

ЭНЕРГООБРАЗОВАНИЕ И ВОЗРАСТ. ХРОНИЧЕСКАЯ ТКАНЕВАЯ ГИПОКСИЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

УДК 616-008.62; 616-01/09

Тарасевич А.Ф.

ФБГОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

ENERGY EFFICIENCY AND AGE. CHRONIC TISSUE HYPOXIA AS THE CAUSE OF DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS

Tarasevich A.F.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

Введение

Основу жизнедеятельности организма составляют обмен веществ (пластический обмен) и обмен энергией (энергетический обмен), как неразрывная совокупность процессов обмена веществами и энергией, непрерывно протекающими между организмом человека и внешней средой [1, 2, 11]. В процессе этих обменов поступившие с пищей вещества путем химических изменений превращаются в собственные вещества тканей и органов, которые постоянно поддерживают пластические и энергетические процессы, и далее превращаются в конечные продукты, которые выводятся из организма. При таких химических превращениях освобождается и поглощается энергия [2, 6, 8]. Регулярное употребление в пищу белков, жиров и углеводов поддерживает энергетический и пластический обмены в состоянии равновесия, что является необходимым условием функционирования организма человека. При этом, белки в большей степени обеспечивают пластический обмен и лишь на 10% участвуют в энергетическом обмене [1].

Жиры выполняют пластическую и энергетическую функции. Энергетическая функция жиров метаболически тесно взаимосвязана с углеводами, но при этом энергетическая ценность жиров намного превосходит последние, что эволюционно организм человека научился использовать выгодным для себя образом [5, 6, 8, 11]. Углеводы, поступающие с пищей, в основном используются в энергетическом обмене. Таким образом, энергетическое значение поступающих с пищей жиров и углеводов заключается в восстановлении, прежде всего аденозинтрифосфата (АТФ), в клетках организма, затраченных на выполнение функций и поддержание жизнедеятельности. Постоянное согласование

метаболических потребностей всего организма с потребностями отдельных органов и систем, достигается посредством распределения между ними энергетических субстратов, поступающих с пищей или из депо, и поступающего кислорода [1, 3, 5, 11].

Основные этапы катаболизма

Энергетические субстраты, попадая в организм человека подвергаются катаболизму. Под катаболизмом подразумевается ферментативное расщепление крупных энергетических органических молекул, происходящее окислительным путем. Этот процесс сопровождается выделением энергии, которая находится в межмолекулярных связях крупных органических молекул и накопления ее в форме фосфатных связей АТФ. На протяжении эволюции живые организмы выбрали максимально энергоемкую биохимическую реакцию для постоянного получения энергии – это реакция дегидрирования, которая ступенчато протекает в митохондриальном матриксе на ферментных комплексах дыхательной цепи. Полученную, в результате этой реакции энергию, митохондрии используют для постоянного ресинтеза энергетических молекул, прежде всего, увеличению фосфатных связей у аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата, превращая их в аденозинтрифосфат (АТФ) [1, 2]. Процесс катаболизма неразрывно связан с процессом анаболизма, ферментативным синтезом сложных молекулярных соединений – белков, нуклеиновых кислот, липидов и полисахаридов. Эти процессы происходят в каждой клетке непрерывно, одновременно и взаимозависимо, что отражает один общий процесс – метаболизм организма, в котором обмен веществ и их превращение тесно связано с обменом энергии [1, 2, 7, 11].

В процессе катаболизма выделяют три стадии. Во время первой стадии происходит распад крупных органических молекул: белки расщепляются до аминокислот, жиры до жирных кислот, полисахариды до простых углеводов. Большинство этих реакций протекают в желудочно-кишечном тракте, под воздействием пищеварительных ферментов, зачастую гидролитическим путем и сопровождаются незначительным выделением энергии. На втором этапе первой стадии катаболизма образуются еще более простые молекулы, в результате чего получают продукты, которые являются общими для обмена разных веществ. Здесь основную работу выполняет микробиота тонкого кишечника, от состояния которой напрямую зависит качество и скорость этой стадии катаболизма, и, как следствие, снабжение митохондрий донаторами энергетических субстратов в виде мономеров. На второй стадии катаболизма, который протекает в цитоплазме каждой клетки, происходит дальнейшее расщепление энергетических молекул, что приводит к появлению универсальных энергетических веществ. Примером такого вещества может быть пируват, который образуется при распаде углеводов, без участия кислорода и является «точкой пересечения» многих метаболических путей [1, 2]. Эти процессы сопровождаются выделением энергии, которая используется для ресинтеза АТФ и некоторых побочных продуктов. При этом, энергетические потребности большинства клеток организма этот этап катаболизма покрыть полностью не может и поэтому продукты этой стадии поступают в митохондрии (МХ) – энергетические субклеточные структуры, для дальнейшего расщепления уже при помощи кислорода. Это третий этап катаболизма, который протекает в матриксе митохондрий (МХ) и включает в себя цикл трикарбоновых кислот и дыхательную цепь, в которых происходит образование основного количества АТФ, необходимого для жизнедеятельности клетки, углекислого газа и воды. Большая часть энергии, необходимая для функционирования клеток, синтезируется именно на этом этапе катаболизма, который завершает расщепление жиров, углеводов и белков.

Энергия, аккумулированная в виде АТФ, в последующем используется в процессах клеточного анаболизма. Одновременность и взаимосвязанность процессов катаболизма и анаболизма в клетке возможна благодаря их разной локализации в клеточных структурах. Таким образом, извлечение энергии из окружающей среды и преобразование ее в энергию макроэнергетических связей, прежде всего в молекулах АТФ, в количестве необходимым и достаточным для обеспечения всех энергетических потребностей клетки в данный момент времени и в данных условиях внешней среды, можно назвать энергетическим гомеостазом клетки [1, 2, 4, 5, 6, 8, 11]. Энергетический гомеостаз представляет собой процесс, в котором участвуют множество ферментных систем, обеспеченных сложнейшей многоуровневой регуляцией и зависящий от постоянно меняющихся условий внешней и внутренней среды. На энергетический гомеостаз клетки влияют величина рН среды (прежде всего митохондриального цитозоля и цитоплазмы клетки), концентрация и трехмерная структура кофермента, концентрация субстрата и конечного продукта реакции в виде АТФ, достаточное количество активаторов и ингибиторов

этих реакций [2, 6, 11]. Возрастные изменения, происходящие на каждом этапе катаболизма, с каждым из этих параметров, мгновенно отражаются как на синтезе АТФ, так и на состоянии гомеостаза клетки. Незначительное (в пределах физиологических значений) изменение рН среды, выходящее за пределы оптимума для конкретного фермента, изменяет его трехмерную конфигурацию, что приводит к резкому изменению течения, зачастую снижения, скорости реакции с участием этого фермента, в конечном итоге выражающуюся в снижении синтеза АТФ [1, 8, 6, 9]. Кроме того, ингибитором фермента является сам субстрат, который получается с помощью этого фермента, и при высокой его концентрации фермент блокируется.

Более сложным уровнем регуляции является торможение ферментов цепи реакций конечным продуктом этой цепи. Следующим, более фундаментальным уровнем регуляции является генетический контроль, который определяет скорость синтеза конкретного фермента. Этот уровень регуляции высоко специфичен и значительно варьирует у каждого человека. Генетический полиморфизм, эпигенетические воздействия окружающей среды, наличие или отсутствие внешних факторов, воздействующих непосредственно на ядерную ДНК, напрямую отражаются на энергетическом как на обмене каждой отдельной клетки, так и на уровне всего организма. Нервная и эндокринная системы осуществляют интегральную функцию регуляции энергетического гомеостаза, связывая между собой метаболизм в разных органах и системах с сигналами внешней среды. В большинстве случаев нервная система осуществляет свою регуляцию через эндокринные железы, усиливая или подавляя поступление того или иного регулирующего гормона в кровь [1, 5, 6, 7, 11].

Энергетический гомеостаз, необходимый для реализации огромного количества энергозависимых процессов, одновременно протекающих в клетке, является ведущим метаболическим звеном в жизнедеятельности каждой клетки, поскольку в организме нет органа, который бы отвечал за централизованное обеспечение его энергетических запросов [6, 11]. Механизм воспроизводства энергии локализован в каждой клетке, где и решаются проблемы синтеза энергии в виде молекул АТФ и ее распределения между энергозависимыми процессами. При этом, в физиологических условиях закон поддержания энергетического гомеостаза, то есть тонкого баланса между образованием энергии в МХ и ее использованием в энергопотребляющих реакциях, максимально точно сохраняется как на уровне каждой клетки, так и на уровне целого организма [8, 9].

Обмен жиров

Главным поставщиком энергии в большинстве клеток тканевых систем человека является аэробный синтез энергии. При этом, одним из важнейших механизмов адаптации энергетического гомеостаза клеток к изменяющимся условиям окружающей среды и, прежде всего к изменяющейся физической нагрузке, является регуляция синтеза АТФ в митохондриях [6, 11]. Каждая клетка способна выполнять свои основные функции только при наличии тонкого равновесия между синтезом и потреблением АТФ [13]. Это равновесие зависит от потребностей клетки в кислороде и питательных

веществах, поступающих в клетку, с одной стороны и энергией, которая образуется в клетках в процессах синтеза молекул АТФ с другой стороны. Мышечные и жировые клетки способны использовать для получения АТФ как жиры, так и углеводы.

Выбор субстрата для получения энергии этими клетками напрямую зависит от поступающего кислорода и возникающих запросов клетки в АТФ [1, 2, 6, 11, 14]. Именно к митохондриям направлен основной поток кислорода из внеклеточной среды, так называемый концентрационный градиент кислорода, что объясняет возможность существования в клетке зон с высокими и низкими значениями pO_2 . До 80-90% кислорода поступающего в клетки потребляется митохондриями. При достаточном поступлении кислорода и отсутствии митохондриальной гипоксии, которая выражается как pO_2 менее 5 мм. рт. ст. на внутренней мембране митохондрий, производство АТФ осуществляется аэробным путем преимущественно из жирных кислот и, частично, из глюкозы. При этом клетки используют наиболее эффективный путь получения энергии за счет β -окисления свободных жирных кислот. В результате органические вещества разрушаются до CO_2 и воды.

Мышечные клетки, прежде всего кардиомициты, получают 60–90% необходимой энергии за счет жирных кислот, а за счет глюкозы не более 10–40% [20]. При достаточном pO_2 в цитоплазме клетки, очевидная выгода β -окисления жирных кислот, следующая. При полном окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты продуцируется до 146 молекул АТФ [1, 2, 10]. При этом, данный путь наиболее требователен в отношении количества потребляемого кислорода. ЖК подвергаются β -окислению в митохондриях, которые обильно представлены в мышечных клетках в виде так называемых митохондриальных пулов, компактно структурированных и занимающих от 30% до 40% объема клетки. Таким образом, окисление жирных кислот в митохондриях играет главную роль в обеспечении мышечных клеток необходимой энергией, для выполнения их сократительной функции в изменяющихся условиях внешней среды [20]. Кроме этого, поддержание адекватного энергетического гомеостаза организма преимущественно за счет липолиза, является физиологической профилактикой ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета [45].

Работами последних лет доказано, что основным регулятором энергетического гомеостаза у млекопитающих выступают мышцы. При длительных, аэробных низко дозированных физических нагрузках они используют для питания липиды. При этом сами мышцы, выполняя функцию динамического «эндокринного органа», могут влиять на метаболизм в других частях тела, в том числе печени [12, 45]. Сохранность эффективной функциональной активности митохондриальных мембран и ферментных комплексов для получения энергии из липидов, при возрастающей нагрузке на мышечные клетки, особенно при снижении pO_2 , имеет важное значение для поддержания жизнедеятельности клеток [15]. Снижение pO_2 на внутренней митохондриальной мембране ниже 5 мм.рт.ст. приводит к замедлению β -окисления ЖК и окислительному фосфорилированию глюкозы, и, как следствие, активации расщепления глюкозы в реакции анаэробного гликолиза в цитоплазме клетки [2, 6, 11], что сопровождается накопле-

нием лактата и протонов, с неизбежным снижением pH цитоплазмы.

Обмен углеводов

Использование энергии в процессах жизнедеятельности организма осуществляется за счет ресурсов двух основных источников энергии – углеводов и жиров. Глюкоза резервируется в виде гликогена в печени и мышцах, а жиры в адипоцитах [1, 7]. Среднее количество гликогена в организме взрослого человека 300–400 грамм, что достаточно лишь для экстренного поддержания уровня глюкозы в кровеносном русле при внезапно возникающих физических и психических нагрузках [1, 45]. Но при этом, эти запасы гликогена, как самого доступного энергетического субстрата, организм поддерживает очень тщательно, в связи с тем, что за счет этих резервов обеспечивается стабильный уровень циркулирующей глюкозы в кровеносном русле, необходимый для функционирования нейронов, обеспечения энергетических потребностей клеточного состава крови и мгновенной максимальной мышечной реакции. Уровень глюкозы поддерживается не только за счет небольших резервов гликогена, но и за счет значительно больших запасов жиров – триглицеридов жировой ткани. При достаточном поступлении кислорода митохондрии не только «переключаются» на производство энергии из жирных кислот, запуская липолиз, но и происходит их «конвертация» в глюкозу, посредством глюконеогенеза.

От 70% до 90% энергии, необходимой организму для полноценного функционирования в состоянии покоя, образуется за счет окисления жирных кислот, а при выполнении физической нагрузки, особенно длительной, низко дозированной и с достаточной оксигенацией, значение липолиза для поддержания энергетического гомеостаза возрастает до 80-90% [1, 2]. Но при этом, с точки зрения доступности и жизненной важности, которая напрямую связана с концентрацией имеющегося кислорода в клетке, глюкоза имеет неоспоримое преимущество как источник энергии, который организм может достаточно быстро (окислительное фосфорилирование) и даже мгновенно (активация анаэробного гликолиза) использовать в любых критических ситуациях, не требуя протяженных во времени окислительных реакций [1, 2, 6, 11]. В организме обмен веществ и энергии настроен на обеспечение функциональной активности, в первую очередь, центральной нервной системы, как системы, ответственной за взаимодействие организма с внешней средой.

В ЦНС постоянно направляется часть поступающей с пищей глюкозы и значительная часть кислорода. Но основным потребителем глюкозы является мышечная ткань [45]. Глюкоза, после проникновения в цитоплазму мышечной клетки, осуществляемого с помощью белков-переносчиков рецептора мембраны GLUT4, под влиянием гексокиназы подвергается фосфорилированию с образованием глюкозофосфата. В дальнейшем глюкозофосфат, в зависимости от потребности клетки в АТФ, депонирует глюкозу в виде синтеза внутриклеточного гликогена или активирует реакции анаэробного гликолиза.

Результатом 10 реакций гликолиза, протекающих в цитоплазме (преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме) и катализируемых множеством ферментов, в том числе фосфофруктокиназой, явля-

ется синтез 2 молекул пирувата, 10 молекул никотинамид динуклеотид фосфата (НАДФ) восстановленного и 2 молекул АТФ. При наличии достаточного количества кислорода в клетке, пируват, под влиянием пируват-дегидрогеназного (ПДГ) комплекса ферментов подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил-КоА, который поступает в митохондрии и участвует в цикле Кребса и дыхательной цепи. При достаточной концентрации кислорода на внутренней митохондриальной мембране и в цитозоле митохондрий, из одной молекулы глюкозы с участием ферментов цикла Кребса и ферментных комплексов дыхательной цепи производится еще 36 молекул АТФ, что существенно меньше в сравнении с окислением жирных кислот [2, 7, 11]. В условиях же клеточной гипоксии, при снижении pO_2 менее 5 мм.рт.ст., на внутренней митохондриальной мембране, пируват не транспортируется в митохондрии, а с участием лактатдегидрогеназы (ЛДГ) превращается в лактат, приводя к снижению pH цитоплазмы клеток [10]. Способность клеток различных органов утилизировать лактат в значительной степени определяет допустимый уровень анаэробного обмена данного органа и, следовательно, обуславливает относительную резистентность организма к нарастающей гипоксии и его способность приспосабливаться к изменению параметров внешней и внутренней среды [16].

Клеточная гипоксия

Энергетический гомеостаз организма, необходимый для реализации большинства энергозависимых функций является ведущим метаболическим звеном в жизнедеятельности клетки. Неадекватное снабжение тканей и органов кислородом или недостаточное поступление энергетических субстратов, поставщиков высокоэнергетических химических связей, обязательно приводит к подавлению аэробного синтеза энергии из жиров и к дисрегуляции энергозависимых функций и метаболизма клетки в целом.

Признаки угнетения энергозависимых процессов в клетке появляются уже при снижении внутриклеточного содержания АТФ на 10-15%, а при снижении его содержания на 25-30% наблюдается их полное угнетение. Это, в свою очередь, приводит к дальнейшему уменьшению энергозависимых функций клеток на 70-80%, что ведет к лавинообразному нарастанию функционального и кислородного дефицита клетки [20]. Подавление аэробного синтеза энергии в условиях дефицита кислорода, приводит к снижению содержания внутриклеточного АТФ ниже физиологической нормы для данного типа клеток и сопряженному торможению всех энергозависимых функций, что и является основной причиной мультисистемных и полиорганных нарушений функционально-метаболических функций клеток и тканей [21]. При этом, возрастающие количественные требования в АТФ, находящихся в гипоксии клеток, приводит к дальнейшей активации анаэробного гликолиза и угнетению аэробного окисления глюкозы и β -окисления жирных кислот, за счет активации пируват-дегидрогеназного (ПДГ) комплекса. Активность пируватдегидрогеназы регулируется многими факторами, в том числе и концентрацией ионов Ca^{2+} внутри митохондрий. Этот механизм играет адаптивную роль в условиях повышения интенсивной нагрузки, а значит и при повышении кислородного запроса митохондриями [17]. При этом следует учесть тот факт, что при

β -окислении ЖК в результате полного окисления 1 молекулы ЖК образуется 146 молекул АТФ, в то время как при окислении глюкозы образуется только 36 молекул АТФ. При этом, даже во время минимальных физических нагрузках потребности/затраты кислорода при β -окислении ЖК значительно превосходят таковые при использовании глюкозы.

Так для окисления одной молекулы ЖК необходимо 46 атомов кислорода, при том, что для окисления одной молекулы глюкозы только 12 атомов [2, 7, 10]. Таким образом, возрастающая потребность митохондрий в кислороде, и, как следствие, нарастающая внутриклеточная гипоксия, автоматически переводит клетку на анаэробный гликолиз, исключая митохондрии из процесса энергообразования [7]. А это, в свою очередь, переключает энергетику клетки на низкоэффективный, с точки зрения продукции АТФ, анаэробный путь получения энергии. Из одной молекулы глюкозы, в анаэробном цикле гликолиза, продуцируется всего две молекулы АТФ. При этом, в ходе активированного анаэробного гликолиза пирувиноградная кислота вынужденно восстанавливается до кисломолочной. Но кисломолочная кислота в условиях нарастающей внутриклеточной гипоксии не может быть утилизирована митохондриями с помощью митохондриальной лактатдегидрогеназы (мЛДГ), что частично происходит при достаточной оксигенации митохондрий. Таким образом, в условиях внутриклеточного дефицита кислорода молочная кислота, распадаясь на лактат и ион водорода, приводит к катастрофическому накоплению последних в межмембранном пространстве митохондрий, запуская каскад реакций, повреждающих в первую очередь сами митохондрии и вызывающие нарушение pH митохондрий.

Способность клеток различных органов утилизировать лактат с помощью мЛДГ, в значительной степени и определяет допустимый уровень физиологического анаэробного обмена и, следовательно, обуславливает относительную резистентность организма и его способность приспосабливаться к изменению параметров внеклеточной и внутриклеточной среды и, в первую очередь, к изменению оксигенации клеток [18]. Для поддержания нормального уровня pH цитоплазмы избыточное количество лактата удаляется из клетки через моноцитарный хеоматтрактантные протеиновые каналы (MCT-1) в клеточной мембране, так называемые мембранные «лактатные шунты», которые имеют не одинаковую активность у разного вида клеток и эффективность их работы зависит от многих факторов, и, прежде всего, от состояния самой клеточной мембраны [2, 6, 11].

При избыточной выработке лактата, вследствие продолжающейся физической нагрузки и/или нарастания тканевой гипоксии, произведенный лактат не успевает выводиться из клетки через «лактатные шунты», что приводит к изменению pH цитоплазмы клетки. Это, в свою очередь, снижает активность фосфофруктокиназы, что в первую очередь отражается и на самих митохондриях. Происходит дальнейшее снижение активности транслоказ, отвечающих за поступление ацил-КоА в митохондрии для осуществления высокопродуктивного, в энергетическом плане, процесса β -окисления. При этом в митохондриях накапливаются свободные ЖК, которые не могут быть утилизированы и превращены в энергию с помощью β -окисления, что еще более усугубляет неблагоприятную для

энергетического обмена ситуацию в митохондриальном цитозоле и межмембранном пространстве и способствует повреждению как ферментов дыхательной цепи, так и митохондриальной ДНК.

Повреждение ферментативных комплексов дыхательной цепи приводит к резкому увеличению продукции активных форм кислорода, которые накапливаясь в цитозоле МХ, приводят к дальнейшему повреждению самих ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи, тем самым провоцируя дальнейшее повреждение митохондрий. Избыточное количество активных форм кислорода вступают во взаимодействие со избыточным количеством свободно находящихся в цитозоле митохондрий ЖК, что запускает процесс перекисного окисления липидов внутри митохондрий, что полностью подавляет аэробное производство АТФ. При этом, подавляется не только производство, но и транспорт оставшегося количества АТФ из митохондрий к месту использования в клетке. В условиях дефицита АТФ запускается каскад метаболических изменений, приводящий в конечном итоге к резкому ухудшению функции клеток [2, 6, 10].

Одно из важных звеньев, участвующих в реализации описанных митохондриальных нарушений, – нарастание внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . В условиях внутриклеточного лактат-ацидоза происходит повышение проницаемости митохондриальных и клеточных мембран для ионов Ca^{2+} , при этом избыточное поступление Ca^{2+} внутрь мышечных клеток, в том числе и кардиомиоцитов, вызывает потенцирование ответа клеток на возросшие адренергические влияния [19]. Активируется каскад ферментов, в том числе и фосфолипаза А₂, запускающая механизм перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточной мембраны с образованием избытка активных форм кислорода (АФК) уже в цитоплазме клетки. По мере истощения митохондриальной и внутриклеточной антиоксидантных систем, в клетке развивается оксидативный стресс [5].

Возраст зависимая субклиническая клеточная гипоксия – одна из основных причин оксидативного стресса

Главная функция митохондрий – энергообразование, которая осуществляется через постоянный поток энергетических субстратов в митохондрии, поступающий с пищей с одной стороны, и активную/адекватную регуляцию оксигенации клеток и тканей на системном и клеточном уровне с другой. Возраст зависимые изменения на всех трех этапах катаболизма прежде всего нарушают энергетический баланс клетки, что мгновенно отражается на эффективности энергообразования в митохондриях.

Нарушения катаболизма пищевых энергосубстратов, вследствие возрастной ферментопатии ЖКТ приводит к тому, большая часть макромолекул не может быть качественно катаболизирована микробиотой тонкого кишечника. Возрастные изменения микробиотического пула тонкого кишечника только усугубляют ситуацию. При этом, работа дыхательной системы, как количество переносимого кислорода, в конечном счете, отражает состояние и запросы митохондрий в O_2 , так как именно они являются главными его потребителями: до 98% кислорода, поступающего в организм, связано с митохондриальными аэробными окислительными процессами [1, 2, 6, 11, 21]. В

результате этого процесса, при достаточном поступлении энергосубстратов и адекватной оксигенации, в клетках различных тканей генерируется до 90 % АТФ [1, 11, 20]. Благодаря этим функциям, от которой зависит жизнь клеток и тканей, в процессе эволюции были созданы сложнейшие физиологические системы доставки энергетических субстратов и кислорода к митохондриям и поддержания в клетке оптимальной оксигенации [6, 8, 13, 14, 21].

Эволюционно сформированная организация пищеварения, включая поэтапную ферментативную переработку поступающей пищи, также продиктована прежде всего необходимостью снабжения субстратами реакции митохондриального окисления и окислительного фосфорилирования [43, 44]. Более того, митохондрии определяют количество энергетических субстратов и концентрационный градиент кислорода, поступающих из окружающей среды в клетку, так как именно они являются конечным звеном взаимодействия субстратов с молекулярным кислородом [20, 21, 24, 43]. Таким образом, интенсивность энергетического метаболизма клетки напрямую сопряжена с дыханием и с кровотоком [22, 23].

Жизнедеятельность клетки жестко связана с постоянно изменяющимся запросом в кислороде и питательных веществах, что требует тонкой регуляции поступления и оттока крови и адекватного транскapлярного обмена [6, 11, 23]. Как известно, с возрастом, происходит снижение активности и функциональности микроциркуляторного русла, вследствие нарушения многочисленных регуляторных причин, что приводит к снижению перфузии тканей и органов и активации функционирования артериовенозных шунтов, что неизбежно приводит к снижению перфузии тканей и органов, которая незамедлительно отражается на оксигенации клеток [2, 22, 23]. Прежде всего нарушается гормональная и гуморальная система регуляции, вследствие снижения количества выработки и циркуляции вазорегулирующих веществ – катехоламинов, ангиотензинов, вазопрессина. Нарушается гомеостатическая активность каллекреин-кининовой системы и продуктов арахидонового каскада (простагландины, тромбоксаны), ренина и некоторых вазоактивных пептидов. Изменяется не только их концентрация в кровеносном русле и их биохимическая активность, но и снижается активность и чувствительность сосудистых рецепторов к сигнальным веществам.

Чувствительность адренорецепторов, допаминовых, серотониновых, мускариновых рецепторов, так же как и рецепторов к ангиотензину II, аргинин-вазопрессину, адреномедуллину, аденозину, пуринергических рецепторов АТФ, кининовых и тахикининовых рецепторов, рецепторов гистамина и эйкозаноидов снижается [2, 22]. Как следствие нарушается симпатическая, парасимпатическая и периваскулярная (сенсорная и интамуральная) регуляция сосудов [2, 23]. Это приводит к дизрегуляции микрососудистого русла и, в конечном счете, к нарушению оксигенации клеток и тканей. На фоне нарастающей дизрегуляции сосудистого русла, а зачастую и параллельно с ним, нарастает эндотелиальная дисфункция – подавление экспрессии эндотелиальной NO синтазы, уменьшение на поверхности эндотелиоцитов количества мускариновых рецепторов, повышение инактивации eNO, и, как следствие, повышение продукции эндотелиоцитами вазоконстрикторов: эндотелина I, ангио-

тензина II, простагландинов и повышение активности ангиотензин превращающего фермента на их поверхности [22, 25].

Все это ведет к дальнейшему нарушению регуляции тонуса сосудов (вазоконстрикции), провоцирует нарушение реологии крови, изменяет проницаемость сосудистой стенки для газов, жидкости и макромолекул, тем самым запуская воспалительные процессы в самой стенке сосуда [24]. Многообразие целевых эффектов ответа поврежденных эндотелиоцитов базируется на их способности синтезировать широкий спектр биологически активных молекул, являющихся в своем большинстве функциональными антагонистами. В набор этих веществ входят вазоконстрикторы и вазодилататоры, проагреганты и антиагреганты, митогены и антимитогены [24, 25]. Это, в свою очередь еще больше затрудняет микроциркуляцию, отражаясь, в том числе, и на реологических свойствах крови: геомеханических, клеточных и плазменных [5, 22, 37, 40]. Учитывая то, что суммарный объем эритроцитов в 50 раз больше объема лейкоцитов и тромбоцитов, а масса эритроцитов в 750 раз превышает массу лейкоцитов, можно сделать вывод, что именно эритроциты и состояние их мембран определяют реологическое поведение крови [36, 37].

В таких условиях, гемодинамически и реологически неадекватный запрос клеток в оксигенации, многократно повышается роль эритроцитов, как, практически единственного остающегося компенсаторного механизма, по поддержанию адекватной тканевой перфузии и клеточной оксигенации [1, 5, 22, 24, 35, 37, 38, 39]. Эффективность данного компенсаторного механизма напрямую зависит от степени агрегации эритроцитов, физико-химических свойств самих эритроцитов, состояния их мембраны и, прежде всего, от ее деформируемости [22, 26, 27, 29, 31, 37, 43].

В покое средний эритроцит имеет диаметр 7-8 мкм [33, 34]. А поскольку диаметр капилляров в среднем колеблется от 3 до 5 мкм, эритроциты должны постоянно выдерживать быстрые и значительные деформации, прежде всего «веретенообразное» скручивание, при постоянном прохождении через систему микроциркуляции [1, 22, 27, 34, 35, 38]. Вклад деформируемости и пластичности эритроцитов в транспорт кислорода в клетки, а далее в митохондрии чрезвычайно важен, поскольку при снижении этого важнейшего физико-химического параметра, ригидные эритроциты шунтируются через артериовенозный анастомоз, не успевая произвести газообмен [22, 28, 29, 33, 34, 37, 38]. Помимо этого, адекватная деформация эритроцитов повышает гидродинамическое перемещение цитоплазмы в самих эритроцитах, что ведет к усилению внутри эритроцитарной конверсии молекул кислорода, дезокси- и оксигемоглобина. Это благоприятствует внутри эритроцитарной диффузии кислорода и является одним из основных механизмов внутриклеточного транспорта кислорода, обуславливающего высокий коэффициент переноса кислорода при относительно низком коэффициенте диффузии [26, 29, 34].

Экспериментально доказано наличие на мембране эритроцитов рецепторов к инсулину, эндотелину, церулоплазмину, α 2-макроглобулину, α - и β -адренорецепторов. На поверхности эритроцитов находятся рецепторы к фибриногену, обладающие достаточно высокой специфичностью. Эритроци-

ты также несут на мембране рецепторы к гистамину, ТхА2, простагландину. В мембране эритроцитов имеются рецепторы для катехоламинов, снижающих подвижность жирных кислот липидов мембран эритроцитов, а также осмотическую устойчивость эритроцитов. Установлена перестройка структуры мембраны эритроцитов под влиянием не физиологических концентраций инсулина, гормона роста человека, простагландинов. Кроме того, эритроцитарная мембрана содержит изоантигены различных систем иммунологических реакций, определяющих групповую принадлежность крови человека по этим системам и антигены системы Rh [32, 37, 38]. При этом, деформируемость эритроцитов, как наиважнейшее свойство кислородо-транспортной функции крови зависит от активности сократительных мембранных белков: р-актина, тропоподулина, строматина и тропомиозина, вязко-эластических свойств клеточной мембраны [32, 33, 34, 37, 39]. Но, в наибольшей степени, деформируемость эритроцитов зависит от количества сигнальных молекул, иммунных комплексов, антигенов, субстратов и метаболитов, находящихся в данный момент на транспортных рецепторах мембраны эритроцитов [30, 37, 38, 40].

Эритроцитарной мембране принадлежит ведущая роль в элиминации образующихся иммунных комплексов, как результат взаимодействия иммунной системы с внешней средой [42]. Адсорбированные на мембране эритроцитов циркулирующие иммунные комплексы не только резко снижают деформируемость мембраны, но и физически увеличивают размеры самого эритроцита [5, 40, 42]. Все это приводит к шунтированию таких эритроцитов через артерио-венозный шунт минуя капиллярное русло [22]. Таким образом, основная газотранспортная функция эритроцитов, которая направлена на постоянную оксигенацию митохондрий, и как следствие, на поддержание адекватного аэробного энергетического обмена клеток, органов и тканей, страдает от постоянной «загруженности» эритроцитарной мембраны иммуноглобулинами, компонентами комплемента и циркулирующими иммунными комплексами [5, 34, 38, 39, 40].

При этом резко снижается оксигенация митохондрий, что вынуждает клетки перейти от эффективного аэробного окисления жирных кислот к анаэробному гликолизу (исключению митохондрий из процесса энергообмена), который не может удовлетворить энергетические запросы клетки. При этом, анаэробный гликолиз сопровождается гиперпродукцией молочной кислоты и протонов, в свою очередь ведет к изменению pH клетки в сторону «закисления», изменяя как стереометрическую (функционально активную) форму белков клетки на менее эффективную. В такой клинической ситуации наличие достаточного количества оксигенированного гемоглобина в кровеносном русле и адекватные этому показатели сатурации периферической крови, не отражают степень гипоксии, развивающейся, прежде всего, на внутриклеточном уровне. Такое состояние получило название хроническая субклиническая тканевая гипоксия, являющаяся одной из основных причин развития оксидативного стресса [1, 5, 41].

Заключение

Таким образом, если рассматривать жизнедеятельность организма как непрерывную последова-

тельность катаболических процессов превращения компонентов пищи с целью встраивания их в собственные пластические процессы постоянного обновления тканей и органов за счет энергии, освобождаемой в процессе этих превращений, а хронические заболевания, как сбой в отдельном звене цепочки этих взаимопревращений, то весьма вероятно, что коррекция хронической субклинической тканевой гипоксии

позволит добиться если не полного восстановления работоспособности органов и систем организма, то значительного улучшения их эффективности, прежде всего за счет восстановления адекватной оксигенации митохондрий и восстановления аэробного окисления жирных кислот, как наиболее эффективного механизма поддержания адекватного энергетического гомеостаза организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артур К. Гайтон, Джон Э. Холл, Медицинская физиология. Учебник /пер. с англ., Москва, «Логосфера»– 2008, 1274 стр.
2. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера в 3-х томах / пер. с англ., Д. Нельсон. М. Кокс. – Москва, Бином. – 2015, Том. 2: Биоэнергетика и метаболизм. – 636 с.
3. Барановский А.Ю. Диетология. 5-е издание, Санкт-Петербург, «Питер», 2017 – 1104 с.
4. Голинская Л.В., Афонина С.Н., Лебедева Е.Н., Никоноров А.А. Биохимия питания и пищеварения. Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 12-4. – С. 564-565.
5. Розенталь В.М. Индивидуальное питание. – Москва. Архитектура-С, 2005 – 544 с.
6. Джеральд М. Фаллер, Деннис Шилдс. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей /пер. с англ. Москва, «Бином», 2016. – 239 с.
7. Дж. Г. Солвей, Наглядная медицинская биохимия /пер. с англ. 3-е издание, Москва, «Госэтар-Медиа», 2015. – 159 с.
8. Ник Лэйн, Митохондрии и смысл жизни /пер. с англ. Санкт-Петербург, «Питер». – 2016 – 367 с.
9. Клембовский А. И. Проблема энергетической дисфункции клеток при патологии человека (патогенез и коррекция) / А. И. Клембовский, В. С. Сухоруков // Вестник Российской академии естественных наук. – 2007. – № 4. – С. 62-69.
10. Жигунова А.К. Кардиопротекторный препарат АТФ-лонг® и его влияние на метаболические процессы в миокарде // Украинский медицинский вестник. – 2012. – № 3. – С. 24-29.
11. Албертс Б. Молекулярная биология клетки: в 3 т. / пер. с англ. – Москва, «Мир», 1994. – Т. 1. – 517 с.
12. Fabio Demontis, Norbert Perrimon, FOXO/4E-BP Signaling in Drosophila Muscles Regulates Organism-wide Proteostasis during Aging, Cell, 2010, Volume 143, Issue 5, p. 813–825
13. Скулачев В.П. Эволюция, митохондрии и кислород // Соросовский образовательный журнал. 1999. № 9. С. 1-7.
14. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: Добро и зло // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 3. С. 4-16.
15. Постнов Ю.В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии // Кардиология. 2005: № 10: 4–11.
16. Мазунин И.О., Володько Н.В. Митохондрии: жизнь в клетке и ее последствия // Природа. 2010. № 10. С. 3-14.
17. Рылова Н.В., Биктимирова А.А. Особенности энергообмена у юных спортсменов // Практическая медицина. – 2013. том 75, №6 – стр. 30-34
18. Margolis M. Lee Optimizing Intramuscular Adaptations to Aerobic Exercise: Effects of Carbohydrate Restriction and Protein Supplementation on Mitochondrial Biogenesis // American Society for Nutrition. 2013. № 4: С. 657–664.
19. Mueller E., Savage P.D., Schneider D.J. Effect of a computerized referral at hospital discharge on cardiac rehabilitation participation rates // Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention. 2009; 29: 365–9.
20. Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии. Физиологический журнал, 2013. Т.59, № 6, 141-153
21. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011, № 1. – с.3-19
22. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторных систем. Руководство для врачей. 2-е издание. Москва. Ленандт. 2016. – 496 с.
23. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). Москва, Научный мир. 2003. – 328 с.
24. Pittman R.N. Regulation of tissue oxygenation. – Morgan and Claypool Life Sciences. – 2011. P. 89
25. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия. Международный медицинский журнал. – 2003. – Т. 9. – № 1. с 130-134
26. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Борисюк М.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты. – Гродно, 2003. – 236 с.
27. Evans E., Mohandas N., Leung A. Static and dynamic rigidities of normal and sickle erythrocytes. Journal of Clinical Investigation. – 2012. – № 73. – p. 477-488
28. Lipowsky H.N. Blood rheology aspects of the microcirculation/ Handbook of Hemorheology and Hemodynamics. – O.K. Baskurt et al. (Eds.) – IOS Press, 2007. – pp. 307-321
29. Mohandas N. Gallagher P. Red cell membrane: past, present, and future // Blood. – 2008. – Vol. 112. – N 10. – pp. 3838-3848.
30. Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х. Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию. – Москва. Издательство ГОУ ВПО «РГМУ», 2004. – 280 с.
31. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Особенности структуры и функций эритроцитарной мембраны // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-2. – с. 328-331
32. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. В 3-х томах. Т.3. Москва. Ньюдиамед. – 2005. – 416 с.
33. Козинец Г.И. Клетки крови и костного мозга. Москва. МИА. – 2004. – 240 с.
34. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. Москва. МИА. – 2004. – 173 с.
35. Мчеллешвили Г.И. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение. Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – № 4. – с. 18-24
36. Трошкина Н.А., Циркин В.И., Дворянский С.А. Эритроцит: строение и функции его мембраны. Вятский медицинский журнал. 2007. – № 7. – с. 32-40
37. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологии разного генеза. Бюллетень ВСЦО РАМН. 2010. – № 3 (73). – с. 334-354
38. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов Н.И. Физиология системы гемостаза. Москва. Медицина. 1995. – 243 с.
39. Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Колосова М.В., Новицкий В.В. Типовая реакция периферического звена эритрона при патологических процессах. Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – №1. с. 29-35
40. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Федорова Т.С. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы. Бюллетень сибирской медицины. – 2006. № 2. с. 62-68
41. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей. Москва, Медицина. – 1995. – 640 с.
42. Зильбернагл С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Пер. с англ. Москва. Практическая медицина. – 2015. – 437 с.
43. Brunk U.T., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging // Eur. J. Biochem. – 2002. – 269. – P. 1996-2002.
44. Lukyanova L. D., Germanova E. L., Kirova Yu. I. The Signal Function of Succinate and Free Radicals in Mechanisms of Preconditioning and Long-term Adaptation to Hypoxia. – In: Adaptation Biology and Medicine. Cell Adaptations and Challenges. Wang P., Kuo C. -H., Takeda N. and Singal P.K. (eds). – 2011. – 6. – P. 251-277.
45. Frank W. Booth, Ph.D., 1 Christian K. Roberts, Ph.D., 2 and Matthew J. Laye, Ph.D. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases Comprehensive Physiology 2012 Apr; 2(2): 1143–1211.

REFERENCES

1. Arthur C. Guyton, John E. Hall. Textbook of Medical Physiology, transl. from English. Logosfera, Moscow. 2008; 1274 pp.
2. D. Nelson. Lehninger Principles of Biochemistry, 3 volumes, transl. from English. D. Nelson, M. Cox. Volume 2: Bioenergetics and metabolism. Binom, Moscow. 2015; 636 pp.
3. A.Y. Baranovsky. Dietology, 5th edition. Piter, Saint Petersburg. 2017; 1104 pp.
4. L.V. Golinskaya, S.N. Afonina, E.N. Lebedeva, A.A. Nikanorov. Biochemistry of nutrition and digestion. International Journal of Experimental Education. 2015; 12(4): 564 – 565.
5. V.M. Rosenthal. Personalized nutrition. Arhitektura-C, Moscow. 2005; 544 pp.
6. M. Gerald, M. Fuller, Dennis Shields. Molecular basis of medical cell biology, transl. from English. Binom, Moscow. 2016; 239 pp.
7. J. G. Salway. Medical biochemistry at a glance, transl. from English, 3rd edition. Goetar-Media, Moscow. 2015; 159 pp.
8. Nick Lane. Mitochondria and the meaning of life, transl. from English. Piter, Saint Petersburg. 2016; 367 pp.
9. A.I. Klembovsky. The problem of cellular energetic dysfunction in human pathology (Pathogenesis and Correction) // A.I. Klembovsky, V.S. Sukhorikov. Annals of the Russian Academy of Natural Sciences. 2007; 4: 62 – 69.
10. A.K. Zhigunova. Cardioprotector ATP-long® and its effects on metabolic processes in the myocardium. The Ukrainian Medical Journal. 2012; 3: 24- 29.
11. B. Alberts. Molecular biology of the cell, 3 volumes, transl. from English. Mir, Moscow. 1994; Vol. 1: 517 pp.
12. Fabio Demontis, Norbert Perrimon, FOXO/4E-BP Signaling in Drosophila Muscles Regulates Organism-wide Proteostasis during Aging, Cell. 2010, 143 (5): 813–825
13. V.P. Skulachev. Evolution, mitochondria and oxygen. Soros Educational Journal. 1999; 9: 1–7.
14. V.P. Skulachev. Oxygen in a living cell: good and evil. Soros Educational Journal. 1996; 3: 4–16.
15. Y.V. Postnov. Insufficient ATP production due to mitochondrial calcium overload as a source of blood pressure elevation in primary hypertension. Cardiology. 2005; 10: 4 – 11.
16. I.O. Mazunin, N.V. Volodko. Mitochondria: life in the cell and its consequences. Priroda. 2010; 10: 3 – 14.
17. N.V. Rylova, A.A. Biktimirova. Indices of cell energy exchange of young sportsmen. Practical Medicine. 2013; 75 (6): 30 – 34.
18. Margolis M. Lee. Optimizing Intramuscular Adaptations to Aerobic Exercise: Effects of Carbohydrate Restriction and Protein Supplementation on Mitochondrial Biogenesis. American Society for Nutrition. 2013; 4: p. 657–664.
19. Mueller E., Savage P.D., Schneider D.J. Effect of a computerized referral at hospital discharge on cardiac rehabilitation participation rates. Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention. 2009; 29: 365–9.
20. L.D. Lukyanova. Mitochondrial signaling in adaptation to hypoxia. Physiological Journal. 2013; 59(6): 141 – 153.
21. L.D. Lukyanova. Current issues of adaption to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. Journal of Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2011; 1: 3 – 19.
22. A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov. Functional status of microcirculatory-tissue systems. Manual for physicians. 2nd edition, Lenand, Moscow. 2016; 496 pp.
23. A.I. Krupatkin. Clinical neuroangiophysiology of the limbs (perivascular innervation and nerve trophism). Nauchny Mir, Moscow. 2003; 328 pp.
24. Pittman R.N. Regulation of tissue oxygenation. – Morgan and Claypool Life Sciences. 2011; p. 89
25. A.N. Korzh. Currents concepts about the structure, function and biological role of the vascular endothelium. International Journal of Medicine. 2003; 9(1): 130 – 134.
26. V.V. Zinchuk, N.A. Maksimovich, M.V. Borisyuk. Functional oxygen transport system: fundamental and clinical aspects. Grodno, 2003; 236 pp.
27. Evans E., Mohandas N., Leung A. Static and dynamic rigidities of normal and sickle erythrocytes. Journal of Clinical Investigation. 2012; 73: 477 – 488.
28. Lipowsky H.H. Blood rheology aspects of the microcirculation/ Handbook of Hemorheology and Hemodynamics. – O.K. Baskurt et al. (Eds.). IOS Press, 2007; 307-321.
29. Mohandas N. Gallagher P. Red cell membrane: past, present, and future // Blood. 2008; 112(10): 3838 – 3848 pp.
30. N.N. Firsov, P.H. Dzhanaashia. Introduction into experimental and clinical hemorheology. RGMU, Moscow. 2004; 280 pp.
31. N.P. Chesnokova, E.V. Ponukalina, M.N. Bizenkova. The erythrocyte membrane properties and functions. Progress in Natural Science. 2015; 1-2: 328 – 331.
32. A.I. Vorobyev. Manual of hematology, 3 Volumes. Newdiamed, Moscow. 2005; Vol. 3, 416 pp.
33. G.I. Kozinets. The blood and bone marrow cells. MIA, Moscow. 2004; 240 pp.
34. V.M. Pogorelov, G.I. Kozinets, L.G. Kovaleva. Laboratory and clinical diagnosis of anaemia. MIA, Moscow. 2004; 173 pp.
35. G.I. Mchedlishvili. Hemorheology in the microcirculation system: its specificity and practical significance. Thrombosis, hemostasis and rheology. 2002; 4: 18 – 24.
36. N.A. Troshkina, V.I. Tsirkin, S.A. Dvoryanskiy. Erythrocyte: structure and functions of its membrane. Vyatskiy Medical Bulletin. 2007; 7: 32 – 40.
37. M.K. Borovskaya, E.E. Kuznetsova, V.G. Gorokhova, L.B. Koryakina. Structural and functional characteristics of erythrocyte membrane and its changes in pathologies of various genesis. Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center SB RAMS. 2010; 3(73): 334 – 354.
38. V.P. Baluda, M.V. Baluda, N.I. Deyanov. Physiology of the system of hemostasis. Medicine, Moscow. 1995; 243 pp.
39. N.V. Ryazantseva, E.A. Stepovaya, M.V. Kolosova, V.V. Novitskiy. Typical reaction of peripheral link of erythron in the pathological processes. Bulletin of Siberian Medicine. 2002; 1: 29 – 35.
40. V.V. Novitskiy, N.V. Ryazantseva, E.A. Stepovaya, T.S. Fedorova. Molecular disorders of erythrocyte membrane due to pathology of different genesis are typical reaction of a body: contours of the problem. Bulletin of Siberian Medicine. 2006; 2: 62 – 68.
41. V.V. Serov, V.S. Paukov. Inflammation: Manual for physicians. Medicine, Moscow. 1995; 640 pp.
42. S. Silbernagl, F. Lang. Color Atlas of pathophysiology, transl. from English. Practical Medicine, Moscow. 2015; 437 pp.
43. Brunk U.T., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. Eur. J. Biochem. 2002; 269: 1996–2002.
44. Lukyanova L. D., Germanova E. L., Kirova Yu. I. The Signal Function of Succinate and Free Radicals in Mechanisms of Preconditioning and Long-term Adaptation to Hypoxia. In Adaptation Biology and Medicine. Cell Adaptations and Challenges. Wang P., Kuo C. -H., Takeda N. and Singal P.K. (eds). 2011; 6: 251 – 277.
45. Frank W. Booth, Ph.D., 1 Christian K. Roberts, Ph.D., 2 and Matthew J. Laye, Ph.D. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases Comprehensive Physiology 2012 Apr; 2(2): 1143–1211.

РЕЗЮМЕ

Общезвестно, что митохондриальная дисфункция лежит в основе большинства возраст зависимых не инфекционных хронических заболеваний, которая сопровождается критическим снижением аэробного производства АТФ. Адекватное запросам внешней среды функционирование митохондрий происходит только при достаточном парциальном напряжении кислорода на внутренней митохондриальной мембране, что позволяет осуществлять максимально эффективное энергообразование, удовлетворяющее потребности клетки в энергии. Конечными продуктами аэробного метаболизма в здоровых митохондриях являются восстановленные протоны и акцептированные на молекуле кислорода свободные электроны, и, как следствие, образование АТФ и физиологических метаболитов в виде молекул воды и углекислого газа. Нарастающая субклиническая хроническая клеточная гипоксия, вызванная комплексом причин взаимозависимых с поступлением энергетических метаболитов с пищей и оксигенацией тканей, приводят к митохондриальной дисфункции и последующей активации перекисного окисления липидов мембран клеток, что ведет к развитию оксидативного стресса,

как одной из основных причин развития хронических возраст зависимых неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: метаболизм, энерггомеостаз, митохондрии, гликолиз, дыхательная цепь, хроническая тканевая гипоксия, метаболический ацидоз, оксидативный стресс.

ABSTRACT

It is well known that mitochondrial dysfunction is directly related to many age-dependent noninfectious chronic diseases accompanied by the critical reductions in the aerobic synthesis of ATP. The ability of mitochondria to comply with the environmental conditions and proper mitochondrial functioning occur only in the presence of adequate partial pressure of oxygen in the inner mitochondrial membranes, which results in the most effective energy production while meeting the cellular needs in energy. The reduced protons and free electrons accepted in the oxygen molecules are end products of aerobic metabolism in healthy mitochondria, leading to production of ATP and formation of such physiological metabolites as water and carbon dioxide. The increasing subclinical cellular hypoxia caused by interdependent complex factors – dietary intake of energy metabolites and tissue oxygenation – contributes to oxidative stress, which is commonly accepted as one of the main causes of age-dependent noninfectious chronic diseases.

Keywords: metabolism, energy homeostasis, mitochondria, glycolysis, respiratory chain, chronic tissue hypoxia, metabolic acidosis, oxidative stress.

Контакты:

Тарасевич А.Ф. E-mail: tarasevich1902@gmail.com