ФЭА на молекулярном уровне изучено недостаточно. На функциональном уровне было установлено, что в отсутствие ФЭА нарушается импорт белков в митохондрии, снижается транспорт электронов, особенно на уровне цитохромоксидазы (комплекс 4), что также приводит к снижению мембранного потенциала ($\Delta\psi$). Однако, в отличие от КЛ, отсутствие ФЭА приводит к стабилизации суперкомплексов ферментов дыхательной цепи и не блокирует образование олигомеров АНТ. Ряд авторов показали, что в отсутствие ФЭА комплекс 3 и комплекс 4 могут образовывать суперкомплекс очень большого размера, которые они назвали мегакомплекс [43, 44]. Таким образом, хотя для эффективной работы комплексов системы окислительного фосфорилирования (ОКСФОС) требуются оба фосфолипида, однако на структуру суперкомплексов КЛ и ФЭА оказывают противоположное влияние. Выглядит так, что присутствие ФЭА необходимо для ограничения способности КЛ реагировать с белками, что делает белковые комплексы более подвижными в структурном и функциональном аспектах.

Приведённые выше данные об окислительном повреждении ключевых митохондриальных фосфолипидов КЛ и ФЭА предполагают с большой вероятностью, что при старении постепенно происходит нарушение суперструктурной организации системы ОКСФОС и других полиферментных комплексов митохондрий, которые проявляют себя в различного рода митохондриальных дисфункциях без ярко выраженной специфичности. Возможно, что в тяжёлых случаях эти изменения лежат в основе множественных функциональных соматических синдромов без ясной клинической картины [45].

КЛ способствует образованию пергидроксильного радикала, который инициирует ИППОЛ. Примерно три десятилетия назад, в американском университете Вандербильта (the Vanderbilt University) учёные Roberts и Morrow открыли неферментативное окисление ПНЖК, находящихся в составе фосфолипидов мембран. Поскольку продукты аутоокисления ПНЖК представляли собой рацемическую смесь соединений, многие из которых оказались аналогами нормальных простагландинов, оно было названо «изопростановый путь перекисного окисления липидов» (ИППОЛ) (Isoprostane pathway of lipid peroxidation, IPLP) [46, 47]. Химия ИППОЛ такова, что при окислении арахидоновой кислоты (C20:4, ω-6) могут образоваться несколько сотен, а из докозагексаеновой кислоты (C22:6, ω-3) более тысячи разных продуктов, многие из которых крайне токсичны и реагируют с липидами и белками [46]. Было обнаружено, что продукты ИППОЛ являются наиболее надёжными и самыми ранними маркерами окислительного повреждения липидов и белков, обнаруживаемых в крови и в тканях пациентов с помощью комбинации высокоэффективной жидкостной хроматографии и ядерно-магнитной спектроскопии [48–52].

Некоторые из продуктов аутоокисления ПНЖК относятся к гамма-кетоальдегидам (γ -ketoaldehydes), среди которых наиболее токсичны изолевугландины (isolevuglandins), или ИзоЛГ. ИзоЛГ настолько реактивны, что обнаруживались исключительно в виде аддуктов с лизинами белков или с азотом ФЭА [50]. Различия между «классическим» перекисным окислением и ИППОЛ обсуждаются в [53]. Если коротко, то «классическое» перекисное окисление липидов, которое широко обсуждалось ранее, как результат действия радикалов кислорода, обычно наблюдается в экспериментах *in vitro* и в морозильниках холодильников при хранении рыбы и мясных продуктов, но не *in vivo*.

Сами первооткрыватели ИППОЛ не ставили перед собой задачу найти ответ, какой из известных свободных радикалов мог инициировать этот путь окисления ПНЖК. По этой причине, механизмы образования невероятно большого разнообразия стерео- и позиционной изомерии продуктов аутоокисления АК и ДГК кислот оставались до недавнего времени не известными, как и радикал, который инициирует ИППОЛ.

Мы уже указывали выше, что ни один из хорошо исследованных радикалов не мог претендовать на роль инициатора ИППОЛ. Главное, ИППОЛ происходит внутри гидрофобной фазы мембраны, поскольку аутоокислению подвергаются ПНЖК, находящиеся в составе фосфолипидов. Единственный гидрофобный радикал $\cdot\text{NO}$ недостаточно химически активен, все остальные радикалы кислорода образуются в водной среде. Таким образом, единственным кандидатом на роль активатора ИППОЛ остаётся пергидроксильный радикал ($\text{HO}_2\cdot$).

Полное описание предполагаемого механизма активации аутоокисления ПНЖК $\text{HO}_2\cdot$ было опубликовано ранее [53]. Хотя пергидроксильный радикал был известен исследователям давно, и даже неоднократно предлагался в качестве радикала, ответственного за ОС [55–57], однако он всё равно не исследовался медико-биологами, очевидно по причине его предполагаемой слишком низкой концентрации при физиологических значениях pH в клетках [53]. Недавними исследованиями нескольких лабораторий было установлено, что КЛ во внутренней мембране об-

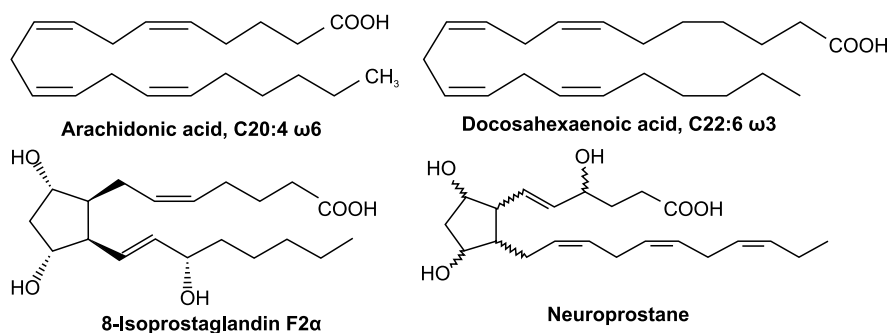


Рис. 4. Примеры продуктов ИППОЛ, получаемые из арахидоновой и докозагексаеновой кислот. В ходе аутоокисления инициированного HO_2^\cdot , родительская молекула ПНЖК теряет две ненасыщенные связи и дальнейшее присоединение двух молекул O_2 и внутри-молекулярная перестройка, которые происходят случайным образом. Рисунок заимствован из статьи [54].

Fig. 4. Examples of isoprostane pathway of lipid peroxidation (IPLP) products derived from arachidonic and docosahexaenoic acids. During the autoxidation initiated by HO_2^\cdot , the parent PUFA molecule loses two unsaturated bonds followed by attachment of two O_2 molecules and intramolecular rearrangements, which occur randomly. The figure was borrowed from the article [54].

разует кластеры, которые имеют суммарно сильные отрицательные заряды притягивающие протоны, в результате чего, в тонком слое воды, прилежащем к заряженной мембране, концентрации и подвижность протонов могут быть высокими [31, 58, 59]. Это помогает поставлять протоны к АТФ-синтазе и локальный pH около плотов КЛ может быть на несколько единиц ниже, чем в основной фазе компартмента. Это способствует образованию пергидроксильного радикала в реакции $\text{O}_2^\cdot + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{HO}_2^\cdot$ с $\text{pKa} = 4,88$ [60]. Эта реакция происходит на границе липидной фазы мембраны и прилегающего «кислого» слоя воды компартмента, куда выталкивается из липидной фазы образовавшийся супероксидный радикал (O_2^\cdot). Поскольку радикал HO_2^\cdot очень гидрофобная молекула, он попадает обратно в липидную часть мембраны, где достаточно устойчив, чтобы специфически прореагировать с ПНЖК [60].

Скорость образования HO_2^\cdot пропорционально зависит от существующей концентрации O_2^\cdot и pH водной среды, куда попадает выходящий из мембраны O_2^\cdot , а из места реакции ($\text{O}_2^\cdot + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{HO}_2^\cdot$) значительная часть, если не все, образовавшихся радикалов HO_2^\cdot удаляются в мембрану, что сдвигает всю реакцию вправо. Можно предположить, что закисление pH окружающей среды, которое наблюдается при гипоксии или сепсисе, также способствует сдвигу реакции в сторону образования гидропероксида, даже если из-за сниженной концентрации кислорода скорость образования супероксидного радикала снижается. Именно этот термодинамический сдвиг в сторону образования HO_2^\cdot является причиной старения, когда даже образование одной молекулы пергидроксида на тысяч молекул супероксидных радикалов в силу высокой специфичности HO_2^\cdot к реакции с ПНЖК приводит к постоянным нарушениям внутриклеточной и межклеточной регуляции изопростагландинами, и необратимому повреждению ФЭА и белков токсичными изокеталами. Мы предполагаем, что, хотя молекула КЛ содержит ЖК с двумя ненасыщенными связями, всё же именно около КЛ образуется больше всего HO_2^\cdot , который в силу высокой окислительной способности вызывает переокисление КЛ. Хотя возможно, что переокислению подвергается КЛ, в котором вместо линолевой кислоты в результате модификации появилась одна из ПНЖК.

Представленная нами гипотеза старения объясняет и подтверждает вывод известного испанского учёного

Барья (Barja), много лет изучавшего механизмы старения и длительности жизни на самых разных видах животных [59]. Barja [61] в одном из недавних обзоров сделал следующий вывод: «только два известных фактора коррелируют в обратном порядке с продолжительностью жизни у позвоночных животных, включая млекопитающих и птиц: а) скорость продукции митохондриями активных форм кислорода [62], и б) степень ненасыщенности клеточных мембран в тканях, включая митохондриальные» [61, 63, 64]. Представленная нами гипотеза указывает, что перечисленные Барья факторы не просто коррелируют, а непосредственно вовлечены в механизм старения. Гипотеза инициации ИППОЛ и перекисаации липидов, представленная в этой и других публикациях [53, 54, 65], не только даёт объяснение приведённому выше выводу Барья, но также объясняет и подтверждает вывод, сделанный многими исследованиями, что водорастворимые клеточные редокс антиоксиданты не оказывают влияния на продолжительность жизни [61, 66, 67]. Более того, хотя некоторые антиоксиданты могут оказывать влияние на длительность жизни, это может быть не связано с их прямым действием на АФК, а скорее опосредованы через другие механизмы, например, через модуляцию внутриклеточных сигналов [67], или действиями, подобным витаминам, при недостаточно хорошем содержании экспериментальных животных [61]. Отсутствие действия многих витаминов и активации некоторых антиоксидантных систем Барья объяснил тем, что радикал, или радикалы, которые ускоряют старение, оказывают своё вредное действие в липидной фазе, в то время, как многие антиоксиданты оказывают своё действие в водной среде [61]. Наша гипотеза о роли пергидроксильного радикала в активации ИППОЛ, как главного механизма старения подтверждает это предположение Барья.

Поскольку скорость образования и количество пергидроксильного радикала пропорционально существующей концентрации супероксидного радикала, обнаруженными нами многократное увеличение продукции O_2^\cdot при окислении ЖК неизбежно должно способствовать образованию HO_2^\cdot и, таким образом, стимулировать ИППОЛ и скорость старения. Можно поэтому ожидать, что при наличии MetC, когда организм человека переключается на преимущественное использование ЖК в качестве источника энергии, происходит увеличение скорости ста-

рения организма, что способствует развитию патологий, связанных с ОС. Активации ИППОЛ при старении будут также способствовать некоторые изменения, связанные с самим процессом старения. Например, активность митохондриальной супероксиддисмутазы 2 снижается вследствие потери с возрастом деацетилазной активности митохондриального фермента SIRT-3, что приводит к снижению скорости удаления супероксидного радикала [68].

ПРИРОДА МетС

Основатель радикальной теории старения Харман (Harman) характеризовал процесс старения, как «прогрессивное накопление вредных изменений» в клетках в ходе жизни [69]. Похожим образом, МетС также рассматривается как результат накопленных повреждений и неправильного образа жизни [70]. Очевидно, что такие формулировки не раскрывают сущности старения и МетС. Прежде всего, биологическое старение – это процесс развития организма во времени [71], когда организм человека проходит после рождения через последовательность стадий, от младенца до старого мужчины или женщины, и когда каждая стадия постэмбрионального онтогенеза управляется разными генами, контролируемых разными гормонами, внешней биологической и социальной средой, а также образом жизни.

С временной точки зрения, онтогенез человека можно разделить на три главных периода: созревания, период зрелости и репродукции, и пост-репродуктивный период. В процессе эволюции человека первые два периода подвергались интенсивному естественному отбору, в то время, как пострепродуктивный период почти не подвергался наследственному (естественному) отбору. По этой причине, гены, которые управляют этим периодом, скорее всего сохраняют свойства наших далёких предков.

Таким образом, с точки зрения нормального постэмбрионального онтогенеза, развитие МетС, в первую очередь, отражает нормальный процесс перехода из репродуктивного периода в пост-репродуктивную стадию жизни индивида. Очевидно, что только с учётом того, что пост-репродуктивная стадия находится под управлением генов наших далёких предков, можно понять суть МетС. Особенно резко переход из зрелой, репродуктивной стадии в пост-репродуктивную происходит у женщин в период менопаузы [11]. У мужчин и женщин происходят многочисленные изменения в форме тела, у женщин резко меняется гормональный статус, появляются признаки, которые свидетельствуют об их древнем происхождении, например, тёмные пятна меланина на коже, вероятно, указывают на африканское происхождение древних европейцев, избыточное оволосение тела и конечностей, и другие изменения.

С точки зрения онтогенеза, симптомы для постановки врачами диагноза «МетС» определяются новым типом метаболизма, когда уже не отдельные органы, как сердце, а весь организм использует ЖК в качестве основного источника энергии. Очевидно, что, например, резистентность к инсулину, который рассматривается многими исследователями как основополагающий признак МетС и диабета 2-го типа, может происходить из-за того, что ткани организма не нуждаются в инсулине, поскольку глюкоза не является главным субстратом для получения энергии. Сам диабет 2-го типа, по-видимому, появляется из-за несоответствия старого образа жизни, прежде всего из-за избыточного потребления углеводов, с «новым» типом метаболизма.

Если принять, что МетС – это не медицинский диагноз, а признак пост-репродуктивной стадии онтогенеза с определённым типом метаболизма и структурой тела, то многие вопросы, по поводу которых врачи ломают копья, просто отпадут. Переход из репродуктивной в пострепродуктивную стадию онтогенеза и развитие МетС, очевидно, связано в значительной мере со снижением физической активности, переизбытком и у мужчин – с злоупотребления алкоголем и т. п.

В целом, становится ясно, что большинство медицинских проблем при МетС, наряду с изменением гормонального статуса, происходят: во-первых, из-за неправильного образа жизни – пожилые люди мало двигаются, много едят и едят не то, что в этом периоде нужно организму; во-вторых, из-за того, что повышенное потребление ЖК сопровождается повышенным производством АФК, что приводит к повышению скорости старения органов. Мы надеемся, что представленные новые знания побудят врачей и исследователей поменять фокус понимания МетС. Кстати, многое, как это постоянно происходит в медицине и в жизни, уже интуитивно применяется на практике: внедрение активного образа жизни, «здорового» питания и т. д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в данной работе данные о смене парадигмы окислительного стресса в конечном итоге поддерживают, а не опровергают, свободно-радикальную митохондриальную гипотезу старения, но главными радикалами, которые ответственны за процесс старения, являются супероксидный и пергидроксильный радикалы. В этом случае следует изменить представления об антиоксидантной защите.

Согласно представленной гипотезе, ведущая роль в механизме старения принадлежит изопростановому перекисному окислению, которое инициируется пергидроксильным радикалом. Многочисленные продукты ИППОЛ, прежде всего изопростаны, нарушают процессы внутри- и межклеточной регуляции, токсические продукты, например, ИзоЛГ, нарушают случайным образом функции белков, а повреждения мембранных фосфолипидов нарушают работу дыхательной цепи и образования АТФ.

Можно выделить два типа непосредственных повреждений при старении, как результат активации ИППОЛ. Один тип нарушений связан с митохондриальными дисфункциями, вызванными окислением кардиолипина и ФЭА, которые приводят к различного рода нарушениям со стороны полиферментных комплексов, прежде всего ферментов ОКСФОС. Второй тип нарушений вызывается прямым действием токсических продуктов, типа ИзоЛГ на лизин-содержащие белки фементов и ФЭА. К этому типу повреждений можно отнести мутации мтДНК, вызванные повреждением механизма репликации мтДНК [19, 20, 72]. Anderson et al. [72] показали, что *exo* домен мтДНК репликазы, Pol gamma, намного более чувствительнее к окислительному повреждению, чем *pol* домен. Авторы предположили, что при окислительном повреждении экзонуклеазная активность повреждается быстрее, чем активность полимеразы. Повреждённая Pol gamma допускает ошибки, в результате чего число мутаций увеличивается в 20 раз в сравнении с неповреждённым ферментом [72]. ФЭА может быть повреждён обоими механизмами: через аутоокисление ПНЖК при С2, и путём образования аддуктов этаноламина с ИзоЛГ, образуемыми в ходе ИППОЛ активированным HO_2^{\cdot} .

Постепенные и разнообразные нарушения митохондриальных и клеточных функций не приводят к очевидной и чёткой, а значит диагностируемой, клинической картине старения органов. Благодаря избыточности дыхательных комплексов и ферментов в митохондриях, долгое время эти нарушения остаются незамеченными. Как мы уже указывали ранее, возможно, что в тяжёлых случаях эти изменения лежат в основе множественных функциональных соматических синдромов без ясной клинической картины [45].

ЛИТЕРАТУРА

- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009; 2(5-6): 231-237. doi: 10.1242/dmm.001180
- Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(2): 399-404. doi: 10.1210/jc.2006-0513
- Stanley WC, Chandler MP. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions. *Heart Fail Rev.* 2002; 7(2): 115-130. doi: 10.1023/a:1015320423577
- Schaper J, Meiser E, Stammler G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circ Res.* 1985; 56(3): 377-391. doi: 10.1161/01.RES.56.3.377
- Гурин А.М. Структурно-функциональные особенности сердечной мышечной ткани человека. *Современные наукоёмкие технологии.* 2009; 11(Прил.): 28-40.
- Opie LH, Lopaschuk GD. Fuels: aerobic and anaerobic metabolism. In: Opie LH (ed.) *Heart Physiology: From Cell to Circulation.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 306-354.
- Rolfe DFS, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev.* 1997; 77(3): 731-758. doi: 10.1152/physrev.1997.77.3.731
- Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Bernier M, Sollott SJ, Fabri E, Navas P, et al. Reconsidering the role of mitochondria in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015; 70(11): 1334-1342. doi: 10.1093/geronol/glv070
- Panov AV. Synergistic oxidation of fatty acids, glucose and amino acids metabolites by isolated rat heart mitochondria. *EC Cardiology.* 2018; 5(4): 198-208.
- Panov AV, Dikalov SI. The mitochondrial metabolism and the age-associated cardiovascular diseases. *EC Cardiology.* 2018; 5(11): 750-769.
- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(6): 2404-2411. doi: 10.1210/jc.2003-030242
- Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(2): 399-404. doi: 10.1210/jc.2006-0513
- Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998; 78(2): 547-581. doi: 10.1152/physrev.1998.78.2.547
- Harman D. Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1067(1): 10-21. doi: 10.1196/annals.1354.003
- Ryzhkova AI, Sazonova MA, Sinyov VV, Galitsyna EV, Chicheva MM, Melnichenko AA, et al. Mitochondrial diseases caused by mtDNA mutations: a mini-review. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14: 1933-1942. doi: 10.2147/TCRM.S154863
- Volobueva A, Grechko A, Yet S-F, Sobenin I, Orekhov A. Changes in mitochondrial genome associated with predisposition to atherosclerosis and related disease. *Biomolecules.* 2019; 9(8): 377. doi: 10.3390/biom9080377
- Pinto M, Moraes CT. Mechanisms linking mtDNA damage and aging. *Free Radic Biol Med.* 2015; 85: 250-258. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.005
- Szczepanowska K, Trifunovic A. Origins of mtDNA mutations in ageing. *Essays Biochem.* 2017; 61(3): 325-337. doi: 10.1042/EBC20160090
- DeBalsi KL, Hoff KE, Copeland WC. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev.* 2017; 33: 89-104. doi: 10.1016/j.arr.2016.04.006
- Chocron ES, Munkácsya E, Pickering AM. Cause or casualty: The role of mitochondrial DNA in aging and age associated disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019; 1865(2): 285-297. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.09.035
- Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009; 417(1): 1-13. doi: 10.1042/BJ20081386
- Brand MD. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med.* 2016; 100: 14-31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001
- Sawyer DT, Valentine JS. How super is superoxide? *Acc Chem Res.* 1981; 14: 393-400. doi: 10.1021/ar00072a005
- Artal-Sanz M, Tavernarakis N. Prohibitin and mitochondrial biology. *Trends. Endocrinol Metab.* 2009; 20(8): 394-401. doi: 10.1016/j.tem.2009.04.004
- Hernando-Rodriguez B, Artal-Sanz M. Mitochondrial quality control mechanisms and the PHB (prohibitin) complex. *Cells.* 2018; 7(12): 238. doi: 10.3390/cells7120238
- Marchetti P, Castedo M, Susin SA, Zamzami N, Hirsh T, Macho A, et al. Mitochondrial permeability transition is a central coordinating event of apoptosis. *J Exp Med.* 1996; 184(3): 1155-1160. doi: 10.1084/jem.184.3.1155
- Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Ruggiero FM. Role of cardiolipin peroxidation and Ca²⁺ in mitochondrial dysfunction and disease. *Cell Calcium.* 2009; 45(6): 643-650. doi: 10.1016/j.ceca.2009.03.012
- Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Ruggiero FM. Mitochondrial dysfunction in brain aging: role of oxidative stress and cardiolipin. *Neurochem Int.* 2011; 58(4): 447-457. doi: 10.1016/j.neuint.2010.12.016
- Brame CJ, Boutaud O, Davies SS, Yang T, Oates JA, Roden D, et al. Modification of proteins by isoketal-containing oxidized phospholipids. *J Biol Chem.* 2004; 279: 13447-13451. doi: 10.1074/jbc.M313349200
- Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ, 2nd. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87(23): 9383-9387. doi: 10.1073/pnas.87.23.9383
- Jouhet J. Importance of the hexagonal lipid phase in biological membrane organization. *Front Plant Sci.* 2013; 4: 494. doi: 10.3389/fpls.2013.00494
- Horvath SE, Daum G. Lipids of mitochondria. *Prog Lipid Res.* 2013; 52(4): 590-614. doi: 10.1016/j.plipres.2013.07.002
- Haines TH. A new look at Cardiolipin. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1788(10): 1997-2002. doi: 10.1016/j.bbamem.2009.09.008
- Sathappa M, Alder NN. The ionization properties of cardiolipin and its variants in model bilayers. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1858(6): 1362-1372. doi: 10.1016/j.bbamem.2016.03.007
- Houtkooper RH, Vaz FM. Cardiolipin, the heart of mitochondrial metabolism. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65(16): 2493-2506. doi: 10.1007/s00018-008-8030-5
- Lewis RN, McElhaney RN. The physicochemical properties of cardiolipin bilayers and cardiolipin-containing lipid membranes. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1788(10): 2069-2079. doi: 10.1016/j.bbamem.2009.03.014
- Beyer K, Klingenberg M. ADP/ATP carrier protein from beef heart mitochondria has high amounts of tightly bound cardiolipin, as revealed by ³¹P nuclear magnetic resonance. *Biochemistry.* 1985; 24(15): 3821-3826. doi: 10.1021/bi00336a001
- Van Meer G, de Kroon AI. Lipid map of the mammalian cell. *J Cell Sci.* 2011; 124(1): 5-8. doi: 10.1242/jcs.071233
- Lee HJ, Mayette J, Rapoport SI, Bazinet RP. Selective remodeling of cardiolipin fatty acids in the aged rat heart. *Lipids Health Dis.* 2006; 5(1): 2. doi: 10.1186/1476-511X-5-2
- Han X, Yang J, Yang K, Zhao Z, Abendschein DR, Gross RW. Alterations in myocardial cardiolipin content and composition occur

at the very earliest stages of diabetes: a shotgun lipidomics study. *Biochemistry*. 2007; 46(21): 6417-6428. doi: 10.1021/bi7004015

41. Morrow JD, Awad JA, Wu A, Zackert WE, Daniel VC, Roberts LJ, 2nd. Nonenzymatic free radical-catalyzed generation of thromboxane-like compounds (isothromboxanes) *in vivo*. *J Biol Chem*. 1996; 271(38): 23185-23190. doi: 10.1074/jbc.271.38.23185

42. Roberts LJ, Montine TJ, Markesbery WR, Tapper AR, Hardy P, Chemtob S, et al. Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) *in vivo* from docosahexaenoic acid. *J Biol Chem*. 1998; 273(22): 13605-13612. doi: 10.1074/jbc.273.22.13605

43. Wittig I, Schagger H. Supramolecular organization of ATP synthase and respiratory chain in mitochondrial membranes. *Biophys Biochim Acta*. 2009; 1787(6): 672-680. doi: 10.1016/j.bbabi.2008.12.016

44. Bultema JB, Braun HP, Boekema EJ, Kouril R. Megacomplex organization of the oxidative phosphorylation system by structural analysis of respiratory chain supercomplexes from tomato. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1787(1): 60-67. doi: 10.1016/j.bbabi.2008.10.010

45. Petersen MW, Skovenborg EL, Rask CU, Hoeg MD, Ornbol E, Schroder A. Physical comorbidity in patients with multiple functional somatic syndromes. A register-based case-control study. *J Psychosom Res*. 2018; 104: 22-28. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.11.005

46. Roberts LJ, Montine TJ, Markesbery WR, Tapper AR, Hardy P, Chemtob S, et al. Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) *in vivo* from docosahexaenoic acid. *J Biol Chem*. 1988; 273(22): 13605-13612. doi: 10.1074/jbc.273.22.13605

47. Morrow JD, Awad JA, Boss HJ, Blair IA, Roberts LJ. Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) are formed *in situ* on phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(22): 10721-10725. doi: 10.1073/pnas.89.22.10721

48. Brame CJ, Boutaud O, Davies SS, Yang T, Oates JA, Roden D, et al. Modification of proteins by isoketal-containing oxidized phospholipids. *J Biol Chem*. 2004; 279(14): 13447-13451. doi: 10.1074/jbc.M313349200

49. Musiek ES, Yin H, Milne GL, Morrow JD. Recent advances in the biochemistry and clinical relevance of the isoprostane pathway. *Lipids*. 2005; 40(10): 987-994. doi: 10.1007/s11745-005-1460-7

50. Montine TJ, Morrow JD. Fatty acid oxidation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 2005; 166(5): 1283-1285. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62347-4

51. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J*. 2004; 18(15): 1791-1800. doi: 10.1096/fj.04-2330rev

52. Davies SS, Roberts LJ. F2-isoprostanes as an indicator and risk factor for coronary heart disease. *Free Rad Biol Med*. 2011; 50(5): 559-566. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.023

53. Panov A. Perohydroxyl radical (HO₂[•]) as inducer of the isoprostane lipid peroxidation in mitochondria. *Mol Biol*. 2018; 52: 295-305. doi: 10.1134/S0026893318020097

54. Panov AV, Dikalov SI. Cardiolipin, perhydroxyl radicals and lipid peroxidation in mitochondrial dysfunctions and aging. *Oxidative medicine and cellular longevity*. *Forthcoming 2020*.

55. Bielski BH, Arudi RL, Sutherland MW. A study of the reactivity of HO₂/O₂⁻ with unsaturated fatty acids. *J Biol Chem*. 1983; 258(8): 4759-4761.

56. Gebicki JM, Bielski BHJ. Comparison of the capacities of the perhydroxyl and the superoxide radicals to initiate chain oxidation of linoleic acid. *J Am Chem Soc*. 1981; 103: 7020-7022. doi: 10.1021/ja00413a066

57. De Grey ADNJ. HO₂[•] the forgotten radical. *DNA Cell Biology*. 2002; 21(4): 251-257. doi: 10.1089/104454902753759672

58. Haines TH, Dencher NA. Cardiolipin: a proton trap for oxidative phosphorylation. *FEBS Lett*. 2002; 528(1-3): 35-39. doi: 10.1016/S0014-5793(02)03292-1

59. Arnarez C, Marrink SJ, Periole X. Identification of cardiolipin binding sites on cytochrome c oxidase at the entrance of proton channels. *Sci Rep*. 2013; 3: 1263. doi: 10.1038/srep01263

60. Bielski BHJ. Reevaluation of the spectral and kinetic properties of HO₂[•] and O₂^{•-} free radicals. *Photochem Photobiol*. 1978; 28(4-5): 645-649. doi: 10.1111/j.1751-1097.1978.tb06986.x

61. Barja G. The mitochondrial free radical theory of aging. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014; 127: 1-27. doi: 10.1016/B978-0-12-394625-6.00001-5

62. Lambert AJ, Boysen HM, Buckingham JA, Yang T, Podlutzky A, Austad SN, et al. Low rates of hydrogen peroxide production by isolated heart mitochondria associate with long maximum lifespan in vertebrate homeotherms. *Aging Cell*. 2007; 6: 607-618. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00312.x

63. Pamplona R, Barja B, Portero-Otin M. Membrane fatty acid unsaturation, protection against oxidative stress, and maximum life span: a homeoviscous-longevity adaptation? *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 959: 475-490. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02118.x

64. Naudi A, Jove M, Ayala V, Portero-Otin M, Barja G, Pamplona R. Regulation of membrane unsaturation as antioxidant adaptive mechanisms in long-lived animal species. *Free Radic Antioxid*. 2011; 1(3): 3-12. doi: 10.5530/ax.2011.3.2

65. Panov A. Mitochondrial production of perhydroxyl radical (HO₂[•]) as inducer of aging and related pathologies. *J Biochem Biophys*. 2017; 1(1): 105.

66. Lennicke C, Cocheme HM. Redox signaling and ageing insights from Drosophila. *Biochem Soc Trans*. 2020; 48(2): 367-377. doi: 10.1042/BST20190052

67. Detienne G, De Haes W, Mergan L, Edwards SL, Temmerman L, Van Bael S. Beyond ROS clearance: Peroxiredoxins in stress signaling and aging. *Ageing Res Rev*. 2018; 44: 33-48. doi: 10.1016/j.arr.2018.03.005

68. Dikalov SI, Dikalova AE. Crosstalk between mitochondrial hyperacetylation and oxidative stress in vascular dysfunction and hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2019; 31(10): 710-721. doi: 10.1089/ars.2018.7632

69. Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78(11): 7124-7128. doi: 10.1073/pnas.78.11.7124

70. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2(5-6): 231-237. doi: 10.1242/dmm.001180

71. Morris CW. *Academic press dictionary of science and technology*. California, San-Diego: Academic Press, Inc.; 1992.

72. Anderson AP, Luo X, Russell W, Yin YW. Oxidative damage diminishes mitochondrial DNA polymerase replication fidelity. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(2): 817-829. doi: 10.1093/nar/gkz1018

REFERENCES

1. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2(5-6): 231-237. doi: 10.1242/dmm.001180

2. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(2): 399-404. doi: 10.1210/jc.2006-0513

3. Stanley WC, Chandler MP. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions. *Heart Fail Rev*. 2002; 7(2): 115-130. doi: 10.1023/a:1015320423577

4. Schaper J, Meiser E, Stammler G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circ Res*. 1985; 56(3): 377-391. doi: 10.1161/01.RES.56.3.377

5. Gurin AM. Structural and functional features of the human cardiac muscle tissue. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2009; 11(Suppl.): 28-40. (In Russ.)

6. Opie LH, Lopaschuk GD. Fuels: aerobic and anaerobic metabolism. In: Opie LH (ed.) *Heart Physiology: From Cell to Circulation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 306-354.

7. Rolfe DFS, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev*. 1997; 77(3): 731-758. doi: 10.1152/physrev.1997.77.3.731

8. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Bernier M, Sollott SJ, Fabri E, Navas P, et al. Reconsidering the role of mitochondria in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015; 70(11): 1334-1342. doi: 10.1093/gerona/glv070

9. Panov AV. Synergistic oxidation of fatty acids, glucose and amino acids metabolites by isolated rat heart mitochondria. *EC Cardiology*. 2018; 5(4): 198-208.

10. Panov AV, Dikalov SI. The mitochondrial metabolism and the age-associated cardiovascular diseases. *EC Cardiology*. 2018; 5(11): 750-769.
11. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6): 2404-2411. doi: 10.1210/jc.2003-030242
12. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(2): 399-404. doi: 10.1210/jc.2006-0513
13. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev*. 1998; 78(2): 547-581. doi: 10.1152/physrev.1998.78.2.547
14. Harman D. Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1067(1): 10-21. doi: 10.1196/annals.1354.003
15. Ryzhkova AI, Sazonova MA, Sinyov VV, Galitsyna EV, Chicheva MM, Melnichenko AA, et al. Mitochondrial diseases caused by mtDNA mutations: a mini-review. *Ther Clin Risk Manag*. 2018; 14: 1933-1942. doi: 10.2147/TCRM.S154863
16. Volobueva A, Grechko A, Yet S-F, Sobenin I, Orekhov A. Changes in mitochondrial genome associated with predisposition to atherosclerosis and related disease. *Biomolecules*. 2019; 9(8): 377. doi: 10.3390/biom9080377
17. Pinto M, Moraes CT. Mechanisms linking mtDNA damage and aging. *Free Radic Biol Med*. 2015; 85: 250-258. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.005
18. Szczepanowska K, Trifunovic A. Origins of mtDNA mutations in ageing. *Essays Biochem*. 2017; 61(3): 325-337. doi: 10.1042/EBC20160090
19. DeBalsi KL, Hoff KE, Copeland WC. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2017; 33: 89-104. doi: 10.1016/j.arr.2016.04.006
20. Chocron ES, Munkácsya E, Pickering AM. Cause or casualty: The role of mitochondrial DNA in aging and age associated disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019; 1865(2): 285-297. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.09.035
21. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009; 417(1): 1-13. doi: 10.1042/BJ20081386
22. Brand MD. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med*. 2016; 100: 14-31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001
23. Sawyer DT, Valentine JS. How super is superoxide? *Acc Chem Res*. 1981; 14: 393-400. doi: 10.1021/ar00072a005
24. Artal-Sanz M, Tavernarakis N. Prohibitin and mitochondrial biology. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20(8): 394-401. doi: 10.1016/j.tem.2009.04.004
25. Hernando-Rodriguez B, Artal-Sanz M. Mitochondrial quality control mechanisms and the PHB (prohibitin) complex. *Cells*. 2018; 7(12): 238. doi: 10.3390/cells7120238
26. Marchetti P, Castedo M, Susin SA, Zamzami N, Hirsh T, Macho A, et al. Mitochondrial permeability transition is a central coordinating event of apoptosis. *J Exp Med*. 1996; 184(3): 1155-1160. doi: 10.1084/jem.184.3.1155
27. Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Ruggiero FM. Role of cardiolipin peroxidation and Ca²⁺ in mitochondrial dysfunction and disease. *Cell Calcium*. 2009; 45(6): 643-650. doi: 10.1016/j.ceca.2009.03.012
28. Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Ruggiero FM. Mitochondrial dysfunction in brain aging: role of oxidative stress and cardiolipin. *Neurochem Int*. 2011; 58(4): 447-457. doi: 10.1016/j.neuint.2010.12.016
29. Brame CJ, Boutaud O, Davies SS, Yang T, Oates JA, Roden D, et al. Modification of proteins by isoketal-containing oxidized phospholipids. *J Biol Chem*. 2004; 279: 13447-13451. doi: 10.1074/jbc.M313349200
30. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ, 2nd. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87(23): 9383-9387. doi: 10.1073/pnas.87.23.9383
31. Jouhet J. Importance of the hexagonal lipid phase in biological membrane organization. *Front Plant Sci*. 2013; 4: 494. doi: 10.3389/fpls.2013.00494
32. Horvath SE, Daum G. Lipids of mitochondria. *Prog Lipid Res*. 2013; 52(4): 590-614. doi: 10.1016/j.plipres.2013.07.002
33. Haines TH. A new look at Cardiolipin. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1788(10): 1997-2002. doi: 10.1016/j.bbamem.2009.09.008
34. Sathappa M, Alder NN. The ionization properties of cardiolipin and its variants in model bilayers. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1858(6): 1362-1372. doi: 10.1016/j.bbamem.2016.03.007
35. Houtkooper RH, Vaz FM. Cardiolipin, the heart of mitochondrial metabolism. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65(16): 2493-2506. doi: 10.1007/s00018-008-8030-5
36. Lewis RN, McElhane RN. The physicochemical properties of cardiolipin bilayers and cardiolipin-containing lipid membranes. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1788(10): 2069-2079. doi: 10.1016/j.bbamem.2009.03.014
37. Beyer K, Klingenberg M. ADP/ATP carrier protein from beef heart mitochondria has high amounts of tightly bound cardiolipin, as revealed by 31P nuclear magnetic resonance. *Biochemistry*. 1985; 24(15): 3821-3826. doi: 10.1021/bi00336a001
38. van Meer G, de Kroon AL. Lipid map of the mammalian cell. *J Cell Sci*. 2011; 124(1): 5-8. doi: 10.1242/jcs.071233
39. Lee HJ, Mayette J, Rapoport SI, Bazinet RP. Selective remodeling of cardiolipin fatty acids in the aged rat heart. *Lipids Health Dis*. 2006; 5(1): 2. doi: 10.1186/1476-511X-5-2
40. Han X, Yang J, Yang K, Zhao Z, Abendschein DR, Gross RW. Alterations in myocardial cardiolipin content and composition occur at the very earliest stages of diabetes: a shotgun lipidomics study. *Biochemistry*. 2007; 46(21): 6417-6428. doi: 10.1021/bi7004015
41. Morrow JD, Awad JA, Wu A, Zackert WE, Daniel VC, Roberts LJ, 2nd. Nonenzymatic free radical-catalyzed generation of thromboxane-like compounds (isothromboxanes) in vivo. *J Biol Chem*. 1996; 271(38): 23185-23190. doi: 10.1074/jbc.271.38.23185
42. Roberts LJ, Montine TJ, Markesbery WR, Tapper AR, Hardy P, Chemtob S, et al. Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) in vivo from docosahexaenoic acid. *J Biol Chem*. 1998; 273(22): 13605-13612. doi: 10.1074/jbc.273.22.13605
43. Wittig I, Schägger H. Supramolecular organization of ATP synthase and respiratory chain in mitochondrial membranes. *Biophys Biochim Acta*. 2009; 1787(6): 672-680. doi: 10.1016/j.bbabi.2008.12.016
44. Bultema JB, Braun HP, Boekema EJ, Kouril R. Megacomplex organization of the oxidative phosphorylation system by structural analysis of respiratory chain supercomplexes from tomato. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1787(1): 60-67. doi: 10.1016/j.bbabi.2008.10.010
45. Petersen MW, Skovenborg EL, Rask CU, Hoeg MD, Ornbol E, Schroder A. Physical comorbidity in patients with multiple functional somatic syndromes. A register-based case-control study. *J Psychosom Res*. 2018; 104: 22-28. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.11.005
46. Roberts LJ, Montine TJ, Markesbery WR, Tapper AR, Hardy P, Chemtob S, et al. Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) in vivo from docosahexaenoic acid. *J Biol Chem*. 1988; 273(22): 13605-13612. doi: 10.1074/jbc.273.22.13605
47. Morrow JD, Awad JA, Boss HJ, Blair IA, Roberts LJ. Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F₂-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(22): 10721-10725. doi: 10.1073/pnas.89.22.10721
48. Brame CJ, Boutaud O, Davies SS, Yang T, Oates JA, Roden D, et al. Modification of proteins by isoketal-containing oxidized phospholipids. *J Biol Chem*. 2004; 279(14): 13447-13451. doi: 10.1074/jbc.M313349200
49. Musiek ES, Yin H, Milne GL, Morrow JD. Recent advances in the biochemistry and clinical relevance of the isoprostane pathway. *Lipids*. 2005; 40(10): 987-994. doi: 10.1007/s11745-005-1460-7
50. Montine TJ, Morrow JD. Fatty acid oxidation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 2005; 166(5): 1283-1285. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62347-4

51. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J*. 2004; 18(15): 1791-1800. doi: 10.1096/fj.04-2330rev
52. Davies SS, Roberts LJ. F2-isoprostanes as an indicator and risk factor for coronary heart disease. *Free Rad Biol Med*. 2011; 50(5): 559-566. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.023
53. Panov A. Perhydroxyl radical (HO₂•) as inducer of the isoprostane lipid peroxidation in mitochondria. *Mol Biol*. 2018; 52: 295-305. doi: 10.1134/S0026893318020097
54. Panov AV, Dikalov SI. Cardiolipin, perhydroxyl radicals and lipid peroxidation in mitochondrial dysfunctions and aging. *Oxidative medicine and cellular longevity*. *Forthcoming* 2020.
55. Bielski BH, Arudi RL, Sutherland MW. A study of the reactivity of HO₂/O₂⁻ with unsaturated fatty acids. *J Biol Chem*. 1983; 258(8): 4759-4761.
56. Gebicki JM, Bielski BHJ. Comparison of the capacities of the perhydroxyl and the superoxide radicals to initiate chain oxidation of linoleic acid. *J Am Chem Soc*. 1981; 103: 7020-7022. doi: 10.1021/ja00413a066
57. De Grey ADNJ. HO₂• the forgotten radical. *DNA Cell Biology*. 2002; 21(4): 251-257. doi: 10.1089/104454902753759672
58. Haines TH, Dencher NA. Cardiolipin: a proton trap for oxidative phosphorylation. *FEBS Lett*. 2002; 528(1-3): 35-39. doi: 10.1016/S0014-5793(02)03292-1
59. Arnarez C, Marrink SJ, Periole X. Identification of cardiolipin binding sites on cytochrome c oxidase at the entrance of proton channels. *Sci Rep*. 2013; 3: 1263. doi: 10.1038/srep01263
60. Bielski BHJ. Reevaluation of the spectral and kinetic properties of HO₂• and O₂⁻ free radicals. *Photochem Photobiol*. 1978; 28(4-5): 645-649. doi: 10.1111/j.1751-1097.1978.tb06986.x
61. Barja G. The mitochondrial free radical theory of aging. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014; 127: 1-27. doi: 10.1016/B978-0-12-394625-6.00001-5
62. Lambert AJ, Boysen HM, Buckingham JA, Yang T, Podlutzky A, Austad SN, et al. Low rates of hydrogen peroxide production by isolated heart mitochondria associate with long maximum lifespan in vertebrate homeotherms. *Aging Cell*. 2007; 6: 607-618. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00312.x
63. Pamplona R, Barja B, Portero-Otin M. Membrane fatty acid unsaturation, protection against oxidative stress, and maximum life span: a homeoviscous-longevity adaptation? *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 959: 475-490. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02118.x
64. Naudi A, Jove M, Ayala V, Portero-Otin M, Barja G, Pamplona R. Regulation of membrane unsaturation as antioxidant adaptive mechanisms in long-lived animal species. *Free Radic Antioxid*. 2011; 1(3): 3-12. doi: 10.5530/ax.2011.3.2
65. Panov A. Mitochondrial production of perhydroxyl radical (HO₂•) as inducer of aging and related pathologies. *J Biochem Biophys*. 2017; 1(1): 105.
66. Lennicke C, Cocheme HM. Redox signaling and ageing insights from *Drosophila*. *Biochem Soc Trans*. 2020; 48(2): 367-377. doi: 10.1042/BST20190052
67. Detienne G, De Haes W, Mergan L, Edwards SL, Temmerman L, Van Bael S. Beyond ROS clearance: Peroxiredoxins in stress signaling and aging. *Ageing Res Rev*. 2018; 44: 33-48. doi: 10.1016/j.arr.2018.03.005
68. Dikalov SI, Dikalova AE. Crosstalk between mitochondrial hyperacetylation and oxidative stress in vascular dysfunction and hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2019; 31(10): 710-721. doi: 10.1089/ars.2018.7632
69. Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78(11): 7124-7128. doi: 10.1073/pnas.78.11.7124
70. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2(5-6): 231-237. doi: 10.1242/dmm.001180
71. Morris CW. *Academic press dictionary of science and technology*. California, San-Diego: Academic Press, Inc.; 1992.
72. Anderson AP, Luo X, Russell W, Yin YW. Oxidative damage diminishes mitochondrial DNA polymerase replication fidelity. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(2): 817-829. doi: 10.1093/nar/gkz1018

Сведения об авторах

Панов Александр Васильевич – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alexander.panov55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8198-7780>

Дикалов Сергей Иванович – доцент, директор лаборатории свободных радикалов в медицине отдела клинической фармакологии, Департамент медицины, Медицинский центр Университета Вандербилта, e-mail: sergey.dikalov@vanderbilt.edu, <https://orcid.org/0000-0003-2976-6184>

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Колесникова Любовь Ильинична – академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Колесников Сергей Иванович – академик РАН, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Information about authors

Alexander V. Panov – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Department of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alexander.panov55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8198-7780>

Sergey I. Dikalov – Associate Professor of Medicine, Director of Free Radicals in Medicine Core, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University Medical Center, e-mail: sergey.dikalov@vanderbilt.edu, <https://orcid.org/0000-0003-2976-6184>

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Department of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Lyubov I. Kolesnikova – Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Sergey I. Kolesnikov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Статья получена: 16.07.2020. Статья принята: 10.08.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 16.07.2020. Accepted: 10.08.2020. Published: 26.08.2020.