

АНТИВОЗРАСТНАЯ МЕДИЦИНА: МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ И ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА

© 2024 г. Г. А. Шиловский^{1,*}, Е. В. Сорокина^{1,**}, Д. Н. Ахаев¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

*e-mail: gregory_sh@list.ru

**e-mail: evsorokina77@mail.ru

Поступила в редакцию 16.11.2023 г.

После доработки 30.11.2023 г.

Принята к публикации 05.12.2023 г.

Митохондрии – важный источник активных форм кислорода в скелетных мышцах. Митохондриальная дисфункция сопутствует развитию возрастных заболеваний человека. Повышенная продукция активных форм кислорода способствует мышечной атрофии, вызванной, например, отсутствием физической активности. Многие регулирующие пути, участвующие в биогенезе митохондрий, становятся мишенями антивозрастной терапии. Активный образ жизни и физические упражнения препятствуют возрастному повреждению митохондрий скелетных мышц. Другой способ коррекции действия активных форм кислорода – применение антиоксидантов, направленных непосредственно в митохондрии. Лечение митохондриально-направленными антиоксидантами ослабляет митохондриальную дегенерацию, улучшает возрастную функцию скелетных мышц и защищает мышцы от атрофии. Представлены данные о применении митохондриально-направленных антиоксидантов и физических упражнений для поддержания структурно-функционального состояния митохондрий и о защите мышц от саркопении.

Ключевые слова: активные формы кислорода, старение, биоэнергетика, физические упражнения, митохондрии, саркопения, окислительный стресс

DOI: 10.31857/S0042132424020035, **EDN:** RIFAXN

ВВЕДЕНИЕ

Одним из обстоятельств, способствующих ускорению старения пожилых, нередко выступает пренебрежительное (чаще неосознаваемое) отношение к здоровому (необходимому) образу жизни. Наиболее часто речь идет о патологических (патогенных) стереотипах поведения, включающих в себя подверженность длительным эмоциональным перенапряжениям (стрессам) и нерациональному питанию, а также недостаточный уровень физической активности (Ярыгин, 2010).

Митохондрии являются не только основным источником, но и мишенью активных форм кислорода (АФК), вызывающих окислительные повреждения этих клеточных структур. Именно эти повреждения лежат в основе многих дегенеративных заболеваний и возрастных патологий (Feniouk, Skulachev, 2017). Еще с 1970-х гг. митохондрии считаются машиной, вызывающей клеточную гибель и определяющей (за счет регуляции скорости дыхания и потребления кис-

лорода) продолжительность жизни и скорость старения организма (Harman, 1972). Изменения энергетического метаболизма, связанные с нарушением функции митохондрий, – центральные события при старении (Javadov et al., 2015).

Скелетные мышцы обладают способностью адаптироваться к механическим и физиологическим нагрузкам, изменяя свой фенотип с точки зрения размера и типа мышечных волокон, уровня капилляризации и аэробной способности. Длительные периоды бездействия мышц (например, при иммобилизации конечностей) вызывают атрофию мышечных волокон и снижение силы мышц вследствие потери мышечного белка в результате усиленной его деградации и снижения синтеза (Talbert et al., 2013). Продукция АФК увеличивается с возрастом, их более высокое содержание приводит к повреждению макромолекул и нарушению работы сигнальных путей, что в совокупности становится одним из ведущих факторов старения клеток, тканей и

организма в целом (Powers et al., 2012). Окислительный стресс связан с мышечной атрофией и с мышечной слабостью, вызванной недостатком физической активности (Zorov et al., 2007; Min et al., 2011).

Отсутствие физической активности — фактическая причина многих патологических состояний, включая большую часть из основных причин смерти в США (Booth et al., 2017). В настоящей работе рассматриваются некоторые способы воздействия на механизмы развития мышечных патологий, в том числе и возрастных (саркопения).

В обзоре обсуждается концепция, согласно которой АФК играют важную роль в регуляции атрофии скелетных мышц, вызванной отсутствием физической активности. Особое внимание уделяется работе митохондрий в связи с клеточным дыханием, генерацией АФК и клеточной гибелью.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА

Старение, равно как и ряд нейродегенеративных заболеваний (в том числе, болезни Альцгеймера и Паркинсона), сопровождается хронической воспалительной реакцией, ростом уровня АФК в тканях и прогрессирующей дисфункцией митохондрий. Все это приводит к снижению уровня синтеза АТФ, к повышению уровня АФК и к клеточной гибели.

Митохондриальные ДНК

Число копий митохондриальных ДНК (мтДНК), отражающее количество митохондрий в клетке, может меняться при различных энергетических потребностях и различных физиологических условиях или условиях окружающей среды. При старении наблюдается снижение скорости транскрипции, снижение окислительной способности различных субстратов и усиление перекисного окисления липидов митохондриальной мембраны. Эти данные показывают, что, хотя структурные изменения мтДНК при старении человека незначительны, изменения в митохондриальном гомеостазе, в конечном итоге приводящие к изменениям скорости биогенеза митохондрий, играют важную роль в процессе старения. Отмечено, что в клетке с возрастом происходит снижение содержания мтДНК и количества митохондрий (Hebert et al., 2015; Zhang et al., 2017). В среднем человек теряет около 4 копий мтДНК каждые 10 лет. Уменьшение количества копий мтДНК также связано с возрастными физиологическими параметрами (Zhang et al., 2017). Низкое количество копий мтДНК связано

со старческим фенотипом и является предиктором смертности от всех причин в популяции (Ashar et al., 2015; Eshima et al., 2020).

Изменения, наблюдаемые в митохондриях при старении, включают в себя также высокий уровень образования мтАФК, что приводит к повышению уровня повреждения белков, липидов и мтДНК, активации путей ответа на стресс и уменьшению уровня экспрессии мтДНК-кодируемых белков, к снижению дыхательной функции митохондрий (Conley et al., 2007). Показано, что уровень окислительного повреждения мтДНК в сердце и мозге обратно пропорционален максимальной продолжительности жизни млекопитающих (Barja, Herrero, 2000). Кроме того, митохондрии, будучи органеллами, которые производят наибольшее количество АТФ и АФК — мтАФК — в живых клетках, одновременно оснащены универсальным механизмом, который может полностью предотвратить производство мтАФК. Этот механизм заключается в мягкой деполяризации внутренней митохондриальной мембраны с целью снижения мембранного потенциала до уровня, достаточного для образования АТФ, но недостаточного для генерации мтАФК. У короткоживущих животных (мышей) старение сопровождается инактивацией механизма мягкой деполяризации, что приводит к хроническому отравлению организма мтАФК. Однако у долгоживущего голого землекопа (продолжительность жизни 32 года) и летучей мыши *Carollia perspicillata* (продолжительность жизни 17 лет) умеренная деполяризация сохраняется много лет (Vyssokikh et al., 2020).

У человека возрастное снижение потребления O_2 (Coen et al., 2013) и синтеза АТФ (Short et al., 2005) коррелирует со снижением митохондриальной массы и уровня окислительного фосфорилирования (Petersen et al., 2003). Мыши с повышенным уровнем мутаций мтДНК, обнаруживают признаки преждевременного старения (Trifunovic, Larsson, 2008). В результате митохондрии старых мышц генерируют меньше АТФ и не могут обеспечить адекватную энергию для мышечных движений, способствуя, таким образом, развитию саркопении. Кроме того, известно, что митохондриальная дисфункция связана с развитием возрастных заболеваний человека, включая: потерю мышечной массы и функции (Gouspillou, Hepple, 2016); мышечную атрофию, вызванную недостатком физической активности (Min et al., 2011); мышечную дистрофию Дюшенна и коллагеновую мышечную дистрофию; длительную мышечную дисфункцию, вызванную химиотерапией; развитие резистентности к инсулину (Gouspillou, Hepple, 2016). Возрастная мышечная дисфункция сопровождается нару-

шением морфологии, сигнальных путей и белковых взаимодействий в митохондриях.

Митохондриальные активные формы кислорода

Длительные периоды отсутствия механической нагрузки приводят к мышечной слабости и атрофии (Feng et al., 2016). Потеря сократительной функции в скелетных мышцах сопровождается развитием окислительного стресса и повышением продукции мтАФК. Считается, что мтАФК индуцируют сигнальные события, способствующие мышечной атрофии в различных животных моделях (Johnson et al., 2018). В частности повышенная продукция АФК в мышечных волокнах может способствовать усилению протеолиза, а также подавлять синтез белка в периоды бездействия скелетных мышц (Powers et al., 2012). В основе мышечной атрофии, по-видимому, лежат возрастное нарушение регуляции передачи окислительно-восстановительных сигналов и рассогласование митохондриального гомеостаза, в том числе сигнальных путей, контролирующих метаболическую и функциональную целостность мышц, — обмен белка, гибель и регенерацию клеток, воспаление, повреждение организма и метаболические функции. Снижение мышечной массы и силы (саркопения) — отличительная черта процесса старения. Следовательно, снижение уровня мтАФК важно для потенциальных терапевтических стратегий по отсрочке саркопении (Eshima et al., 2020). Являясь одним из основных источников продукции АФК, митохондрии представляют собой ключевого игрока в области окислительного стресса.

Тем не менее, хотя активные формы кислорода и азота (АФК и АФА) изначально считались только вредными для мышечных клеток, теперь признано, что они необходимы и для нормальной физиологии скелетных мышц (Sohal, Orr, 2012) в основном благодаря обратимым окислительно-восстановительным посттрансляционным модификациям, которые они могут вызывать.

Метаболизм митохондрий очень чувствителен к степени физической нагрузки, ее отсутствие способствует ускорению возрастной митохондриальной дисфункции (Powers et al., 2012). С помощью метода одновременного определения митохондриального дыхания и выделения H_2O_2 в ткани скелетных мышц в диапазоне биологически значимых концентраций АДФ показано, что способность митохондрий к эмиссии H_2O_2 не увеличивается с возрастом, а чувствительность митохондрий к АДФ ухудшается. Это приводит к увеличению уровня митохондри-

альной H_2O_2 и доли утечки электронов в H_2O_2 (Holloway et al., 2018).

Повышенное образование АФК (и/или потеря репарации мтДНК) и увеличение продуктов перекисного окисления липидов могут усиливать повреждение мтДНК, которое может привести к мутациям мтДНК и возможной гетероплазмии, вызывая митохондриальную дисфункцию и потенциально приводя к патологии и заболеванию органов (van Houten et al., 2016). При окислительном стрессе, вызванном отсутствием физической активности, митохондрии ответственны за образование значительного количества супероксид-аниона, образующегося в результате утечки электронов из электрон-транспортной цепи (Turrens, 2003).

Предполагается, что повышение продукции мтАФК запускает протеолиз (за счет аутофагии) и снижает синтез белка в отсутствие физической активности (Zhang et al., 2018). Механизм, с помощью которого увеличивается аутофагия после повышения уровня АФК, по-видимому, включает и белок mTOR (mammalian target of rapamycin) — это ключевая протеинкиназа, контролирующая клеточный метаболизм и рост, и аденозинмонофосфатпротеинкиназу AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase). Активный mTOR обычно подавляет аутофагию, ингибируя активность киназы ULK1 (Unc-51-like kinase 1), тогда как AMPK ускоряет аутофагию, фосфорилируя ULK1 и ингибируя mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) (Rodney et al., 2016; Morgunova, Klebanov, 2019). Показано, что окислительный стресс, вызванный иммобилизацией мышц, активирует протеолитические пути и ингибирует mTOR (Talbert et al., 2013).

МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ

Препараты для митохондриально-направленной терапии (митоцевтики), включая и антиоксиданты, а также ряд генетических манипуляций используются для защиты скелетных мышц от атрофии (Williamson, Davison, 2020). Эффективная митотерапия должна обеспечивать поддержание работоспособного пула митохондрий, продукцию АТФ, способность справляться со стрессом, поддерживать гомеостаз и жизнеспособность клеток. Следовательно, наиболее эффективные стратегии должны быть направлены на биогенез либо на удаление дисфункциональных митохондрий (через митофагию), на ликвидацию последствий митохондриальной дисфункции. Важнейшим направлением антивозрастной медицины, таким

образом, является разработка митохондриально-направленных веществ, способных достигать митохондрий не только *in vitro*, но и *in vivo*.

Нейтрализация АФК с помощью супероксиддисмутазы и каталазы

Уровень супероксиддисмутазы (SOD) в мышцах стабилен и не меняется при сверхэкспрессии mCAT (catalase targeted to mitochondria) или иммобилизации конечностей HU (hindlimb unloading) (Kondo et al., 1993; Lee et al., 2017). Предыдущие исследования предполагают, что скелетные мышцы содержат избыток митохондриальной SOD (Hsu et al., 1996). В то же время показано, что у мышей с тканеспецифическим нокаутом SOD в мышцах не повышена предрасположенность к мышечной атрофии, вызванной денервацией (Ahn et al., 2019). В другом исследовании миметик SOD и каталазы EUK-134 ослаблял вызванную HU атрофию мышц (Lawler et al., 2014). Электропорация mCAT *in vivo* также ослабляла мышечную атрофию у крыс (Dodd et al., 2010). Различный эффект вышеперечисленных препаратов, вероятно, обусловлен отличиями в выбранной модели, в способе ограничения физической активности и в способе сверхэкспрессии. Таким образом, нейтрализация мтАФК путем экспрессии SOD, нацеленной на митохондрии, была недостаточной для отмены патологического состояния, вызванного отсутствием физической нагрузки. Это может объясняться тем, что SOD катализирует реакцию превращения супероксид аниона в перекись водорода, также являющуюся окислителем (Eshima et al., 2020).

Направленная экспрессия mCAT сохраняет структуру и функции митохондрий и увеличивает продолжительность жизни, что связано со снижением мышечной дисфункции, а также резистентности к инсулину у мышей (Lee et al., 2010). Неожиданно нейтрализация мтАФК (в частности H_2O_2) посредством экспрессии mCAT не изменила тенденции к потере скелетными мышцами массы или сократительной функции, вызванной HU. После HU мышцы мышей mCAT и дикого типа не различались по площади поперечного сечения волокон или массе отдельных мышц (Umanskaya et al., 2014). Несмотря на это, эти наблюдения показывают, что нейтрализация мтАФК не защищает от потери мышечной массы даже на микроскопическом уровне (Egawa et al., 2018). Можно предположить, что подавление мтАФК путем экспрессии каталазы защищает мышцы от потери мышечной массы или сократительной функции, вызванной обездвиживанием задних конечностей у мышей (Lawler et al., 2003). Эти данные свидетельствуют о том, что образование мтАФК скелетных мышц

не является механизмом, с помощью которого малая подвижность способствует атрофии и слабости скелетных мышц (Lustgarten et al., 2011). Тем не менее исследование мышечного усилия у мышей с селективной сверхэкспрессией каталазы и мышей дикого типа также не выявило различий после 7 дней HU (McClung et al., 2010). Подобные результаты наблюдались и с другими антиоксидантами, действующими на различные компоненты клеточных АФК (Watanabe et al., 2019). В совокупности эти исследования показывают, что участие окислительного стресса в потере сократительной функции мышц, вероятно, зависит от типа вмешательства. Увеличение окислительного стресса скелетных мышц может быть случайным, а не являться причиной атрофии. Сверхэкспрессия mCAT, вероятно, нейтрализует только мтАФК (в частности, H_2O_2), но не АФК, которые продуцируются цитозольными белками (Eshima et al., 2020).

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ КАК МЕТОД АНТИВОЗРАСТНОЙ ЗАЩИТЫ

Парадоксально, но отсутствие физической активности приводит не к снижению, а к росту образования АФК, а также к другим неблагоприятным последствиям, включая снижение мышечной силы, уменьшение количества миофибрилл и развитие патологий (Austad, 2018). Аналогичные результаты наблюдаются при возрастной атрофии мышц (Javadov et al., 2015). Одна из достаточно эффективных мер противодействия ослаблению мышц, в том числе и возрастному, — регулярные физические тренировки. Несмотря на то, что физические упражнения способствуют увеличению продукции АФК (Egawa et al., 2018), однако, по принципу гормезиса, умеренно интенсивные упражнения, вызывают индукцию защитных систем клетки, что приводит к снижению числа повреждений.

Регулярные физические упражнения имеют множество преимуществ для здоровья, в первую очередь за счет профилактики хронических заболеваний (Booth et al., 2017). Упражнения могут обратить вспять пагубные последствия недостатка физической активности и нивелировать возрастные изменения (Gries et al., 2018). Помимо очевидного благотворного влияния на физическую форму человека и здоровье в целом, такие тренировки снижают вероятность возникновения патологий сердца (Ascensão et al., 2011), болезни Альцгеймера (Marques-Aleixo et al., 2012) и целого ряда хронических заболеваний, в том числе и связанных с воспалительными реакциями (Austin, St-Pierre, 2012), а также ускоряют заживление ран. Этот эффект подтвержден

в экспериментах на мышцах: у пожилых (18 мес.) животных, подвергавшихся физической нагрузке, раны заживали быстрее, а также наблюдалось снижение воспалительной реакции, по сравнению с контрольной группой (Emery et al., 2005).

Прояснение молекулярного механизма, обуславливающего положительное влияние продолжительной физической нагрузки, — одна из активно развивающихся областей физиологии. Центральную роль в этом механизме играет стимуляция биогенеза митохондрий (Steiner et al., 2011) и митохондриальных функций в целом, а также повышение эффективности контроля уровня АФК (Marques-Aleixo et al., 2012). Вызываемые регулярными упражнениями средней интенсивности увеличение выработки АФК и повреждение макромолекул, включая ДНК, могут запускать активацию факторов транскрипции и активировать окислительно-восстановительные сигналы, что приводит к индукции антиоксидантных ферментов и репарации ДНК. Эти стимулированные нагрузками фенотипические адаптации — следствие реакций, регулируемых окислительно-восстановительными триггерами (например, АФК и АФА, саркоплазматическим кальцием, соотношениями АТФ:АДФ, НАД⁺:НАДН) (Margaritelis et al., 2020). Основным регулятором транскрипции антиоксидантных ферментов — фактор Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2). Данный фактор активируется окислительными стрессорами и электрофильными агентами и обеспечивает адаптацию к стрессу путем положительной регуляции клеточной антиоксидантной защиты и других метаболических процессов (Shilovsky et al., 2021). Физические упражнения — один из видов гормонального стресса, приводящего к активации Nrf2-защитных систем клетки. Еще один регуляторный путь, связывающий антиоксидантные ферменты в ядре, — синтез в митохондриях небольших пептидов, включая миторегулин, на открытых рамках считывания и их транспорт в ядро (Shilovsky, Ashapkin, 2022; Averina et al., 2023).

Хотя регулярные упражнения умеренной интенсивности вызывают благоприятную адаптацию, нерегулярные и чрезмерные физические упражнения провоцируют окислительный стресс из-за повышенного производства АФК и АФА (Williamson, Davison, 2020).

Большинство исследований последствий при физических нагрузках сосредоточено на повреждении яДНК при недостаточном понимании взаимосвязи между упражнениями и митохондриальной окислительно-восстановительной динамикой *in vivo* (Tryfidou et al., 2020). Тем не менее наблюдается связь между митохондри-

альной дисфункцией и прогрессированием заболеваний (Druzhyna et al., 2008; Chakrabarty et al., 2018).

Поперечный анализ митохондрий пожилых людей, ведущих малоподвижный образ жизни, по сравнению как с активными пожилыми, так и с молодыми людьми, показал, что регулярная физическая активность замедляет возрастное снижение функции митохондрий в скелетных мышцах. Также показано, что прогерия мутаторных мышечных с дефектом в корректорской области мтДНК-полимеразы резко ослабляется физическими упражнениями, начиная с трехмесячного возраста (Safdar et al., 2011). Повышенная нагрузка в течение пяти месяцев продлевала жизнь прогерических мышечных более чем вдвое. При этом нивелировались практически все дефекты, сопутствующие ускоренному старению: раннее поседение и облысение, утомляемость, саркопения, уменьшение общего веса тела и толщины кожного покрова, увеличение веса сердечной мышцы и селезенки, уменьшение размеров яичников и семенников, падение уровня гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов, изменение числа, формы и размера митохондрий, резкая стимуляция апоптоза в различных тканях, уменьшение количества мтДНК, увеличение числа мутаций мтДНК, уменьшение количества комплексов I–IV дыхательной цепи и фактора PGC-1 α , регулирующего биогенез митохондрий. Следует отметить, все эти изменения характерны и для нормального старения мышечных, но у мутаторных мышечных они появляются гораздо раньше (Chow et al., 2007). Показано, что у мышечных, подвергавшихся регулярной тренировке на выносливость (бег начиная с трехмесячного возраста), возрастают уровень митохондриальных факторов транскрипции, количество мтДНК и продукция АТФ митохондриями мышечных; повышается устойчивость к глюкозе и увеличивается общий уровень физической активности, также трехмесячная предельная физическая нагрузка снимает многие патологические изменения кардиомиоцитов мышечных при такой возрастной болезни, как диабет (Stølen et al., 2009). Также установлено, что у взрослых (двадцатимесячных) и старых (тридцатимесячных) крыс регулярные физические упражнения (в течение 8 недель) приводили к снижению уровня повреждения ДНК, активации систем репарации, повышению устойчивости к окислительному стрессу и к снижению возраст-зависимого роста уровня 8-окси-2'-дезоксигуанозина в мышцах (Radák et al., 2002).

Ежедневная физическая нагрузка (1 ч в день, в течение 8 недель) стимулирует биогенез митохондрий мозга: у молодых (2 мес.) мышечных, в

тканях мозга заметно увеличивается количество мтДНК, а также повышается уровень экспрессии ряда белков-маркеров биогенеза митохондрий (Steiner et al., 2011). Возможно, именно это явление обуславливает благоприятный эффект упражнений при развитии возрастных нейродегенеративных заболеваний (Marques-Aleixo et al., 2012). Молекулярный механизм мышечной нагрузки включает в себя целый ряд событий, запускаемых сокращением мышц и регулирующих биогенез и функции митохондрий. При сокращении мышц происходит выход кальция из саркоплазматического ретикулума. Это влияет на активность кальций-зависимых ферментов, в том числе кальций/кальмодулин-зависимых киназ. В результате изменяется профиль фосфорилирования ряда транскрипционных факторов и их коактиваторов, включая PGC-1 α , регулирующего пластичность клеток скелетных мышц в норме и при патологии (Handschin, Spiegelman, 2008; Kupr, Handschin, 2015). К факторам, стимулирующим образование PGC-1 α , относится не только холод, но также физическая нагрузка и голодание (Kelly, Scarpulla, 2004). Помимо контроля термогенеза, PGC-1 α вовлечен в регуляцию экспрессии множества генов, в том числе ответственных за образование митохондрий (Austin, St-Pierre, 2012), за метаболизм жиров и глюкозы (Fan et al., 2023) и за контроль суточных ритмов (гены биологических часов) (Liu et al., 2007).

Этот белок взаимодействует с разнообразными транскрипционными факторами и участвует в регуляции функций митохондрий, его экспрессия повышается при регулярных упражнениях на выносливость (Wenz, 2011). PGC-1 α представляет собой коактиватор ядерного рецептора PPAR- γ , контролирующего развитие и метаболизм жировой ткани и мышц (Chen et al., 2022).

Основная функция PPAR- γ — регуляция транскрипции. Связывая низкомолекулярные соединения, PPAR- γ изменяет свое сродство к промоторным участкам ДНК. PGC-1 α регулирует пластичность клеток скелетных мышц в норме и при патологии, опосредуя как кратковременные, так и долговременные реакции организма на физическую нагрузку. Его уровень достаточно быстро возрастает в работающих мышцах и падает при расслаблении, но регулярные упражнения на выносливость приводят к его устойчивому повышению. Сверхэкспрессия PGC-1 α приводит к увеличению доли медленных окислительных волокон (Kupr, Handschin, 2015).

Субмаксимальное АДФ-поддерживаемое митохондриальное дыхание и/или выброс АФК

изменяются в зависимости от различных физиологических ситуаций, включая краткие нагрузки высокой интенсивности, регулярные слабоинтенсивные нагрузки, НУ, ограничение кровотока, старение, развитие инсулинорезистентности, вызванной диетой с высоким содержанием жиров; показаны (Petrick, Holloway, 2020) их различия у мужчин и женщин. Содержание и функции митохондрий, а также чувствительность митохондрий к АДФ снижаются с возрастом в скелетных мышцах, что приводит к увеличению уровня мтАФК. Это провоцирует нарушение утилизации глюкозы и липидов, резистентность к инсулину и ожирение.

Длительные тренировки с отягощениями у пожилых людей увеличивают мышечную массу, силу и максимальное дыхание митохондрий, но не влияют на окислительно-восстановительный баланс, включая скорость образования H_2O_2 в присутствии АДФ и долю утечки электронов в H_2O_2 (Holloway et al., 2018).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В концепции старения, предложенной еще в 1970-х гг., митохондрии играют определяющую роль в старении и клеточной гибели (Harman, 1972). Окислительный стресс, возникающий в результате повышенной продукции мтАФК и нарушения антиоксидантной защиты, связан с мышечной атрофией. Защитные стратегии в этой модели связаны с геропротекторным действием митохондриально-направленных антиоксидантов, ограничением питания и регулярной физической нагрузкой, приводящей к активации собственной антиоксидантной системы организма. Лечение митохондриально-направленными антиоксидантами (а также адресная доставка антиоксидантных ферментов в митохондрии) снижает образование мтАФК (включая H_2O_2) и предотвращает мышечную атрофию, вызванную отсутствием физической активности (Javadov et al., 2015). Все эти воздействия имеют плеiotропный характер, то есть влияют на большую группу параметров, служащих различными признаками старения. Эти воздействия не только замедляют старение мышц, но и в определенной степени обращают вспять некоторые его проявления. Также физическая нагрузка и доставка антиоксидантных ферментов в митохондрии в животных моделях эффективны в замедлении прогерии, вызванной мутацией в корректорском домене митохондриальной ДНК-полимеразы. Таким образом, методы антивозрастной терапии, включая физические упражнения умеренной интенсивности, являются эффективным средством снижения степени возрастной мито-

хондриальной дисфункции и связанных с ней патологий.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, биологический факультет. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья является обзорной и не содержит каких-либо собственных исследований с участием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ярыгин В.Н. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 тт. Т. 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия / Ред. В.Н. Ярыгин, А.С. Мелентьев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с.
- Ahn B., Ranjit R., Premkumar P. et al. Mitochondrial oxidative stress impairs contractile function but paradoxically increases muscle mass *via* fibre branching // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019. V. 10. P. 411–428.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12375>
- Ascensão A., Lumini-Oliveira J., Oliveira P.J., Magalhães J. Mitochondria as a target for exercise-induced cardioprotection // *Curr. Drug Targets*. 2011. V. 12. P. 860–871.
<https://doi.org/10.2174/138945011795529001>
- Ashar F.N., Moes A., Moore A.Z. et al. Association of mitochondrial DNA levels with frailty and all-cause mortality // *J. Mol. Med.* 2015. V. 93. P. 177–186.
<https://doi.org/10.1007/s00109-014-1233-3>
- Austad S.N. The comparative biology of mitochondrial function and the rate of aging // *Integr. Comp. Biol.* 2018. V. 58. P. 559–566.
<https://doi.org/10.1093/icb/icy068>
- Austin S., St-Pierre J. PGC1 α and mitochondrial metabolism-emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders // *J. Cell Sci.* 2012. V. 125. P. 4963–4971.
<https://doi.org/10.1242/jcs.113662>
- Averina O.A., Permyakov O.A., Emelianova M.A. et al. Kidney-related function of mitochondrial protein mitoregulin // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 9106.
- Barja G., Herrero A. Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals // *FASEB J.* 2000. V. 14. P. 312–318.
<https://doi.org/10.1096/fasebj.14.2.312>
- Booth F.W., Roberts C.K., Thyfault J.P. et al. Role of inactivity in chronic diseases: evolutionary insight and pathophysiological mechanisms // *Physiol. Rev.* 2017. V. 97. P. 1351–1402.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2016>
- Chakrabarty S., Kabekkodu S.P., Singh R.P. et al. Mitochondria in health and disease // *Mitochondrion*. 2018. V. 43. P. 25–29.
<https://doi.org/10.1016/j.mito.2018.06.006>
- Chen L., Qin Y., Liu B. et al. PGC-1 α -mediated mitochondrial quality control: molecular mechanisms and implications for heart failure // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2022. V. 10. P. 871357.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.871357>
- Chow L.S., Greenlund L.J., Asmann Y.W. et al. Impact of endurance training on murine spontaneous activity, muscle mitochondrial DNA abundance, gene transcripts, and function // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2007. V. 102. P. 1078–1089.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00791.2006>
- Coen P.M., Jubrias S.A., Distefano G. et al. Skeletal muscle mitochondrial energetics are associated with maximal aerobic capacity and walking speed in older adults // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013. V. 68. P. 447–455.
<https://doi.org/10.1093/gerona/gls196>
- Conley K.E., Amara C.E., Jubrias S.A., Marcinek L.J. Mitochondrial function, fibre types and ageing: new insights from human muscle *in vivo* // *Exp. Physiol.* 2007. V. 92. P. 333–339.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2006.034330>
- Dodd S.L., Gagnon B.J., Senf S.M. et al. ROS-mediated activation of NF- κ B and Foxo during muscle disuse // *Muscle Nerve*. 2010. V. 41. P. 110–113.
<https://doi.org/10.1002/mus.21526>
- Druzhyna N.M., Wilson G.L., LeDoux S.P. Mitochondrial DNA repair in aging and disease // *Mech. Ageing Dev.* 2008. V. 129. P. 383–390.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.03.002>
- Egawa T., Ohno Y., Goto A. et al. AMPK mediates muscle mass change but not the transition of myosin heavy chain isoforms during unloading and reloading of skeletal muscles in mice // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. P. 2954.
<https://doi.org/10.3390/ijms19102954>
- Emery C.F., Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R. et al. Exercise accelerates wound healing among healthy older adults: a preliminary investigation // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. V. 60. P. 1432–1436.
<https://doi.org/10.1093/gerona/60.11.1432>
- Eshima H., Siripoksup P., Mahmassani Z.S. et al. Neutralizing mitochondrial ROS does not rescue muscle atrophy induced by hindlimb unloading in female mice // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2020. V. 129. P. 124–132.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00456.2019>

- Fan D., Pan K., Guo J. *et al.* Exercise ameliorates fine particulate matter-induced metabolic damage through the SIRT1/AMPK α /PGC1- α /NRF1 signaling pathway // *Environ. Res.* 2023. V. 245. P. 117973. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117973>
- Feng H.Z., Chen X., Malek M.H., Jin J.-P. Slow recovery of the impaired fatigue resistance in postunloading mouse soleus muscle corresponding to decreased mitochondrial function and a compensatory increase in type I slow fibers // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2016. V. 310. P. C27–C40. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00173.2015>
- Feniouk B.A., Skulachev V.P. Cellular and molecular mechanisms of action of mitochondria-targeted antioxidants // *Curr. Aging Sci.* 2017. V. 10. P. 41–48. <https://doi.org/10.2174/1874609809666160921113706>
- Gospillou G., Hepple R.T. Editorial: mitochondria in skeletal muscle health, aging and diseases // *Front. Physiol.* 2016. V. 7. P. 446. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00446>
- Gries K.J., Raue U., Perkins R.K. *et al.* Cardiovascular and skeletal muscle health with lifelong exercise // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2018. V. 125. P. 1636–1645. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00174.2018>
- Handschin C., Spiegelman B.M. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease // *Nature.* 2008. V. 454. P. 463–469. <https://doi.org/10.1038/nature07206>
- Harman D. The biologic clock: the mitochondria? // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1972. V. 20. P. 145–147.
- Hebert S.L., Marquet de Rougé P., Lanza I.R. *et al.* Mitochondrial aging and physical decline: insights from three generations of women // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015. V. 70. P. 1409–1417. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv086>
- Holloway G.P., Holwerda A.M., Miotto P.M. *et al.* Age-associated impairments in mitochondrial ADP sensitivity contribute to redox stress in senescent human skeletal muscle // *Cell Rep.* 2018. V. 22. P. 2837–2848. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.069>
- Hsu J.L., Hsieh Y., Tu C. *et al.* Catalytic properties of human manganese superoxide dismutase // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 17687–17691. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.30.17687>
- Javadov S., Jang S., Rodriguez-Reyes N. *et al.* Mitochondria-targeted antioxidant preserves contractile properties and mitochondrial function of skeletal muscle in aged rats // *Oncotarget.* 2015. V. 6. P. 39469–39481. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5783>
- Johnson J.M., Ferrara P.J., Verkerke A.R.P. *et al.* Targeted overexpression of catalase to mitochondria does not prevent cardioskeletal myopathy in Barth syndrome // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018. V. 121. P. 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.07.001>
- Kelly D.P., Scarpulla R.C. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function // *Genes Dev.* 2004. V. 18. P. 357–368. <https://doi.org/10.1101/gad.1177604>
- Kondo H., Nakagaki I., Sasaki S. *et al.* Mechanism of oxidative stress in skeletal muscle atrophied by immobilization // *Am. J. Physiol.* 1993. V. 265. P. E839–E844. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.265.6.E839>
- Kupr B., Handschin C. Complex coordination of cell plasticity by a PGC-1 α -controlled transcriptional network in skeletal muscle // *Front. Physiol.* 2015. V. 6. P. 325. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00325>
- Lawler J.M., Song W., Demaree S.R. Hindlimb unloading increases oxidative stress and disrupts antioxidant capacity in skeletal muscle // *Free Radic. Biol. Med.* 2003. V. 35. P. 9–16. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00186-2](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00186-2)
- Lawler J.M., Kunst M., Hord J.M. *et al.* EUK-134 ameliorates nNOS μ translocation and skeletal muscle fiber atrophy during short-term mechanical unloading // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014. V. 306. P. R470–R482. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00371.2013>
- Lee H.Y., Choi C.S., Birkenfeld A.L. *et al.* Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance // *Cell Metab.* 2010. V. 12. P. 668–674. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.11.004>
- Lee H.Y., Lee J.S., Alves T. *et al.* Mitochondrial-targeted catalase protects against high-fat diet-induced muscle insulin resistance by decreasing intramuscular lipid accumulation // *Diabetes.* 2017. V. 66. P. 2072–2081. <https://doi.org/10.2337/db16-1334>
- Liu C., Li S., Liu T. *et al.* Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism // *Nature.* 2007. V. 447. P. 477–481. <https://doi.org/10.1038/nature05767>
- Lustgarten M.S., Jang Y.C., Liu Y. *et al.* MnSOD deficiency results in elevated oxidative stress and decreased mitochondrial function but does not lead to muscle atrophy during aging // *Aging Cell.* 2011. V. 10 (3). P. 493–505. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00695.x>
- Margaritelis N.V., Paschalis V., Theodorou A.A. *et al.* Redox basis of exercise physiology // *Redox Biol.* 2020. V. 35. P. 101499. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101499>
- Marques-Aleixo I., Oliveira P.J., Moreira P.I. *et al.* Physical exercise as a possible strategy for brain protection: evidence from mitochondrial-mediated mechanisms // *Prog. Neurobiol.* 2012. V. 99. P. 149–162. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.08.002>
- McClung J.M., Deruisseau K.C., Whidden M.A. *et al.* Overexpression of antioxidant enzymes in diaphragm muscle does not alter contraction-induced fatigue or recovery // *Exp. Physiol.* 2010. V. 95. P. 222–231. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.049650>
- Min K., Smuder A.J., Kwon O.S. *et al.* Mitochondrial-targeted antioxidants protect skeletal muscle against immobilization-induced muscle atrophy // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2011. V. 111. P. 1459–1466. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00591.2011>

- Morgunova G.V., Klebanov A.A.* Age-related AMP-activated protein kinase alterations: from cellular energetics to longevity // *Cell Biochem. Funct.* 2019. V. 37. P. 169–176.
<https://doi.org/10.1002/cbf.3384>
- Petersen K.F., Befroy D., Dufour S. et al.* Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance // *Science*. 2003. V. 300. P. 1140–1142.
<https://doi.org/10.1126/science.1082889>
- Patrick H.L., Holloway G.P.* Revisiting mitochondrial bioenergetics: experimental considerations for biological interpretation // *Function*. 2020. V. 2. P. zqaa044.
<https://doi.org/10.1093/function/zqaa044>
- Powers S.K., Smuder A.J., Judge A.R.* Oxidative stress and disuse muscle atrophy: cause or consequence? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2012. V. 15. P. 240–245.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328352b4c2>
- Rádák Z., Naito H., Kaneko T. et al.* Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle // *Pflug. Arch.* 2002. V. 445. P. 273–278.
<https://doi.org/10.1007/s00424-002-0918-6>
- Rodney G.G., Pal R., Abo-Zahrah R.* Redox regulation of autophagy in skeletal muscle // *Free Radic. Biol. Med.* 2016. V. 98. P. 103–112.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.010>
- Safdar A., Bourgeois J.M., Ogborn D.I. et al.* Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice // *PNAS USA*. 2011. V. 108. P. 4135–4140.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1019581108>
- Shilovsky G.A., Putyatina T.S., Morgunova G.V. et al.* A crosstalk between the biorhythms and gatekeepers of longevity: dual role of glycogen synthase kinase-3 // *Biochemistry*. 2021. V. 86. P. 433–448.
- Shilovsky G.A., Ashapkin V.V.* Transcription factor Nrf2 and mitochondria – friends or foes in the regulation of aging rate // *Biochemistry*. 2022. V. 87. P. 1477–1486.
- Short K.R., Bigelow M.L., Kahl J. et al.* Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans // *PNAS USA*. 2005. V. 102. P. 5618–5623.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0501559102>
- Sohal R.S., Orr W.C.* The redox stress hypothesis of aging // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. V. 52. P. 539–555.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.445>
- Steiner J.L., Murphy E.A., McClellan J.L. et al.* Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2011. V. 111. P. 1066–1071.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00343.2011>
- Stølen T.O., Høydal M.A., Kemi O.J. et al.* Interval training normalizes cardiomyocyte function, diastolic Ca²⁺ control, and SR Ca²⁺ release synchronicity in a mouse model of diabetic cardiomyopathy // *Circ. Res.* 2009. V. 105. P. 527–536.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.199810>
- Talbert E.E., Smuder A.J., Min K. et al.* Immobilization-induced activation of key proteolytic systems in skeletal muscles is prevented by a mitochondria-targeted antioxidant // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2013. V. 115. P. 529–538.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00471.2013>
- Trifunovic A., Larsson N.G.* Mitochondrial dysfunction as a cause of ageing // *J. Intern. Med.* 2008. V. 263. P. 167–178.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01905.x>
- Tryfidou D.V., McClean C., Nikolaidis M.G., Davison G.W.* DNA damage following acute aerobic exercise: a systematic review and meta-analysis // *Sports Med.* 2020. V. 50. P. 103–127.
<https://doi.org/10.1007/s40279-019-01181-y>
- Turrens J.F.* Mitochondrial formation of reactive oxygen species // *J. Physiol.* 2003. V. 552. P. 335–344.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049478>
- Umanskaya A., Santulli G., Xie W. et al.* Genetically enhancing mitochondrial antioxidant activity improves muscle function in aging // *PNAS USA*. 2014. V. 111. P. 15250–15255.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1412754111>
- van Houten B., Hunter S.E., Meyer J.N.* Mitochondrial DNA damage induced autophagy, cell death, and disease // *Front. Biosci.* 2016. V. 21. P. 42–54.
<https://doi.org/10.2741/4375>
- Vysokikh M.Y., Holtze S., Averina O.A. et al.* Mild depolarization of the inner mitochondrial membrane is a crucial component of an anti-aging program // *PNAS USA*. 2020. V. 117. P. 6491–6501.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1916414117>
- Watanabe D., Aibara C., Wada M.* Treatment with EUK-134 improves sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release but not myofibrillar Ca²⁺ sensitivity after fatiguing contraction of rat fast-twitch muscle // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2019. V. 316. P. R543–R551.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00387.2018>
- Wenz T.* Mitochondria and PGC-1 α in aging and age-associated diseases // *J. Aging Res.* 2011. V. 2011. P. 810619.
<https://doi.org/10.4061/2011/810619>
- Williamson J., Davison G.* Targeted antioxidants in exercise-induced mitochondrial oxidative stress: emphasis on DNA damage // *Antioxidants*. 2020. V. 9. P. 1142.
<https://doi.org/10.3390/antiox9111142>
- Zhang R., Wang Y., Ye K. et al.* Independent impacts of aging on mitochondrial DNA quantity and quality in humans // *BMC Genomics*. 2017. V. 18. P. 890.
<https://doi.org/10.1186/s12864-017-4287-0>
- Zhang X., Trevino M.B., Wang M. et al.* Impaired mitochondrial energetics characterize poor early recovery of muscle mass following hind limb unloading in old mice // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018. V. 73. P. 1313–1322.
<https://doi.org/10.1093/gerona/gly051>
- Zorov D.B., Isaev N.K., Plotnikov E.Y. et al.* The mitochondrion as janus bifrons // *Biochemistry*. 2007. V. 72. P. 1115–1126.
<https://doi.org/10.1134/s0006297907100094>

Anti-Aging Medicine: Mitochondrial-Directed Antioxidants and Physical Activity**G. A. Shilovsky*, E. V. Sorokina**, D. N. Akhayev***Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia***e-mail: gregory_sh@list.ru****e-mail: evsorokina77@mail.ru*

Mitochondria are an important source of reactive oxygen species in skeletal muscle. Mitochondrial dysfunction accompanies the development of age-related human diseases. Increased production of reactive oxygen species contributes to muscle atrophy caused, for example, by physical inactivity. Many regulatory pathways involved in mitochondrial biogenesis are targets of anti-aging therapies. Active lifestyle and exercise prevent age-related damage to skeletal muscle mitochondria. Another way to correct the action of reactive oxygen species is the use of antioxidants directly targeted to the mitochondria. Treatment with mitochondria-targeted antioxidants attenuates mitochondrial degeneration, improves age-related skeletal muscle function, and protects muscles from atrophy. This review presents data on the use of mitochondrial-directed antioxidants and exercise to maintain the structural and functional state of mitochondria, and protect muscles from sarcopenia.

Keywords: reactive oxygen species, aging, bioenergetics, physical training, mitochondria, sarcopenia, oxidative stress