

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ПУЛДИС энергет Р и ПУЛДИС герпофф К НА ЭНЕРГЕТИКУ И ИХ РОЛЬ В ПРОФИЛАКТИКЕ СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Касумов Э.А., Касумов Р.Э., Касумова И.В.

Научно-производственный центр «КОРВЕТ»

г. Домодедово, РФ; e-mail: kasumov_eldar@mail.ru

Поступила в редакцию: 05.07.2020

Аннотация. Несмотря на усилия ученых проблемы преждевременного старения, а также болезней таких, как рак, диабет, опоясывающий герпес, остеопороз и других до сих пор остаются нерешенными. Соединения гуанидина оказывают сильное действие на эти процессы. Согласно, нами разработанному механо-хемиосмотическому механизму, трансформация энергии как при синтезе, так и при гидролизе АТФ происходит при прямом участии аминокислотных остатков аргинина (физиологического соединения гуанидина) и лизина. Кроме того, аргинин и лизин участвуют во многих процессах в метаболизме клетки. Поскольку аргинин в организме синтезируется до 28-30 лет, мы считаем, что старение начинается с уменьшением синтеза аргинина. После этого возраста необходимо поддерживать содержание аргинина в организме принимая его экзогенно, а содержание лизина - незаменимой аминокислоты, должно пополняться постоянно. С этой целью нами разработаны и зарегистрированы биологически активные добавки - препараты ПУЛДИС энергет Р и ПУЛДИС герпофф К, содержащие L-аргинин и L-лизин, соответственно. В связи с этим предлагаем рецепт здорового долголетия.

Ключевые слова: механо-хемиосмотический механизм, старение, болезнь, лизин, аргинин.

В современной медицине преждевременное старение, а также болезни, такие как рак, диабет, опоясывающий герпес, остеопороз и другие являются актуальными и неразрешенными проблемами. Многие ученые не сомневаются в том, что в основе этих и других болезней лежит нарушение энергетического статуса организма. Организм получает основную энергию в виде АТФ (около 50 кг в сутки), в основном, от окислительного фосфорилирования в митохондриях, а небольшую часть от гликолиза. В раковых клетках основная энергия получается от гликолиза с последующим образованием молочной кислоты (эффект Варбурга). В клетках быстро растущей злокачественной опухоли уровень гликолиза почти в 200 раз выше, чем в нормальных тканях. При этом гликолиз остаётся предпочтительным даже в условиях избыточного кислорода [1]. До сих пор остается неизвестным механизм эффекта Варбурга, где подавляется функция митохондрий (митохондрии находятся в набухшем состоянии), что приводит к деполяризации внутренней мембраны и открытию пор высокой проницаемости [2].

При сравнительном электронно-микроскопическом исследовании ультраструктуры митохондрий в скелетных мышцах 3- и 24-месячных крыс Wistar и OXYS были выявлены возрастные изменения как общей организации митохондриального ретикулума, так и ультраструктуры митохондрий. Наиболее выраженные ультраструктурные изменения были обнаружены у крыс OXYS, страдающих от постоянного окислительного стресса. Существенные изменения ультраструктуры митохондрий были обнаружены уже в возрасте 3 месяцев. Было обнаружено появление мегамитохондрий с уменьшением крист, что привело к образованию областей без крист внутри митохондрий. У 24-месячных крыс OXYS митохондриальный ретикулум был полностью разрушен. Митохондриальный антиоксидант SkQ1 (положительно заряженный 10-(6'-Plastoquinonyl) decyltriphenylphosphonium) предотвращал развитие возрастных деструктивных изменений у крыс Wistar и OXYS [3]. Предполагается, что причиной возникновения рака и старения является избыточное количество активной формы кислорода (АФК), которое образовывается, по нашему мнению, в митохондриях с набухшим внутрикристным пространством. В соответствии с этим, образование АФК было экспериментально продемонстрировано при гипоксии [4], в то время как эпизодическая гипоксия обеспечивает защиту от клеточного стресса и апоптоза, снижая АФК [5]. Гипоксия имеет двойственную природу, в зависимости от ее степени, продолжительности и времени. Аналогичное явление наблюдается, также при длительной гипоксии.

Хорошо известно, что в органах, нуждающихся в большом количестве АТФ, митохондрии правильно расположены вокруг миофибрилл и кристы в них расположены как «монетный столбик». При гипоксии на 5-7-е сутки после перевязки коронарной артерии в мышечных волокнах миокарда обнаруживается большое число митохондрий, с плотно упакованными кристами и с цитохром С-оксидазной активностью. Обводненные же митохондрии в результате гипоксии лишаются такой активности, но в них образуются мелкие митохондрии, с плотно упакованными кристами, обладающие цитохром С-оксидазной активностью [6]. Митохондрии растений приобретают параллельную упаковку крист при гипоксии до 4 суток [7]. Изолированные митохондрии сохраняют способность к циклическому набуханию-сокращению и в присутствии субстрата окисления мембраны крист митохондрий находятся в тесно сближенном состоянии. Более того, при исчерпании кислорода из среды инкубации, т.е. при наступлении гипоксии в среде инкубации изолированные митохондрии сами сокращаются [8]. По мнению Высоких и др. [9] образование АФК находится в тесной связи со слабой деполяризацией внутренней митохондриальной мембраны, что является важнейшим компонентом антивозрастной программы.

Подобно слабой деполяризации, SkQ1 снижает уровень АФК, особенно в митохондриях [9]. В то же время, авторы отмечают, что, к сожалению, детали молекулярного механизма образования АФК остаются непонятными и считают, что участок образования АФК находится в Комплексе I. Однако, как известно [10], и как мы утверждаем, образование АФК в митохондриях должно происходить в участках переносчиков ЭТЦ вплоть до, включая цитохром bc_1 комплекса, согласно механо-хемиосмотическому механизму сопряжения [11], где электрон переходит от [2Fe-2S] кластера одного димера на гем c_1 другого димера цитохром bc_1 комплекса, расположенного на противоположной стороне мембраны крист при сокращении митохондрий. К тому же слабая деполяризация является одной из компонентов механо-хемиосмотического механизма сопряжения синтеза АТФ, переноса электронов и низкоамплитудного набухания-сокращения митохондрий, где последнее выполняет регуляторную функцию переноса электронов, следовательно, образования АФК [12]. Таким образом, эти процессы находятся под контролем митохондрий, где основную роль играет структура и, следовательно, функция митохондрий. Однако, из-за отсутствия фундаментальных знаний механизма синтеза АТФ в митохондриях и его связи со структурными изменениями митохондрий в настоящее время невозможно решить проблемы ни многих болезней, ни старения. В итоге, поиск лекарств в этих областях носит случайный характер и не опирается на научные знания, которые, к сожалению, отчасти и отсутствуют. Например, случайно установлено, что метформин (N, N-диметилимиддикарбоимид диамида – класс бигуанидов), один из самых известных препаратов от инсулиннезависимого диабета, значительно, едва ли не в половину, уменьшает вероятность заболеть раком [13]. Было известно, что антидиабетическое действие метформина связано с митохондриями, но о его антиоксидантных свойствах никто не догадывался [14]. Предполагается, что препарат действует не совсем аналогично другим антиоксидантам. Вместо того чтобы ловить и нейтрализовать кислородные радикалы, он предотвращает их продукцию, восстанавливая функцию поврежденных митохондрий. В то же время остается неясным механизм действия метформина и других препаратов на митохондрии, что показывает важную роль фундаментальных исследований в разработке лекарственных препаратов, которые помогут организму справиться с онкологическими заболеваниями и замедлить старение организма [15]. В митохондриях сердца человека метформин ингибировал открытие пор высокой проницаемости, которое в противном случае приводит к энергетической недостаточности митохондрий и гибели клеток [16].

Наши исследования влияния гуанидина на митохондрии [17] показали, что в отличие от бигуанидина и алкилгуанидинов, требуются большие концентрации гуанидина, но характер действия остается таким же. Как показано на рисунке 1, гуанидин ингибирует дыхание как в состоянии 3, так и в состоянии 4, при этом с увеличением концентрации гуанидина увеличивалось ингибирование дыхания. В то же время, ингибирование дыхания в состоянии 3 было больше, что указывает на отсутствие фосфорилирования в этих условиях. В ответ на добавление АДФ к митохондриям в присутствии сукцината подавляется также сокращение митохондрий (рис. 2), которое является одной из характеристик сопряжения циклического низкоамплитудного набухания-сокращения митохондрий и окислительного фосфорилирования. Согласно нами разработанному механо-хемиосмотическому механизму [11] сопряженными являются: перенос электронов по ЭТЦ, перенос протонов, передвижение катионов, низкоамплитудное набухание - сокращение и синтез АТФ. При этом функционирование АТФ-синтазы идет параллельно с циклическим набуханием-сокращением митохондрий, циклическим изменением рН, как матрикса (от щелочных рН до рН 7 и обратно), так и межмембранного пространства (от кислых рН до рН 7 и обратно). В регулировании рН может играть активную роль, в том числе карбоангидраза.

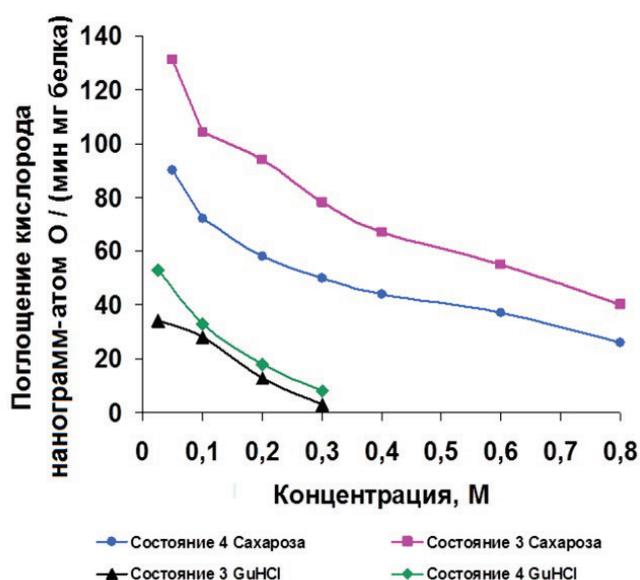


Рисунок 1. Сравнение действия разных концентраций сахарозы и гуанидина на состояние 3 и 4 дыхания митохондрий [17]

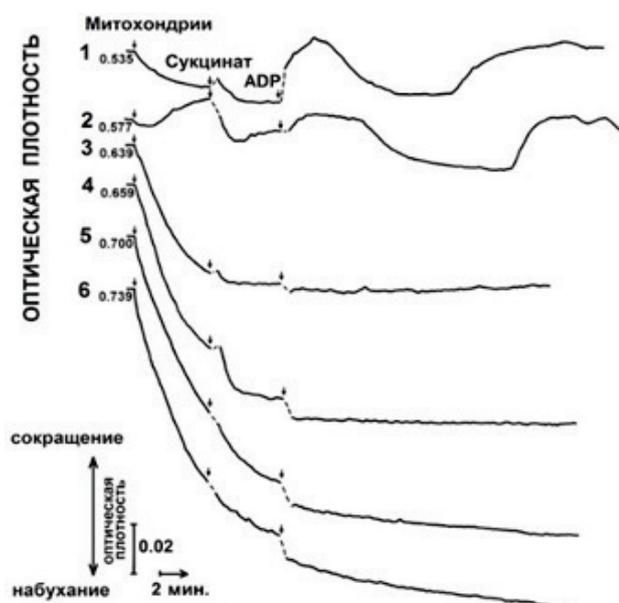


Рисунок 2. Кинетические кривые изменения объемов митохондрий в контроле 1) 0,4М сахароза; 2) 0,35М сахароза и 0,025М GuHCl; 3) 0,025 М GuHCl; 4) 0,1 М GuHCl; 5) 0,2 М GuHCl; 6) 0,3 М GuHCl [17]

Механо-хемиосмотический механизм позволяет также раскрыть новый механизм трансформации энергии как при синтезе, так и при гидролизе АТФ [18]. При нейтрализации протонов выделяется энергия [19], которая, по нашему мнению, расходуется для функционирования АТФ-синтетазы и для синтеза АТФ. Таким образом, в процессе синтеза АТФ энергия нейтрализации ионов используется для электростатических взаимодействий и запасается в виде протона и иона фосфата в молекуле АТФ, и наоборот, во время гидролиза АТФ образуются протон, ион фосфата и АДФ. Эти протоны изменяют рН к нейтральной величине (опять энергия получается за счет нейтрализации зарядов), вследствие чего происходит фосфатизация положительно заряженных аминокислотных остатков (лизинов и аргининов), где за счет электростатического взаимодействия одноименных зарядов в электрическом поле выполняется работа (основным условием является наличие двух скрученных нитей с большим количеством лизина или аргинина), например, вращение γ -субъединицы по противочасовой стрелке, скручивание b_2 субъединиц, сокращение мышечного волокна [20], движение цитоплазмы с участием актиновых филаментов [21] и др. (схематически показано на рис. 3). В результате дефосфатизации под действием ионов кальция γ -субъединица вращается обратно по часовой стрелке, тогда как b_2 субъединицы раскручиваются и отдаляют $\alpha_3\beta_3$ -гексамер от мембраны. Увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме и его взаимодействие с микрофиламентными структурами цитоскелета могут объяснить замедление и остановку движения цитоплазмы [21, 22], что указывает на идентичный механизм вышеуказанных процессов.

Схематически сокращение двух скрученных нитей показано на рисунке 3. При рН 7,0 остатки аргининов и лизинов протонируются и несут положительный заряд. Присоединение к ним ионов фосфата приводит к отрицательному заряду двух скрученных альфа спиральных нитей, где нити сокращаются, отталкиваясь друг от друга. Добавление к ним ионов кальция и изменение рН в щелочную область, приводит к дефосфатизации остатков аргининов и лизинов, следовательно, к раскручиванию альфа спиральных нитей. По нашему мнению, такой же механизм имеет место при трансформации энергии при мышечном сокращении при гидролизе АТФ, который является источником ионов водорода. Механизм действия ионов гуанидина может заключаться в том, что ионы гуанидина закачиваются через c -кольцо АТФ-синтетазы в межмембранное пространство вместо ионов кальция. В межмембранном пространстве гуанидин протонируется и связывается с фосфолипидами, в результате уменьшается мембранный потенциал и увеличивается лаг фаза реполяризации. В матриксе протонированный гуанидин связывается вместо ионов кальция с γ - и b_2 -субъединицами (F_1) АТФ синтетазы [23], где не происходит вращения γ -субъединицы и скручивание b_2 -субъединиц под влиянием ионов фосфата. АТФ синтезируется в нормальных условиях при обратном вращении γ -субъединицы и раскручивании b_2 -субъединиц дефосфатизацией под влиянием ионов кальция, которые перекачиваются из межмембранного пространства при его набухании. В присутствии ионов гуанидина добавление АДФ должно вызывать деполяризацию, но синтез АТФ не происходит из-за отсутствия энергизованно-скрученного состояния митохондрий. Мы считаем, что алкилгуанидины [23, 24], в отличие от гуанидина, взаимодействуют в протонированной форме с внутренней мембраной и нарушают передвижение ионов. В связи с тем, что соединения гуанидина подавляют фосфорилирующую активность митохондрий, митохондрии в раковых клетках находятся в набухом состоянии и менее активны [2], то можно предположить, что гуанидины могут проникать в «кислые» раковые клетки и восстанавливать функцию митохондрий с последующим апоптозом, тем самым восстанавливая контроль митохондрий над гликолизом, главным поставщиком энергии в раковых клетках. В то же время, физиологически

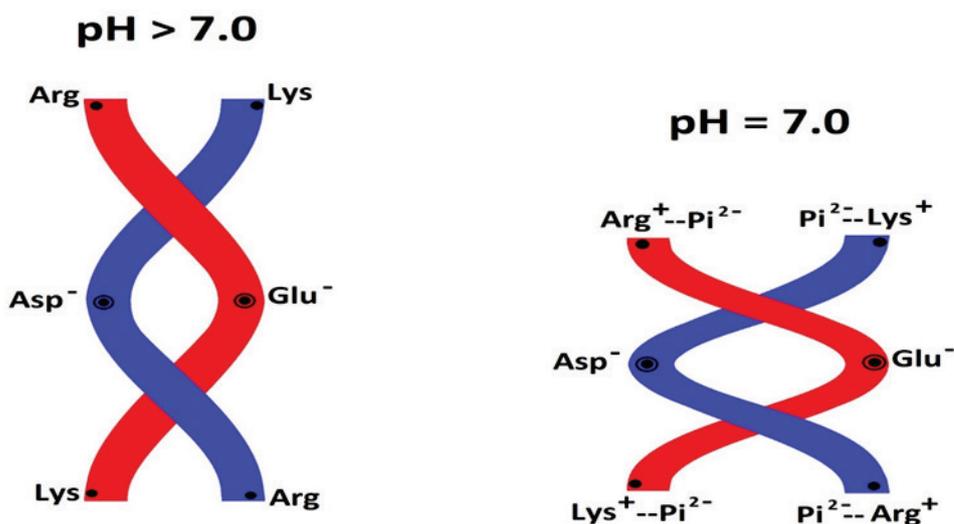


Рисунок 3. Схематическое изображение сокращения и удлинения двух скрученных нитей в зависимости от pH

активные соединения гуанидина (например, аргинин) могли бы восстановить функцию митохондрий в раковых клетках, не оказывая негативного влияния на здоровые клетки. L-аргинин играет очень важную роль в многочисленных физиологических процессах [25]. Аргинин является стимулятором гормона роста и после 28 лет у людей синтез аргинина резко уменьшается. При дефиците аргинина в организме снижается синтез АТФ в митохондриях, а потеря энергии компенсируется с помощью гликолиза, сопровождавшегося появлением диабета 2 типа. В таких условиях внутриклеточное пространство митохондрий находится в набухшем состоянии, где такая структура способствует образованию активной формы кислорода (АФК) в цитохром *bc₁* комплексах в больших количествах. Излишки АФК вызывают мутации ДНК, что приводит к возникновению рака. Кроме того, фактор 2 теломера содержит аргинин [26], метилирование которого регулирует длину и стабильность теломера, значит, дефицит аргинина будет влиять, также, на длину теломера. Таким образом, одной из основных причин старения является снижение синтеза эндогенного аргинина, в результате чего, возникает дефицит аргинина, что приводит к нарушению многих физиологических процессов. Дефицит же лизина, незаменимой аминокислоты, создает гораздо больше проблем из-за не регулярного поступления его в организм, особенно взрослым людям.

Для решения проблемы поиска препаратов против онкологических болезней, старения и некоторых других мы предлагаем иной подход, в отличие от тех, имеющих в арсенале исследователей. Согласно механо-хемиосмотическому механизму [11] (анимация: [youtube.com/watch?v=CeZxSyeDBwk](https://www.youtube.com/watch?v=CeZxSyeDBwk)) в функционировании АТФ синтетазы играют важную роль остатки аргинина и лизина, которые содержатся, также в больших количествах в гистоновых белках, мышечном актине, участвуя в трансформации энергии. Нами разработаны и зарегистрированы препараты ПУЛДИС энергет Р и ПУЛДИС герпофф К, содержащие L-аргинин и L-лизин, соответственно.

Биологически активная добавка к пище «ПУЛДИС энергет Р» (PULDIS energet R).

Свидетельство о государственной регистрации: RU.77.99.88.003.R.000321.02.20 от 10.02.2020

В состав биологически активной добавки к пище «ПУЛДИС энергет Р» входит L-аргинин - условно незаменимая алифатическая основная (щелочная) аминокислота, синтезируемая в организме человека до 28 – 30 лет. «ПУЛДИС энергет Р» предназначен для восполнения дефицита аминокислоты L-аргинина, выполняющего в организме множество функций [27].

L-аргинин, участвует в трансформации энергии в организме; в синтезе АТФ в митохондриях и гидролизе АТФ в мышцах; как аргинин фосфат в качестве макроэргического соединения; улучшает доставку креатина в мышцы; входит в состав ферментов, гормонов, пептидов и основных белков (гистонов и протаминов), образуя ионные связи с фосфатными группами ДНК обуславливает образование нуклеопротеидов (комплексов гистон-ДНК хроматина и протамин-ДНК гетерохроматина сперматозоидов). L-аргинин – единственный в организме источник окиси азота (NO), образующийся с помощью фермента NO-синтазы [28]. Это соединение участвует во всех обменных процессах организма. Без окиси азота невозможно нормальное функционирование нервной и иммунной систем.

Окись азота поступает в кровь, которая разносит её по всему организму. Вместе с окисью азота кровь распределяет по организму кислород и элементы железа. Основное количество окиси азота поступает в головной мозг и в нервные окончания. Там это соединение отвечает за передачу нервных импульсов, регулирование мыслительной деятельности. Окись азота расслабляет сердечную мышцу, мышечные ткани и мышцы других внутренних органов. Окись азота помогает очищать сосуды от свободных радикалов, образующихся в них при окислении холестерина. В результате сосуды становятся более эластичными и проницаемыми, кровь по таким сосудам течёт свободно. Такая кровь более насыщена кислородом, который, так необходим для нормальной работы сердца. Известно, что все процессы, происходящие в организме взаимосвязаны, так, например, за

процессы полового развития и полового влечения отвечает гормон, вырабатываемый гипофизом - адренокортикотропный. Этот гормон стимулирует кору надпочечников, а она уже вырабатывает половые гормоны. Если организм получает недостаточное количество аргинина, участвующего в образовании гормонов, гипофиз отвечает на это уменьшением количества гормонов, выделяемых в кровь. Следствием такого снижения могут быть замедление роста у детей, снижение полового влечения у взрослых, замедление развития вторичных половых признаков у подростков (рост грудных желез, характерный тембр голоса, волосы на лице). Следствием отказа гипофиза стимулировать определённые отделы коры надпочечников, вырабатывающих тестостерон, может оказаться импотенция. Употребление L-аргинина способно стимулировать работу гипофиза и коры надпочечников, вызывать прилив крови к наружным половым органам, восстанавливая утраченные половые функции. Ослабление иммунитета – проблема не только ВИЧ инфицированных людей. Угнетение иммунной системы – причина очень многих заболеваний: аллергические реакции и склонность к частым простудам, нарушение обмена веществ, грибковые заболевания, туберкулёз, пневмония, рак. Наш организм ежедневно подвергается факторам, ослабляющим иммунитет. Это радио- и ультра- излучения, плохое качество питьевой воды, частый приём антибиотиков, неправильное питание, одежда из синтетических тканей, синтетические моющие средства. В общих чертах работу иммунной системы можно обрисовать так – как только чужеродный вирус попадает к нам в организм, на борьбу с ним устремляются особые клетки, призванные обезвредить чужака. Клеток этих – множество. И на каждый их вид возлагается определённая задача. Среди них Т-клетки, которые определяют вид чужеродного вируса. Т-клетка определяет вирус и даёт команду «киллеру» - обезвредить врага. Киллером называют НК-клетки (натуральный киллер). При ослаблении иммунитета угнетается деятельность Т и НК клеток. Употребление «ПУЛДИС энергет Р» способно активировать иммунную систему, повышая уровень НК- клеток, и Т-клеток в крови.

К сожалению, травмы - постоянный спутник человека в его жизни. Травмированному, повреждённому организму необходимо поступление новых белков в больших количествах, чем здоровому. L-аргинин способствует строительству новых тканей, ускоряя заживление. Например, при ожогах, организму требуется непомерно большое количество энергии, которую он направляет на восстановление повреждённых тканей. Энергию организм потребляет, разлагая в т.ч. белки. В повреждённом организме начинает быстро расходоваться аргинин – окисляться, образуя окись азота, которая так необходима для восстановления повреждённых тканей. При недостаточном количестве аргинина в организме (был потрачен на строительство новых белков и на создание окиси азота) – начинается самоотравление, т.к. организм не может активно выводить мочевину (нарушается работа цикла орнитин — цитруллин — аргинин).

Биологически активная добавка к пище «ПУЛДИС герпофф К» (PULDIS herpoff K).

Свидетельство о государственной регистрации: RU.77.99.88.003 R.000322.02.20 от 10.02.

В состав биологически-активной добавки к пище «ПУЛДИС герпофф К» входит L-лизин - незаменимая аминокислота, которая не может быть синтезирована организмом и поступает в организм только с пищей и добавками. «ПУЛДИС герпофф К» предназначен для восполнения дефицита аминокислоты, входящей в состав белков, ферментов, гормонов и играющей, прежде всего, важную роль в обеспечении организма энергией, как при синтезе АТФ в АТФ синтазе, так и гидролизе АТФ при трансформации энергии.

L-лизин поддерживает нормальную работу органов и является строительным материалом для белков, из которого состоят ткани и клетки нашего тела. При малом количестве лизина весь белковый обмен расстраивается. Из L-лизина возводятся белки мышц и коллагена — составляющая соединительной ткани. От него зависят прочность и гибкость связок и сухожилий, а еще и костей, потому что он содействует усвоению кальция и его внедрению в костную ткань. Он ускоряет регенерацию костной ткани после травм и операций; предотвращает остеопороз, нарушение жирового обмена и возникновение атеросклероза; предохраняет организм от инфаркта и инсульта. Известно, стресс является одной из основных причин рецидивов герпеса разной локализации. Повышение уровня стероидных гормонов во время стресса приводит к резкому расходованию и истощению запасов аминокислот в организме, из которых строятся защитные антитела и другие важные клетки иммунной системы. Снижение уровня защитных клеток приводит к очередному, сильному рецидиву.

Механизм противогерпетического действия: Размножение вируса герпеса происходит на поверхности кожи, куда он и перемещается из нервного ганглия. Для сборки новых частиц вирусом используются части клетки. Основными строительными блоками для построения нового вируса служит аминокислота L-аргинин. L-лизин, по химической структуре и свойствам очень похож на аргинин, лизин в избыточных количествах накапливается в клетке. Вирус герпеса "ошибается" и начинает строить новые вирусы не из аргинина, а из лизина. Естественно, "новорожденные" вирусы, построенные из L-лизина тут же гибнут, размножение вируса прекращается [29-30]. Ключевой фермент в разрушении вируса - L-лизин -альфа - оксидаза. При стрессах запасы L-лизина в клетках быстро истощаются, и вирус герпеса активизируется, что приводит к рецидиву высыпания герпеса. Следует иметь в виду, что вирус герпеса увеличивает риск депрессии [31] и является причиной развития болезни Альцгеймера [32]. При своевременном приеме увеличенной дозы «ПУЛДИС герпофф К» рецидив герпеса быстро купируется. Таким образом, «ПУЛДИС герпофф К» предотвращая рецидивы герпеса, оказывает антидепрессант-подобное действие, противостоящее стрессу - основной причине рецидивов герпеса.

«ПУЛДИС герпофф К» – одно из лучших средств в борьбе с вирусом герпеса (и множества иных инфекционных болезней), которое является при этом действенным, натуральным и безвредным.

Следует отметить, что, «ПУЛДИС энергет Р» и «ПУЛДИС герпофф К» совместно восстанавливают иммунную систему и оказывают защитное действие в профилактике вирусных заболеваний, в т.ч. COVID-19. Поскольку у тяжелых пациентов с COVID-19 наблюдается эндотелиальная дисфункция и ограниченное количество NO, особенно у людей с диабетом, сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Эндотелиальная дисфункция вызывает усиление окислительного стресса и системного воспаления, деградацию и выделение гликокаликса наряду с прокоагулянтным и антифибринолитическим состоянием. В таком случае, «ПУЛДИС энергет Р» может использоваться в профилактике и лечении COVID-19, также в качестве донатора NO, как включение L-аргинина в стандартную терапию больных с ишемическим инсультом, что оказывает положительное влияние на течение заболевания, ускоряет восстановление двигательных функций, способствует снижению спастического мышечного тонуса.

В то время как, данная статья готовилась к печати, была опубликована статья, где с помощью современной наноскопии сверхвысокого разрешения со стимулированным излучением живых клеток, показано, что стыки соседних крист находясь в динамике циклически непрерывно соединяются и отделяются друг от друга обратимо и сбалансированным образом в человеческих клетках. При этом, данные процессы сопровождались колебаниями мембранного потенциала в разных кристах с течением времени [33]. Замечательно, что эти экспериментальные данные полностью доказывают циклические миллисекундные набухания-сокращения внутрикристного пространства митохондрий, что является важным положением механо-хемиосмотического механизма сопряжения переноса электронов, набухания-сокращения митохондрий и синтеза АТФ.

Заключение.

Протонирование и фосфатизация остатков лизинов и аргининов в двух скрученных нитях за счет электростатического взаимодействия одноименных зарядов в электрическом поле при нейтральной величине pH приводит к выполнению работы. L-аргинин и L-лизин играют главную роль в противодействии старению и болезням, связанных со старением, а L-лизин, в том числе против остеопороза и герпеса.

Мы предлагаем научно обоснованный способ для здорового долголетия:

- выпивать суточную норму чистой воды (30 г на 1 кг веса);
- регулярно заниматься физическим трудом, делать физические упражнения;
- питаться разнообразно, регулярно, но умеренно (в зависимости от затраченной энергии);
- избегать стрессов, а в случае попадания в стрессовую ситуацию - выпить воды и заняться физическим трудом;
- обеспечить полноценный 8-и часовой сон (особенно от 23.00 до 4.00 утра) для восстановления иммунной системы;
- для обеспечения организма основными аминокислотами, принимать регулярно согласно инструкции суточную дозу ПУЛДИС энергет Р и ПУЛДИС герпофф К.

Список литературы / References:

1. Lopez-Lazaro M. The Warburg effect: why and how do cancer cells activate glycolysis in the presence of oxygen? *Anticancer Agents Med. Chem. journal*, 2008, vol. 8, no. 3, pp. 305-312, DOI: 10.2174/187152008783961932.
2. Giang A.-H., Raymond T., Brookes P., Bentley K.M., Schwarz E., O'Keefe R., Eliseev R. Mitochondrial dysfunction and permeability transition in osteosarcoma cells showing the Warburg effect. *J Biol Chem.*, 2013, vol. 288, no. 46, pp. 33303-33311, DOI: 10.1074/jbc.M113.507129.
3. Vays V.B., Eldarov Ch.V., Vangely I.V., Kolosova N.G., Bakeeva L.E., Skulachev V.P. Antioxidant SkQ1 delays sarcopenia-associated damage of mitochondrial ultrastructure. *Aging (Albany N.Y.)*, 2014, vol. 6, no. 2, 140-148, DOI: 10.18632/aging.100636.
4. Yu L.M., Zhang W.H., Han X.X., Li Y.Y., Lu Y. et al. Hypoxia-Induced ROS Contribute to Myoblast Pyroptosis during Obstructive Sleep Apnea via the NF- κ B/HIF-1 α Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev.*, 2019, pp. 1-19, DOI: 10.1155/2019/4596368.
5. Heß V., Kasim M., Mathia S., Persson P.B., Rosenberger Ch., Föhling M. Episodic Hypoxia Promotes Defence Against Cellular Stress. *Cell Physiol Biochem.*, 2019, vol. 52, pp. 1075-1091, DOI: 10.33594/000000073.
6. Сапрунова В.Б., Солодовникова И.М., Бакеева Л.Е. Выявление цитохром с-оксидазной активности в митохондриях кардиомиоцитов изолированной ткани миокарда при длительном действии гипоксии. *Цитология*, 2008, т. 50, № 3, с. 268-274. [Saprunova V.B., Solodovnikova I.M., Bakeeva L.E. The cytochrome c oxidase activity in mitochondria of cardiomyocytes of isolated cardiac tissue under long-term hypoxic incubation. *Tsitologiya*, 2008, vol. 50, no. 3, pp. 268-274. (In Russ.)]
7. Vartapetian B.B., Andreeva I.N., Generozova I.P., Polyakova L.I., Maslova I.P., Dolgikh Y.I., Stepanova A.Y. Functional electron microscopy in studies of plant response and adaptation to anaerobic stress. *Ann Bot.*, 2003, no. 91, pp. 155-172.
8. Kasumov E.A., Zaitseva M.G., Kasumova I.V., Senakhova M.A. Effect of valinomycin on respiration, changes of medium pH, and volume in mitochondria from mung bean hypocotyls. *Russian plant physiology*, 1993, vol. 40, no. 3, pp. 375-380.

9. Vyssokikh M.Y., Holtze S., Averina O.A., Lyamzaev K.G., Panteleeva A.A., Marey M.V., Zinovkin R.A., Severin F.F., Skulachev M.V., Fasel N., Hildebrandt T.B., Skulachev V.P. Mild depolarization of the inner mitochondrial membrane is a crucial component of an anti-aging program. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2020, vol. 117, no. 12, pp. 6491-6501. DOI: 10.1073/pnas.1916414117.
10. Dröse S., Brandt U. The mechanism of mitochondrial superoxide production by the cytochrome bc1 complex. *Ю. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, no. 31, pp. 21649-54. DOI: 10.1074/jbc.M8032362001.
11. Kasumov E.A., Kasumov R.E., Kasumova I.V. A mechano-chemiosmotic model for the coupling of electron and proton transfer to ATP synthesis in energy-transforming membranes: a personal perspective. *Photosynth Res.*, 2015, vol. 123, no. 1, pp. 1-22. DOI: 10.1007/s11120-014-0043-3.
12. Kasumov E.A., Kasumov R.E., Kasumova I.V. Mild depolarization of the inner mitochondrial membrane is a crucial component of the mechano-chemiosmotic mechanism of coupling. *J. Nov. Physiother. Phys. Rehabil.*, 2020, vol. 7, no. 1, pp. 033-035. DOI: <https://dx.doi.org/10.17352/2455-5487.000075>.
13. Andrzejewski S., Gravel S-P., Pollak M., St-Pierre J. Metformin Directly Acts on Mitochondria to Alter Cellular Bioenergetics. *Cancer Metab.*, 2014, vol. 2, no. 12. DOI: 10.1186/2049-3002-2-12.
14. Dehkordi A.H., Abbaszadeh A., Mir S., Hasanvand A. Metformin and its anti-inflammatory and anti-oxidative effects; new concepts. *J. Renal. Inj. Prev.*, 2019, vol. 8, no.1, pp. 54-61. DOI: 10.15171/jrip.2019.11.
15. Kolosova, N.G., Vitovtov, A.O., Stefanova, N.A. Metformin reduces the signs of sarcopenia in old OXYS rats. *Adv. Gerontol.*, 2016, vol. 6, pp. 70-74. DOI: 10.1134/S2079057016010069.
16. Emelyanova L., Gudlawar S., Cosic M., Mirza M., Rizvi F., Holmuhamedov E., Downey F., Tajik A., Jahangir A. Metformin Inhibits Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening in Human Cardiac Mitochondria. *Circulation Research.*, 2014, vol. 115, p. A322.
17. Kasumov E.A., Kasumov R.E., Kasumova I.V. On the MechanoChemiosmotic Mechanism of Action of Guanidines on Functional Activity of Mitochondria and Aging. *Organic Chem. Curr. Res.*, 2015, vol. 4, pp. 1-7. DOI: 10.4172/2161-0401.1000136.
18. Касумов Э.А., Касумов Р.Э., Касумова И.В. Механизм трансформации энергии согласно механо-хемиосмотической модели. *Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2019: материалы XIV международной научной конференции, 21-24 ноября г. Москва, 2019, с. 94.* [Kasumov E.A., Kasumov R.E., Kasumova I.V. Mechanism of energy transformation according to the mechano-chemiosmotic model. *Modern Trends in Biological Physics and Chemistry. BPPC-2019: proceedings of XIV International Scientific Conference, Moscow, 2019, p. 94.*]
19. Singh N.B., Shiva Saran Das, Singh A.K. Physical Chemistry: Volume II. *New Age International Pvt Ltd Publishers*, 2009, 579 p.
20. Kodera, N., Ando, T. The path to visualization of walking myosin V by high-speed atomic force microscopy. *Biophys. Rev.*, 2014, vol. 6, no. 3-4, pp. 237-260.
21. Tominaga Y., Shimmen T., Tazawa M. Control of cytoplasmic streaming by extracellular Ca²⁺ in permeabilized *Nitella* cells. *Protoplasma*, 1983, vol. 116, pp. 75-77.
22. Жерелова О.М., Катаев А.А., Грищенко В.М., Штанчаев Р.Ш. Галоперидол-модулятор ионного транспорта клеток *Chara Corallina*. *Цитология*, 2016, т. 58, № 8, с. 646-654. [Zherelova O.M., Kataev A.A., Grischenko V.M., Shtanchaev R.S. Haloperidol modulates ionic transport of chara coralline cells. *Tsitologia*, 2016, vol. 58, no. 8, pp. 646-654. (In Russ.)]
23. Bridges H.R., Jones A.J., Pollak M.N., Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem J.*, 2014, vol. 462, no. 3, pp. 475-487. DOI: 10.1042/BJ20140620.
24. Papa S., Tuena de Gómez-Puyou M., Gómez-Puyou A. On the mechanism of action of alkyl-guanidines on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Eur J Biochem.*, 1975, vol. 55, no. 1, pp. 1-8.
25. Heffernan K.S., Fahs C.A., Ranadive S.M., Patvardhan E.A. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.*, 2010, vol. 15, no. 1, pp. 17-23. DOI: 10.1177/1074248409354599.
26. Mitchell T.R., Glenfield K., Jeyanthan K., Zhu X.D. Arginine methylation regulates telomere length and stability. *Mol Cell Biol.*, 2009, vol. 29, no. 18, pp. 4918-4934. DOI: 10.1128/MCB.00009-09P.
27. Böger R.H., Bode-Böger S.M., The clinical pharmacology of L-arginine. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2001, vol. 41, pp. 79-99. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.79.
28. Wu G., Morris S.M., Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.*, 1998, vol. 336, pp. 1-17. DOI: 10.1042/bj3360001.
29. Mailoo VJ, Rampes S. Lysine for Herpes Simplex Prophylaxis: A Review of the Evidence. *Integr. Med. (Encinitas)*, 2017, vol. 16, no.3, pp. 42-46.

30. Griffith R.S., Walsh D.E., Myrmel K.H., Thompson R.W., Behforouz A. Success of L-lysine Therapy in Frequently Recurrent Herpes Simplex Infection. Treatment and Prophylaxis. *Dermatologica*, 1987, vol. 175, no. 4, pp. 183-90.

31. Kobayashi N., Oka N., Mayumi M., Shimada K., Ishii A., Tatebayashi Y., Shigeta M., Yanagisawa H., Kondo K. Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depression by Activating Hypothalamic-Pituitary - Adrenal Axis during Latent Phase of Infection. *iScience*, 2020, vol. 23, no. 6. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101187.

32. Itzhaki R.F. Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018, vol. 10, no. 324. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00324.

33. Kondadi A.K., Anand R., Hansch S., Urbach J., Zobel T., Wolf D.M., Segawa M., Liesa M., Shirihai O.S., Weidtkamp-Peters S., Reichert A.S. Cristae undergo continuous cycles of membrane remodelling in a MICOS-dependent manner. *EMBO Rep.*, 2020, vol. 21, p. e49776. DOI: 10.15252/embr.201949776.

THE MECHANISM OF ACTION OF PREPARATIONS OF PULDIS energet R AND PULDIS herpoff K ON ENERGY AND THEIR ROLE IN THE PREVENTION OF AGING AND AGE-RELATED DISEASES

Kasumov E.A., Kasumov R.E., Kasumova I.V.

Research and Production Center «KORVET»

Kryukovo village, 30, Domodedovo, Russia; e-mail: kasumov_eldar@mail.ru

Abstract. Despite the efforts of scientists, the problems of premature aging, as well as diseases such as cancer, diabetes, herpes zoster, osteoporosis, and others still remain unresolved. Guanidine compounds have a strong effect on these processes. According to the mechano-chemiosmotic mechanism we have developed, energy transformation both in the synthesis and in the hydrolysis of ATP occurs with the direct participation of amino acid residues of arginine (a physiological compound of guanidine) and lysine. In addition, arginine and lysine are involved in many processes in the cell metabolism. Since arginine in the body is synthesized up to 28-30 years, we believe that aging begins with a decrease in arginine synthesis. After this age, it is necessary to maintain the arginine content in the organism by taking it exogenously, and the lysine content of an essential amino acid must be constantly replenished. For this purpose, we have developed and registered biologically active additives - the PULDIS energet R and PULDIS herpoff K preparations, containing L-arginine and L-lysine, respectively. In this regard, we offer a recipe for healthy longevity.

Key words: mechano-chemiosmotic mechanism, aging, disease, arginine, lysine.