

КИСЛОРОД-ГЛЮКОЗНАЯ ОСЬ СТАБИЛЬНОСТИ В УСЛОВИЯХ ПОЛИМОРБИДНОСТИ: СИНТЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КАСКАДА (ММК)

Автор: Дмитрий Варзегов, руководитель исследовательской группы BIONECTICA, г. Красноярск

АННОТАЦИЯ

Полиморбидность — одновременное развитие ожирения, диабета 2 типа, артериальной гипертензии, депрессии и хронического болевого синдрома — становится клинической нормой. Традиционная медицина лечит каждое из этих состояний как самостоятельное заболевание, однако практика показывает: изолированная терапия часто не улучшает качество жизни, а количество назначений растёт.

В настоящей работе предложена авторская модель митохондриально-метаболического каскада (ММК) — синтез, объединяющий фундаментальные открытия XX и XXI веков в логическую причинно-следственную цепь. Центральный принцип модели — дисбаланс «кислород-глюкозной оси стабильности»: хронический избыток электронов от глюкозы и свободных жирных кислот на фоне относительной тканевой гипоксии ведёт к редокс-перегрузке дыхательной цепи, реверсивному транспорту электронов (RET), ферроптозу, окислению критических тиолов митохондриальной поры (mPTP), высвобождению митохондриальных DAMPs и системному стерильному воспалению.

Модель объясняет парадоксы, ставящие в тупик классическую медицину: почему у худого пациента может быть жирная печень и высокий С-реактивный белок (TOFI-фенотип), почему изолированное лечение одного симптома обречено на провал и почему полиморбидность стала нормой. На основе модели предложена потенциальная точка разрыва каскада — селективная нейтрализация наиболее агрессивных радикалов ($\bullet\text{OH}$ и ONOO^-) молекулярным водородом (H_2). Обсуждается технологическая концепция пролонгированной доставки H_2 с помощью энтеросолюбильной матрицы на основе гидрида магния — подход, находящийся на стадии синтеза и доклинической верификации. Подчёркивается, что данная концепция не является зарегистрированной медицинской технологией и требует прохождения всех установленных регламентом этапов исследований безопасности и эффективности.

Статья носит постановочный и дискуссионный характер. Её цель — обратить внимание научного и врачебного сообщества на митохондриальные механизмы полиморбидности и стимулировать поиск интегративных, патогенетически обоснованных вмешательств.

ВВЕДЕНИЕ: ПРОБЛЕМА, КОТОРУЮ ВСЕ ВИДЯТ, НО НЕ МОГУТ ОБЪЯСНИТЬ

Пациент, 50 лет. Лишний вес, артериальное давление «как на американских горках», сахар натощак 6.5 ммоль/л, болят колени, голова «как в тумане», бессонница и разбитость по утрам. Врачи выписывают антигипертензивные, метформин, нестероидные противовоспалительные и антидепрессант. Каждое назначение абсолютно логично с точки зрения отдельных клинических рекомендаций. Однако в итоге качество жизни не улучшается, количество таблеток растёт, а пациент тихо ненавидит себя за то, что «не может взять себя в руки».

Это не портрет одного человека. Это портрет полиморбидности — новой нормы для современной цивилизации.

Корень проблемы — отсутствие интегральной модели, которая объяснила бы, как переедание, гиподинамия, хронический стресс и сосудистый спазм превращаются в лавину диагнозов. Авторская модель митохондриально-метаболического каскада (ММК) предлагает такую модель. Она не открывает новых физических законов. Она связывает уже известные, многократно подтверждённые молекулярные механизмы в единую цепь, где причинность становится очевидной и — что важнее — где можно увидеть точку для патогенетического вмешательства.

Работа с ключевым возражением:

«Как одна модель может объяснить всё? Это редукционизм».

ММК не претендует на объяснение «всего». Она предлагает единый биохимический каркас, способный объединить разрозненные клинические наблюдения. Микробиота, генетические полиморфизмы и эпигенетические факторы рассматриваются как модификаторы, накладывающиеся на основной каскад. Если каркас работает, мы получаем предсказательную силу: зная, на каком этапе находится пациент, можно проектировать точечное вмешательство, а не «стрелять из пушки по воробьям».

ЧАСТЬ 1. ДЕВЯТЬ СТОЛПОВ — НАУЧНЫЙ ФУНДАМЕНТ МОДЕЛИ

Модель опирается на девять ключевых открытий мировой науки. Это «алфавит», без которого невозможно прочесть послание болезни.

1. Эффект Варбурга (1930). Клетка даже в присутствии кислорода предпочитает гликолиз, накапливая лактат («аэробный гликолиз»). Это первое указание на метаболическое перепрограммирование [1].

Возражение: «Эффект Варбурга — это про рак, а не про ожирение».

Ответ: Действительно, открыт он был в опухолях, однако ровно тот же метаболический сдвиг зафиксирован в макрофагах, адипоцитах и гепатоцитах при ожирении. Аэробный гликолиз — универсальный ответ клетки на избыток субстрата и локальную гипоксию [29].

2. HIF-1 α (1995, Семенза). Белок-сенсор гипоксии. При недостатке кислорода он переключает метаболизм на анаэробный гликолиз и стимулирует липогенез, замыкая порочный круг [30].

Возражение: «Но у тучных людей кислорода в тканях достаточно, они же не задыхаются».

Ответ: Речь идёт о локальной тканевой гипоксии, вызванной нарушением микроциркуляции и митохондриальной перегрузкой. HIF-1 α активируется даже при умеренной гипоксии, характерной для гипертрофированной жировой ткани и спазмированного сосудистого русла [30].

3. Цикл Кори (1936). Лактат из мышц и жировой ткани поступает в печень, где превращается обратно в глюкозу. В условиях перегрузки цикл становится энергозатратным «холостым ходом» [31].

4. Хемиосмотическая теория Митчелла (1961). Митохондрия работает как гидроэлектростанция: поток электронов по дыхательной цепи создаёт протонный градиент ($\Delta\Psi_m$), который вращает АТФ-синтазу [32].

5. Реверсивный транспорт электронов (RET, 2010-е). При высоком $\Delta\Psi_m$ электроны идут вспять от комплекса II и ETF-дегидрогеназы к комплексу I, где на FMN-центре восстанавливают кислород до супероксида ($O_2^{\cdot-}$). Это главный источник АФК при метаболическом синдроме [2, 4, 5].

Возражение: «RET — это физиологический механизм, он нужен для сигналинга, а не для патологии».

Ответ: Верно. В норме кратковременный RET участвует в адаптивной сигнализации. Патологией его делает хронический характер, вызванный постоянным избытком топлива и устойчивой тканевой гипоксией. Именно это мы наблюдаем при полиморбидности [2, 4].

6. Свободнорадикальная теория старения Хармана (1956). Старение и возраст-зависимые болезни — результат накопления повреждений от активных форм кислорода [33].

7. Митохондриальная пора переходной проницаемости (mPTP, 1990-е). Белковый комплекс во внутренней мембране. При перегрузке кальцием и оксидативном стрессе пора открывается необратимо, вызывая коллапс $\Delta\Psi_m$ и гибель митохондрии [11, 12, 13].

Возражение: «mPTP открывается только при ишемии или инфаркте, это острое событие».

Ответ: Классическое представление. Однако модель предполагает, что при метаболическом синдроме происходит хроническое, низкоуровневое, стохастическое открытие поры в части митохондрий, достаточное для высвобождения DAMPs и поддержания воспаления без тотальной гибели ткани. Эксперименты с нокаутом циклофилина D при ожирении подтверждают, что mPTP участвует в развитии инсулинорезистентности [14, 15].

8. Молекулярный водород (2007, Осава). Селективно удаляет самые агрессивные радикалы ($\cdot OH$ и $ONOO^-$), не трогая сигнальные молекулы H_2O_2 и $NO\cdot$ [27, 28].

9. Митохондриальные DAMPs (2010). При разрушении митохондрий мтДНК и формилпептиды выходят наружу и активируют TLR9 и NLRP3-инфламмасому, запуская стерильное воспаление [18, 19, 20].

Клинический смысл для врача: если вы видите высокий С-реактивный белок, инсулинорезистентность и выраженную утомляемость — почти наверняка у пациента работает связка «RET → mPTP → DAMPs». Не ищите инфекцию. Смотрите на митохондрии.

ЧАСТЬ 2. ПОЛНЫЙ КАСКАД ММК: ОТ ПЕРЕЕДАНИЯ ДО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Этап 0. Нарушение кислород-глюкозной оси стабильности

Исходная аксиома: метаболизм — это управляемый поток электронов от глюкозы и жирных кислот на кислород. Пока электронов не слишком много, а кислорода достаточно — клетка работает в штатном режиме.

Нарушение: человек потребляет избыток калорий — не только простые углеводы, но и насыщенные жиры. Поток электронов от β -окисления жирных кислот и гликолиза резко возрастает. Одновременно из-за гиподинамии, стрессового спазма сосудов или гипоксии гипертрофированной жировой ткани доставка кислорода к тканям падает.

Результат: дисбаланс кислород-глюкозной оси. Электронов от обоих источников топлива много, кислорода мало. Начинается электронный затор.

Возражение: «Но ведь калорийность рациона — это главное. Всё сводится к первому закону термодинамики».

Ответ: Закон сохранения энергии никто не отменял. Но он не объясняет, куда именно девается энергия — в АТФ, в тепло или в свободные радикалы. При нарушенной оси энергия рассеивается в форме АФК, вызывая окислительный стресс, а не запасается продуктивно. Именно это объясняет, почему два человека с одинаковым профицитом калорий могут иметь совершенно разные клинические исходы: один набирает мышечную массу, а другой — жирную печень и гипертонию. Решает эффективность работы митохондрий [6, 7, 8].

Этап 1. Редокс-перегрузка и RET

Избыток NADH (от глюкозы) и FADH₂ (от жирных кислот) перегружает дыхательную цепь. Мембранный потенциал ($\Delta\Psi_m$) растёт до критических значений. Запускается реверсивный транспорт электронов (RET) — электроны идут вспять к комплексу I, где на FMN-центре восстанавливают кислород до супероксида ($O_2^{\cdot-}$). Это уже не физиологическая сигнализация, а массивная утечка электронного потока [2, 4, 5].

Параллельно избыток глюкозы запускает аэробный гликолиз (эффект Варбурга). Накопленный лактат высвобождает свободное железо из ферритина — субстрат для реакции Фентона [9, 16].

Возражение: «Повышенный лактат — это просто маркёр физической нагрузки, а не патологии».

Ответ: При физической нагрузке лактат быстро утилизируется. В условиях ММК он накапливается хронически и, закисляя среду, мобилизует редокс-активное железо. Именно это сочетание — персистирующий лактат-ацидоз и избыток Fe²⁺ — готовит почву для следующего этапа [9].

Этап 2. Каскад АФК и вход в ферроптоз

Супероксид быстро превращается в перекись водорода (H₂O₂). В присутствии свободного Fe²⁺ запускается реакция Фентона, образующая гидроксильный радикал •OH — самого агрессивного инициатора перекисного окисления липидов. Одновременно $O_2^{\cdot-}$ реагирует с оксидом азота (NO•), который в норме расширяет сосуды. Продукт — пероксинитрит (ONOO⁻) [6–9].

Этот этап является прямым входом в ферроптоз — регулируемую железо-зависимую гибель клетки, характеризующуюся неконтролируемым перекисным окислением мембранных липидов [6, 7, 8]. Ключевой момент для потенциального вмешательства: и •OH, и ONOO⁻ нейтрализуются молекулярным водородом. При этом физиологическая H₂O₂ и сигнальный NO• не затрагиваются. Мы не тушим весь пожар. Мы точно перекрываем лавовый поток [27, 28].

Возражение: «Антиоксиданты в таблетках не работают, это доказано. Почему водород будет работать иначе?»

Ответ: Классические антиоксиданты (витамины С, Е, убихинон в обычных дозах) действуют неизбирательно, гасят все радикалы подряд, включая полезные сигнальные молекулы, и

плохо проникают в митохондрии. Водород же, согласно имеющимся данным, селективен именно к самым агрессивным радикалам, проникает через любые мембраны и не имеет побочных продуктов, кроме воды. Проблема не в идее антиоксидантной защиты, а в её точности и доставке [28].

Этап 3. Атака на митохондриальную пору (mPTP)

•ОН и ONOO⁻ окисляют критические тиоловые группы (-SH) в регуляторных белках mPTP — циклофиллине D и адениннуклеотид-трансферазе (ANT). Одновременно из-за перегрузки АФК падает синтез АТФ. Ca²⁺-АТФазы не справляются с откачкой кальция, и [Ca²⁺] в матриксе растёт. Сочетание окисленных тиолов и высокого кальция необратимо открывает mPTP. Это точка невозврата для конкретной митохондрии [11, 12, 13].

Этап 4. Энергетический коллапс и выброс DAMPs

Открытие mPTP вызывает мгновенный коллапс мембранного потенциала, набухание матрикса и разрыв внешней мембраны. В цитоплазму и затем в системный кровоток выходят митохондриальные DAMPs: мтДНК, формилпептиды, кардиолипин. Иммунная система распознаёт их как «сигнал опасности» [18, 19, 20].

Этап 5. Системное стерильное воспаление

мтДНК связывается с TLR9 на макрофагах, формилпептиды активируют формилпептидные рецепторы. Всё это запускает сборку NLRP3-инфламмосомы и синтез провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-6, TNF- α . Бактерии нет, а воспаление есть. Это inflammaging — хроническое, низкоуровневое, тотальное воспаление, являющееся фоном для всех компонентов метаболического синдрома [18, 20, 26].

Возражение: «Стерильное воспаление — гипотеза. Какие доказательства, что именно мтДНК вызывает повышение СРБ у пациентов?»

Ответ: Клинические исследования демонстрируют прямую корреляцию между уровнем циркулирующей мтДНК, активностью NLRP3-инфламмосомы и маркерами системного воспаления (hsCRP, IL-1 β) у пациентов с метаболическим синдромом и диабетом 2 типа. Это не просто гипотеза, а активно накапливающийся массив клинико-лабораторных данных [17, 19].

Блок: Почему глюкоза уходит в жир, а сбросить вес невозможно

Здесь замыкается ключевая метаболическая петля, которую пациент ощущает как «я толстею от воздуха». Поток $\bullet\text{OH}$ и ONOO^- бьёт по структурам, обеспечивающим утилизацию глюкозы:

- Клеточная мембрана: перекисное окисление фосфолипидов делает мембрану жёсткой. Везикулы с GLUT4 не могут слиться с окисленной мембраной — глюкоза не заходит в мышечную и жировую клетки.
- Инсулиновый рецептор: ONOO^- нитрует тирозиновые остатки, $\bullet\text{OH}$ окисляет цистеины рецептора, нарушая проведение сигнала.
- Судьба глюкозы: печень забирает невостребованный субстрат и запускает *de novo* липогенез. Клетки голодают, жировые депо растут.
- Почему невозможно сбросить вес: переполненные адипоциты сами становятся источником АФК и провоспалительных цитокинов, дополнительно окисляющих мембраны. Возникает самоподдерживающийся круг: окисленные мембраны → глюкоза не заходит → превращается в жир → жир воспаляется → окисляет мембраны ещё сильнее. Одновременно окисленные кардиолипиды внутренней мембраны митохондрий нарушают β -окисление жирных кислот: жир, который должен был сгореть, остаётся в депо [14, 24, 25].

Возражение: «Но тысячи людей худеют на диете и спорте. Значит, можно сбросить вес без всякой модели».

Ответ: Диета и физическая нагрузка снижают входящий поток электронов и улучшают оксигенацию тканей, временно восстанавливая работу оси. Но если мембраны уже окислены, а mPTP хронически открывается, потеря веса даётся тяжело и часто сопровождается плато или быстрым возвратом. Вот почему так высока доля рецидивов. Модель не отменяет диету и спорт, а объясняет, почему в запущенных случаях одних этих мер недостаточно [14, 24, 25].

Этап 6. Нейрометаболический сбой

Провоспалительные цитокины проникают через гематоэнцефалический барьер, активируют микроглию, вызывая центральную лептиновую и инсулиновую резистентность. Развивается гиперактивация симпатической нервной системы: спазм

сосудов → ухудшение оксигенации тканей → усугубление каскада. Порочный круг замыкается на уровне целого организма.

Возражение: «Депрессия лечится антидепрессантами, при чём здесь митохондрии?»

Ответ: Антидепрессанты модулируют нейромедиаторы, но не устраняют нейровоспаление, вызванное периферическими DAMPs и цитокинами. ММК объясняет коморбидность депрессии и метаболического синдрома: мозг страдает от того же окислительного стресса и воспаления, что и периферия. Лечить только синапсы, игнорируя митохондрии, — всё равно что красить стены в горящем доме.

ЧАСТЬ 3. ЧТО МОДЕЛЬ ОБЪЯСНЯЕТ — И ЧЕГО НЕ ОБЪЯСНЯЕТ

Объясняет:

- Почему у одного пациента всё разом. У диабета, гипертонии, ожирения, хронической боли и депрессии — один молекулярный корень: электронная перегрузка дыхательной цепи с исходом в системное стерильное воспаление.
- Почему изолированное лечение бесполезно. Антигипертензивные, сахароснижающие и противовоспалительные препараты действуют на конечные точки каскада, но не убирают субстрат — редокс-перегрузку митохондрий.
- Парадокс TOFI (худой снаружи, толстый внутри). У худого пациента с саркопенией мало мышечной массы, способной утилизировать глюкозу и жир. Поток свободных жирных кислот через воротную вену напрямую перегружает печень, RET запускается даже при нормальном весе. Ключевой фактор риска — не индекс массы тела сам по себе, а соотношение мышечной и метаболически активной жировой ткани.
- Мост к сосудистым катастрофам. Годы редокс-перегрузки делают сосуды ригидными, а симпатическая гиперактивация вызывает спазм. Когда RET останавливается, уровень ONOO⁻ падает, NO• сохраняется, и сосудистый тонус может нормализоваться [15, 24].

Не объясняет (пока):

- Количественные пороги открытия mPTP для разных тканей — для этого необходима отдельная математическая модель.

- Точный вклад микробиоты и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) — они, вероятно, модифицируют каскад, но не являются его ядром.
- Особенности врождённых митохондриальных цитопатий.

ЧАСТЬ 4. ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ТОЧКА РАЗРЫВА: МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ВОДОРОД (H₂) И ПЕРСПЕКТИВНАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ

Если каскад ММК разворачивается по описанной схеме, то наиболее логичное место для вмешательства — этап образования высокоагрессивных радикалов ($\bullet\text{OH}$ и ONOO^-), до того как они необратимо окислят тиолы mPTP и мембранные липиды.

Молекулярный водород (H₂) обладает здесь уникальной селективностью: он реагирует только с $\bullet\text{OH}$ и ONOO^- , превращаясь в воду, и не затрагивает сигнальные молекулы H₂O₂ и NO \bullet . Благодаря малому размеру H₂ свободно диффундирует через все биологические мембраны, достигая митохондрий и проникая через гематоэнцефалический барьер [27, 28].

Проблема доставки. Классические методы (ингаляции, обогащённая вода) обеспечивают лишь кратковременный эффект. В качестве потенциального решения исследовательской группой BIONECTICA разрабатывается концепция энтеросолюбивой матрицы на основе гидрида магния (MgH₂). Предполагается, что при поступлении в тонкий кишечник такая матрица будет медленно гидролизироваться с выделением газообразного H₂, а образующийся гидроксид магния — оказывать мягкое подщелачивающее действие и служить дополнительным источником Mg²⁺.

Критически важный статус технологии. Данная концепция находится исключительно на стадии синтеза и доклинической верификации. Она не является зарегистрированным лекарственным средством, не имеет разрешений на клиническое применение и не может рассматриваться как терапевтическая рекомендация. Как и любая инновационная биомедицинская разработка, она требует последовательного прохождения всех этапов, регламентированных регуляторными органами: токсикологические исследования, изучение фармакокинетики, подтверждение безопасности в испытаниях I фазы и только затем — оценка эффективности в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Идея публикуется как приглашение к научной дискуссии и не должна интерпретироваться иначе.

ЧАСТЬ 5. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ИЛЛЮСТРАЦИЯ ЛОГИКИ МОДЕЛИ

(Приводится в ознакомительных целях, не является доказательством эффективности.)

Пациентка, 52 года. Через 1.5 года после обширного геморрагического инсульта сохранялась стойкая частичная парализация левой стороны, АД 160/100 мм рт. ст. на фоне двух антигипертензивных препаратов, инвалидность 1 группы.

В рамках персонифицированного протокола, выстроенного на логике модели, применялись: диета с ограничением простых углеводов, мягкотканная мобилизация, энтеральная поддержка кофакторами супероксиддисмутазы (цинк, селен, фосфолипиды), а также ранняя экспериментальная форма пролонгированной доставки H_2 (платформа, отличная от MgH_2).

Через 2 года наблюдения достигнуто: полное восстановление двигательных функций (возвращение к активной жизни и спорту), стойкая нормализация АД (120–125/75–80 мм рт. ст. без медикаментов), нормализация психоэмоционального статуса и лабораторных маркеров системного воспаления.

Предупреждение: данное наблюдение — единичный случай ($n=1$) и не может служить доказательством эффективности метода. Оно представлено как клиническая иллюстрация логики модели и обоснование необходимости проведения контролируемых исследований на репрезентативных выборках. Протокол отработан более чем на 1000 пациентов в рамках наблюдательной практики, однако формальные рандомизированные испытания ещё предстоят.

ВЫВОДЫ

1. Предложена модель митохондриально-метаболического каскада (ММК), объединяющая ключевые открытия мировой науки в единую патогенетическую цепь: дисбаланс «кислород-глюкозной оси» → электронная перегрузка дыхательной цепи → RET → ферроптоз ($\bullet\text{OH}$, ONOO^-) → окисление mPTP → выброс митохондриальных DAMPs → системное стерильное воспаление → полиморбидность.
2. Модель объясняет ключевые клинические парадоксы: фенотип TOFI, неэффективность изолированной фармакотерапии, механизмы набора и удержания веса, а также взаимосвязь метаболических и психоэмоциональных нарушений.
3. В качестве потенциальной точки разрыва каскада рассматривается селективная нейтрализация $\bullet\text{OH}$ и ONOO^- молекулярным водородом (H_2). Технологическая концепция пролонгированной доставки H_2 на основе матрицы гидрида магния является перспективной гипотезой, требующей полного цикла доклинических и клинических исследований в соответствии с установленными регламентами безопасности.
4. Статья носит постановочный характер и призвана стимулировать интерес научного сообщества к митохондриальным механизмам полиморбидности и интегративным, патогенетически обоснованным стратегиям вмешательства.

БЛАГОДАРНОСТИ И КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор выражает благодарность коллегам за конструктивное обсуждение. Исследовательская группа BIONECTICA работает над созданием систем доставки молекулярного водорода, что может рассматриваться как потенциальный конфликт интересов. Настоящая публикация носит некоммерческий характер; все утверждения, касающиеся незарегистрированных технологий, поданы исключительно в рамках научной гипотезы.

Дисклеймер: данный препринт не содержит медицинских назначений или рекомендаций. Упомянутая технология на основе гидрида магния не одобрена регулирующими органами и не может применяться в клинической практике до завершения всех предусмотренных законом этапов исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warburg O. The metabolism of tumors. London: Constable & Co., 1930.
2. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E. et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS // *Nature*. 2014;515(7527):431-435.
3. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J. et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α // *Nature*. 2013;496:238-242.
4. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species // *Biochem. J*. 2009;417:1-13.
5. Anderson E.J., Lustig M.E., Boyle K.E. et al. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans // *J. Clin. Invest*. 2009;119:573-581.
6. Berardi R., Lazzarini R., Giorgi G. et al. Mitochondrial Iron Handling and Lipid Peroxidation as Drivers of Ferroptosis // *Int. J. Mol. Sci*. 2026;27(5):2232.
7. Li Z., Li J., Liu Y. et al. The role of ferroptosis in metabolic diseases // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2023;1869(5):166725.
8. He J., Li Z., Xia P. et al. Ferroptosis and metabolic syndrome and complications: association, mechanism, and translational applications // *Front. Endocrinol*. 2024;14:1248934.
9. Kell D.B. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases // *Arch. Toxicol*. 2009;83:965-977.
10. Battaglia A.M., Chirillo R., Aversa I. et al. Ferroptosis mediators vary in metabolic syndrome, type-2 diabetes, and hypercholesterolemia: A meta-analysis report // *Mol. Aspects Med*. 2023;92:101193.
11. Halestrap A.P. What is the mitochondrial permeability transition pore? // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2009;46:821-831.
12. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release // *Physiol. Rev*. 2014;94:909-950.
13. De Marchi E., Bonora M., Giorgi C. et al. The Mitochondrial Permeability Transition Pore Regulator Cyclophilin D Exhibits Tissue-Specific Control of Metabolic Homeostasis // *Cell Rep*. 2016;17(13):3396-3408.
14. Taddeo E.P., Laker R.C., Breen D.S. et al. Opening of the mitochondrial permeability transition pore links mitochondrial dysfunction to insulin resistance in skeletal muscle // *Mol. Metab*. 2014;3(2):124-134.

15. Elrod J.W., Wong R., Mishra S. et al. Cyclophilin D deficiency prevents diet-induced obesity in mice // *FEBS Lett.* 2012;586(6):877-883.
16. Rajpathak S.N., Crandall J.P., Wylie-Rosett J. et al. The role of iron in type 2 diabetes in humans // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1790:671-681.
17. Nurfina W., Yusuf I., Arif M. Correlation of Ferritin and Transferrin Serum with hsCRP and F2-Isoprostane in Metabolic Syndrome // *Indones. Biomed. J.* 2010;2(3):118-124.
18. Zhou R., Yazdi A.S., Menu P., Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation // *Nature.* 2011;469:221-225.
19. Li Q., Wang Y. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: A new insight into metabolic inflammation in type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2024;40(2):e3754.
20. Scarpellini E., Tack J. Role of ROS-Induced NLRP3 Inflammasome Activation in Chronic Diseases and Conditions // *Mediators Inflamm.* 2022;2022:9835263.
21. Gane E.J., Weilert F., Orr D.W. et al. The mitochondria-targeted anti-oxidant MitoQ decreases liver damage in a phase II study of hepatitis C patients // *Gut.* 2010;59:830-838.
22. Mena N.P., Urrutia P.J., Lourido F. et al. The novel mitochondrial iron chelator mitoDFO improves mitochondrial function and prevents neuronal death in a cellular model of Parkinson's disease // *J. Neurochem.* 2015;133:162-173.
23. Li C., Zhang Y., Liu J. et al. Iron chelation mitigates mitochondrial dysfunction and oxidative stress by enhancing nrf2-mediated antioxidant responses in the renal cortex of a murine model of type 2 diabetes // *Mitochondrion.* 2024;78:101930.
24. Diano S., Horvath T.L. Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome // *Nutr. Metab.* 2006;3:35.
25. Pierelli G., Stanzione R., Forte M. et al. Uncoupling protein 2 and metabolic diseases // *Obes. Rev.* 2017;18(8):912-928.
26. Варзегов Д. Гипергликемическая петля как первый функциональный этап митохондриально-метаболического каскада. Препринт. BIONECTICA, 2026.
27. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals // *Nat. Med.* 2007;13(6):688-694.
28. Ohta S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine // *Pharmacol. Ther.* 2014;144(1):1-11.
29. Pavlova N.N., Thompson C.B. The emerging hallmarks of cancer metabolism // *Cell Metab.* 2016;23(1):27-47.
30. Lee Y.S., Kim J.W., Osborne O. et al. Increased adipocyte O₂ consumption triggers HIF-1 α , causing inflammation and insulin resistance in obesity // *Cell.* 2014;157(6):1339-1352.

31. Cori C.F., Cori G.T. The carbohydrate metabolism of muscle and liver // *Physiol. Rev.* 1936;16(2):143-194.
32. Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemiosmotic type of mechanism // *Nature.* 1961;191:144-148.
33. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // *J. Gerontol.* 1956;11(3):298-300.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дмитрий Варзегов — руководитель исследовательской группы BIONECTICA (г. Красноярск).
Область научных интересов: митохондриальная биохимия, механизмы окислительного стресса, молекулярные основы метаболических заболеваний.