

Л.Д. Лукьянова

## Молекулярные механизмы тканевой гипоксии и адаптация организма

*Рассматривается механизм участия аэробного энергетического обмена в формировании срочных и долгосрочных механизмов адаптации к гипоксии. Постулируется, что изменения кинетических свойств митохондриальных ферментных комплексов (МФК) в ответ на дефицит кислорода и, в первую очередь, ферменты субстратного участка дыхательной цепи – (МФК I), являются причиной возникновения различных стадий биоэнергетической (тканевой) гипоксии. Показано, что экономизация энергетического обмена при адаптации к гипоксии происходит за счет образования новой популяции митохондрий, обладающих меньшими размерами, сниженным содержанием цитохромов, но характеризующихся более высокой активностью ферментов и более низким их сродством к своим субстратам, а также высокой эффективностью окислительного фосфорилирования. При этом происходит увеличение количества митохондрий в клетке. Показана возможность как прямого воздействия кислородной недостаточности на биоэнергетический аппарат клетки, так и опосредованного, через стрессорную активацию нейрогуморального звена. Последнее приводит к запуску неспецифического каскада функционально-метаболических реакций и, в конечном счете, к нарушению доставки кислорода к клетке, что также способствует развитию биоэнергетической гипоксии. Установлены генотипически обусловленные различия в кинетических свойствах МФК, играющие ведущую роль в формировании функционально-метаболического “портрета” устойчивых и неустойчивых к гипоксии животных, а также в формировании срочных и долгосрочных механизмов адаптации к гипоксии. Показано, что эти механизмы могут быть использованы не только для разработки тактики и стратегии фармакологической коррекции гипоксических состояний, но и для оптимизации немедикаментозных способов увеличения неспецифической резистентности организма.*

### **Митохондриальная дисфункция – ведущий механизм в ответной реакции клетки на дефицит кислорода**

Энергетический обмен, необходимый для реализации разных энергозависимых функций (механической, химической, осмотической, электрической) является ведущим метаболическим звеном в жизнедеятельности клетки. Признаки угнетения энергозависимых процессов появляются при снижении внутриклеточного содержания АТФ на 10 – 15 %, а при снижении

его содержания на 25 – 30 % наблюдается их полное угнетение. В то же время известно, что энергетический обмен – это мишень для гипоксии. Подавление синтеза энергии в условиях дефицита кислорода, приводящее к снижению содержания внутриклеточного АТФ ниже физиологической нормы и сопряженному торможению энергозависимых процессов, является причиной мультисистемных и полиорганных функционально-метаболических нарушений, характерных для гипоксии. Все это

© Л.Д. Лукьянова

определяет исключительную важность проблемы регуляции энергетического обмена, поддержания и сохранения энергетического гомеостаза в организме не только в норме, но и при патологиях и, в первую очередь, в условиях кислородной недостаточности.

Главные поставщики энергии – аэробные окислительные процессы, протекающие в митохондриальной дыхательной цепи. 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 такие клетки, как нейроны и кардиомиоциты, потребляется митохондриями.

Митохондрии, в которых осуществляется аэробный синтез АТФ, – это субклеточные сложно организованные образования, выполняющие роль генераторов и преобразователей энергии. Группа ферментов и белков, участвующих в процессах окислительного фосфорилирования и образования АТФ и локализованных во внутренней мембране митохондрий и кристах, получила название митохондриальной дыхательной цепи. По своим физико-химическим и функциональным свойствам ферменты митохондриальной дыхательной цепи объединены в четыре митохондриальных ферментных комплекса (МФК I – IV), находящихся в термодинамическом равновесии и выполняющих функцию окислительно-восстановительных переносчиков протонов и электронов. Движущей силой переноса восстановительных эквивалентов по дыхательной цепи от доноров-субстратов к молекулярному кислороду является градиент окислительно-восстановительных потенциалов. Высвобождающаяся при этом энергия используется для образования мембранного потенциала и синтеза АТФ.

Именно АТФ является наиболее важным аккумулятором химической энергии, так как при его распаде выделяется энергия.

Согласно современным представлениям [17, 19-20, 22, 23, 43], снижение доставки кислорода к клетке приводит к функционально-метаболическим нарушениям, среди которых изменения в МФК I – IV играют ведущую роль. Этот процесс может быть описан следующим образом (рис.1).

1. Изменения электротранспортной функции дыхательной цепи начинаются на ее субстратном (НАД-зависимом) участке и первично связаны с нарушениями функции МФК I. В ответ на снижение концентрации кислорода происходит вначале усиление, а затем подавление его активности (ингибирование НАД-зависимого пути окисления субстратов цикла трикарбоновых кислот – главного поставщика восстановительных эквивалентов в дыхательную цепь).

2. Этот процесс сопровождается, как правило, включением компенсаторных путей окисления субстратов, позволяющих сохранить сопрягающую функцию МФК III и IV, среди которых активация МФК II (сукцинатоксидазный путь окисления) играет особую роль (компенсаторная стадия тканевой или биоэнергетической гипоксии).

3. При увеличении тяжести и/или длительности гипоксического воздействия нарушения электротранспортной функции дыхательной цепи последовательно распространяются вначале на МФК III (на область цитохромов в-с) (стадия декомпенсации) и затем на МФК IV (цитохромоксидазу – ЦХО), который инактивируется лишь при очень низких значениях  $PO_2$  (терминальная стадия биоэнергетической гипоксии).

Таким образом, в ходе нарастания тяжести гипоксии происходит смена регуляторных механизмов и лимитирующих

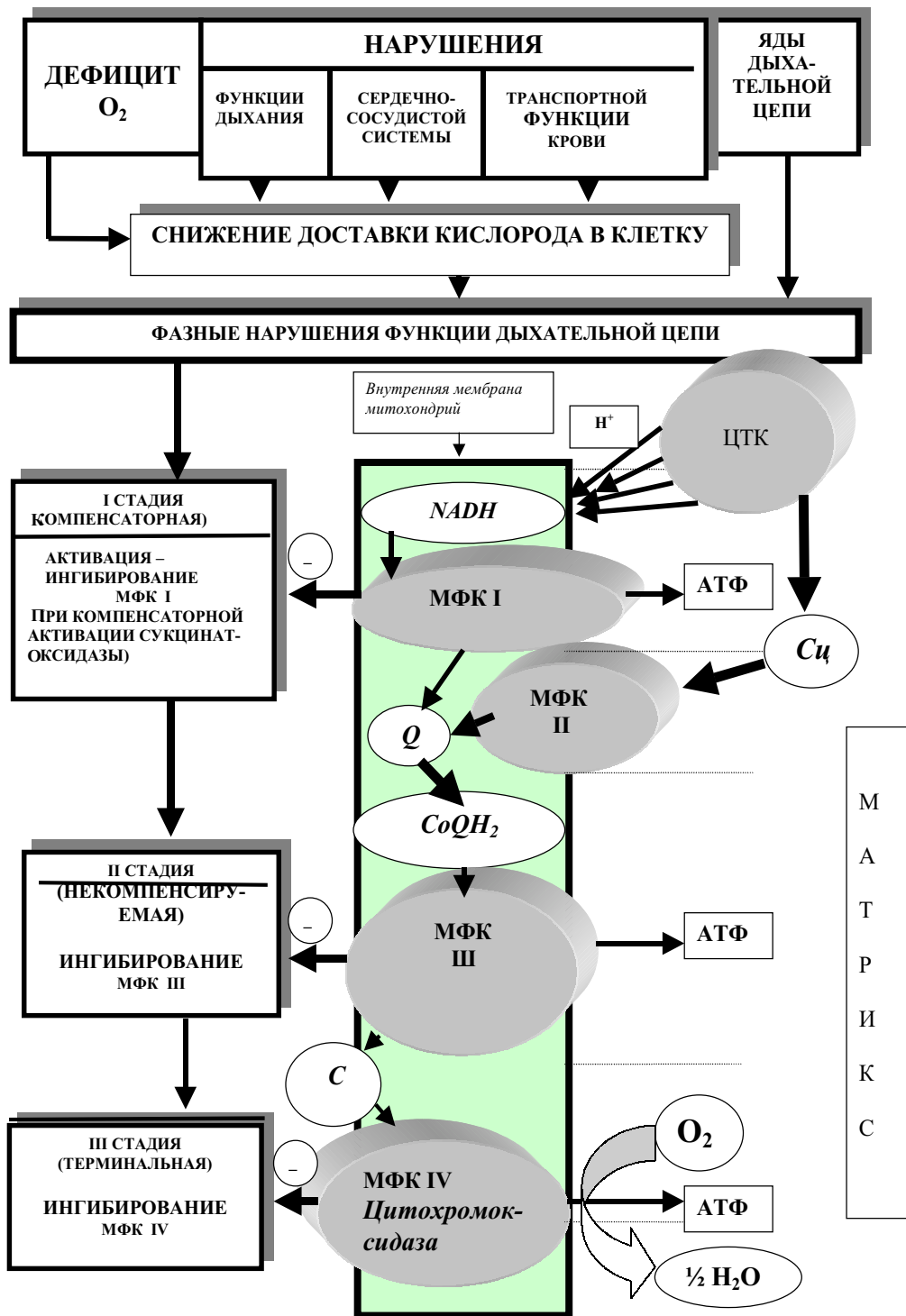


Рис.1. Схема последовательного нарушения различных ферментных комплексов при разных формах гипоксии.

участков процесса. На ранней стадии гипоксии синтез энергии лимитируется подавлением переноса электронов через МФК I; при гипоксии средней тяжести лимитирующим участком становится перенос электронов через МФК III; в терминальный период (аноксия) происходит ингибирование МФК IV (цитохромоксидазы – ЦХО). Изложенная последовательность изменений активности различных МФК при гипоксии отличается от традиционных представлений о возникновении тканевой гипоксии, которые связывают ее с инактивацией исключительно только терминального фермента дыхательной цепи – ЦХО. При этом не учитывается, что последняя обладает огромным сродством к кислороду ( $K_m(O_2)$  ЦХО равна  $10^{-7}$  –  $10^{-8}$  моль/л), в силу чего ее инактивация возможна лишь при практическом отсутствии кислорода в среде. В то же время известно, что даже при острой кислородной недостаточности содержание кислорода в крови составляет не менее  $10^{-5}$  моль/л. А это значит, что инактивация фермента в таких условиях происходить не должна. Таким образом, ЦХО не является лимитирующим участком процесса в широком диапазоне  $pO_2$ , вплоть до аноксической области. Описываемое рядом авторов снижение ее активности при сравнительно высоких значениях содержания кислорода в среде может быть связано с ограничением в этих условиях поступления электронов от субстратного участка дыхательной цепи через цитохромы в-с.

К настоящему времени накопилось достаточно фактов, подтверждающих правильность изложенных выше представлений о причинах и фазном характере нарушений энергетического обмена при гипоксии. При этом имеются многочисленные данные, доказывающие, что ингибирование МФК I является наиболее ранней ответной реакцией дыхательной

цепи на снижение содержания кислорода, которая опережает инактивацию остальных митохондриальных ферментов [17, 19, 20, 22, 23, 28, 36, 40, 42-47] и сопровождается изменениями функции и содержания железо-серных центров, входящих в ее состав [1]. Очень важно, что на этом этапе подавления основного (НАД-зависимого) пути окисления субстратов в дыхательной цепи происходит активация альтернативных метаболических потоков, выполняющих функцию срочных компенсаторных биоэнергетических механизмов. Благодаря этому сохраняется поступление восстановительных эквивалентов на цитохромный участок дыхательной цепи, а, следовательно, и сопрягающая функция МФК III и МФК IV, а также синтез АТФ.

Особая роль в этом процессе принадлежит сукцинатоксидазному пути окисления, вовлечение которого в окислительный метаболизм препятствует снижению на ранней стадии гипоксии внутриклеточного содержания АТФ и который может рассматриваться как главный механизм срочной адаптации клетки к дефициту кислорода [12-14, 17, 19-22, 28, 30-31, 36, 43-44]. На еще более поздних стадиях гипоксии перенос электронов через цитохромный ее участок (МФК III) ограничивается, видимо, из-за лабильности мембран и выхода из внутренней митохондриальной мембраны несвязанного  $CoQ$  и цитохрома с [18-20].

Итак, следствием неадекватного снабжения тканей и органов кислородом является дисфункция митохондриального аппарата, которую мы условно называем биоэнергетической гипоксией и которая выражается в фазных изменениях активности митохондриальных ферментных комплексов, приводящих в итоге к подавлению аэробного синтеза энергии, энергозависимых функций и метаболизма клеток.

Таким образом, дыхательная цепь в условиях снижения доставки кислорода к

клеткам вовлекается в процесс как единая функционально-метаболическая система, выполняя тем самым роль регулятора и модулятора потребления кислорода и скорости его поступления из внеклеточной среды к митохондриям. Этот механизм, видимо, играет роль внутриклеточной триггерной системы, сигнализирующей об изменениях содержания кислорода во внеклеточной среде и запускающей каскад функционально-метаболических внутриклеточных реакций, формирующий в итоге суммарный системный ответ организма на дефицит кислорода. Поэтому эффекты низких концентраций кислорода, связанные с нарушением энергетического обмена, могут выявляться как на изолированных клетках, так и на системном уровне. В последнем случае они реализуются через активацию симпато-адреналовой системы и характерного для этого процесса каскада функциональных нарушений, вторично приводящих к митохондриальной дисфункции

и энергетическим нарушениям (рис.2).

Таким образом, реакция организма на дефицит кислорода является отражением сложного полифункционального ответа клетки, координированного нейрогуморальными механизмами, где в общей иерархии внутриклеточных процессов энергетический обмен выполняет триггерную роль, а нарушения функции митохондриальных ферментных комплексов являются базисным механизмом любой формы гипоксии. Более того, сейчас уже очевидно, что митохондриальная дисфункция является обязательной составляющей любой формы гипоксии, ее базовым молекулярным механизмом (рис.3) и может рассматриваться как типовой патологический процесс [23].

### Роль митохондриальной дисфункции в формировании резистентности организма к гипоксии

Учитывая роль митохондриальной дыхательной цепи в ответной реакции на ги-

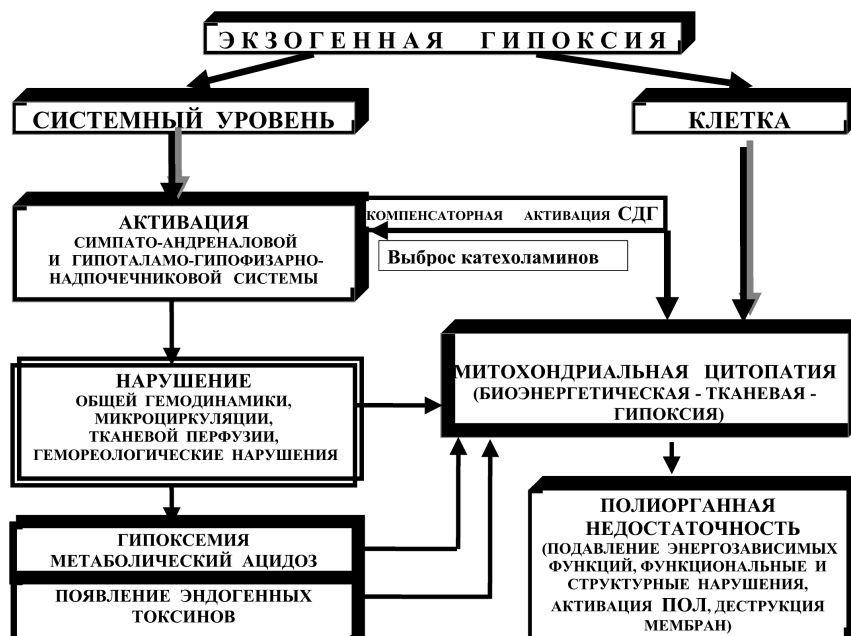


Рис.2. Схема формирования биоэнергетической гипоксии при развитии реакций стресс-синдрома на системном уровне и при прямом действии дефицита кислорода на клетку.

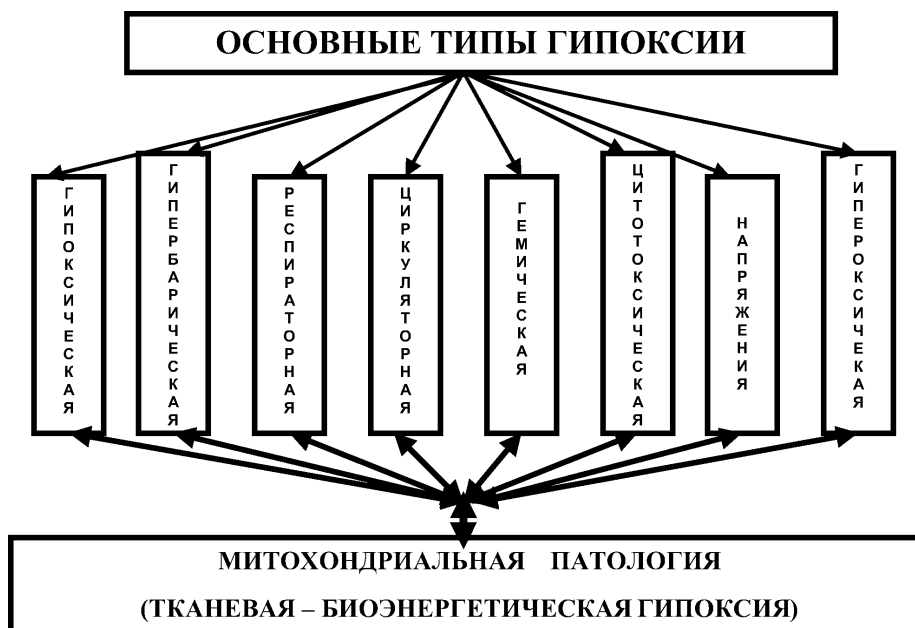


Рис.3. Митохондриальные дисфункции, лежащие в основе биоэнергетической гипоксии, являются молекулярным механизмом разных типов гипоксии.

поксию, следует предполагать возможность генетически обусловленных различий в функционировании МФК у животных с разной резистентностью к кислородной недостаточности. Экспериментальная проверка этого предположения полностью его подтвердила. Особенности работы митохондриальных ферментных комплексов в мозгу высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии животных первым исследовал Дудченко [6]. Ему удалось показать различия в кинетических характеристиках некоторых ферментов дыхательной цепи. Позднее Березовский [2] также отмечал неодинаковое использование субстратов окисления в мозгу высокоустойчивых и низкоустойчивых крыс. Наши исследования в период 1978 – 1999 гг. [ 7-11, 15-17, 19, 20, 22, 23, 25-29, 34, 35, 37-39, 42, 43,] не только подтвердили, но существенно расширили и дополнили представления об особенностях аэробного энергетического обмена в двух крайних по чувствительности к гипоксии

группах животных – высокоустойчивых и низкоустойчивых .

Так, было показано, что в митохондриях головного мозга интактных высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии крыс исходно одинаковая эффективность окислительного фосфорилирования достигается за счет большей скорости фосфорилирующего дыхания и большей напряженности энергообразования у последних. Это свидетельствует об исходно меньшей экономичности у них этого процесса.

Различия в энергетическом обмене у высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии животных сохраняются и при моделировании острой гипоксии. Например, начальная фаза усиления энергетического обмена в условиях гипоксии, связанная с активацией НАД-зависимого окисления, более выражена в мозгу высокоустойчивых животных. Сменяющее ее при увеличении тяжести гипоксии угнетение НАД-зависимого окисления, наобо-

рот, развивается раньше и выражено сильнее в мозгу низкоустойчивых крыс. [19, 28, 37, 38]. Эти особенности реакции МФК I на гипоксию коррелируют с изменениями в содержании АТФ. Так, при оценке зависимости внутриклеточного уровня АТФ от  $pO_2$  в мозгу и гепатоцитах установлено, что снижение концентрации АТФ в тканях низкоустойчивых животных начинается при более высоких его значениях и выражено гораздо сильнее, чем в тех же тканях высокоустойчивых крыс [7, 8, 11, 26-28].

Различия в окислительной способности НАД-зависимого участка дыхательной цепи в мозгу высоко- и низкоустойчивых животных отражают особенности кинетических характеристик некоторых ферментов МФК I. Например, в мозгу низкоустойчивых крыс максимальная активность ( $V_{max}$ ) и значения  $K_m$  (НАДН) для главного фермента МФК I НАД-цитохром с-редуктазы в нормоксических условиях достоверно ниже, чем в мозгу высокоустойчивых крыс [9-11, 19, 44]. Аналогичные, хотя и менее выраженные различия в кинетических показателях характерны для ЦХО мозга интактных высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных. Это означает, что в мозгу низкоустойчивых животных данные ферменты быстрее насыщаются субстратом (НАДН или цитохрома-с) и медленнее его окисляют, что и может быть причиной более низкой в этом случае активности, например НАД-оксидазного пути окисления субстратов, и более быстрой его инактивации.

Эти же кинетические особенности фермента лежат в основе его меньшей окислительной эффективности в мозгу низкоустойчивых при низких значениях отношения  $НАД^+ / НАДН$ , которые, как известно, наблюдаются при гипоксии. Благодаря им подавление активности МФК I в мозгу низкоустойчивых крыс наступает раньше и выражено сильнее, чем в мозгу

высокоустойчивых животных. Таким образом, хотя на начальных стадиях гипоксии НАДН-оксидазный путь окисления является лимитирующим как в мозгу высоко-, так и низкоустойчивых к гипоксии животных, степень его подавления у них различна, что и определяет неодинаковый характер последующих нарушений синтеза энергии. Аналогичные различия в кинетических характеристиках митохондриальных ферментов были получены для печени высоко- и низкоустойчивых к гипоксии крыс [9-10].

Существование различий в кинетических свойствах ферментов дыхательной цепи у высоко- и низкоустойчивых крыс свидетельствует о том, что данное явление генетически обусловлено, что может определять особенности “функционально-метаболического портрета” животного [19, 44]. При этом энергетический обмен включается в качестве одного из ведущих факторов, определяющих формирование индивидуальной резистентности организма.

### **Взаимосвязь особенностей работы митохондриальной дыхательной цепи у высоко- и низкоустойчивых животных и их “функционально-метаболического портрета”**

Генотипически обусловленные различия между высоко- и низкоустойчивых животными подтверждаются исследованиями белкового спектра мозга [3]. При картировании белков головного мозга у высоко- и низкоустойчивых животных среди 339 выделенных белковых фракций было выявлено 15, проявляющих изменчивость в разных вариантах опытов. В 9 из них варибельность носила особо выраженный характер. При этом в коре головного мозга высоко- и низкоустойчивых крыс между варибельными белковыми фракциями были обнаружены достоверные количественные и качественные различия. Уже через час после подъема животных в барокамере на критическую вы-

соту и пребывания их там до агонального состояния происходило существенное разнонаправленное изменение содержания белка в большинстве переменных фракций в мозгу высоко- и низкоустойчивых особей. Это свидетельствует, во-первых, о генетически детерминированном процессе и, во-вторых, об участии белков мозга в срочных адаптивных реакциях организма на стрессовое гипоксическое воздействие, в основе которых, возможно, лежат те же механизмы, что и при образовании хидшоков белков.

В настоящее время имеется большой банк данных, показывающий, что высоко- и низкоустойчивых животных различают особенностями функционирования центральной нервной системы. Так, например, при подъеме животных в барокамере на критическую высоту динамика ЭЭГ и спектров ее мощности принципиально различается у высоко- и низкоустойчивых крыс [33]. У первых – это фазный процесс с постепенно нарастающим сдвигом в область медленноволновой компоненты ЭЭГ, максимально выраженным на высоте 9-10 тыс.м. У вторых фазность отсутствует и сдвиг в область медленноволновых колебаний проявляется гораздо раньше – на высоте 5 – 8 тыс. м.

Имеются данные о том, что характер реакции животного на гипоксию коррелирует с типом нервной системы. При этом предполагается прямая связь между типом нервной системы животного и потерями макроэргов в мозговой ткани при острой гипоксии [41]. Считается, что низкоустойчивые – это животные, преимущественно обладающие слабым типом нервной системы с повышенной эмоциональной реактивностью, с менее развитым внутренним торможением. Они характеризуются повышенной возбудимостью и быстрой истощаемостью возбудительного процесса и отвечают на гипоксическое воздействие возбуждением и активацией дви-

гательной реакции. Судорожная готовность у низкоустойчивых крыс выражена гораздо сильнее, чем у высокоустойчивых, и клоническая фаза у них также достоверно длиннее.

Для высокоустойчивых животных характерно более выраженное внутреннее торможение; на острую гипоксию, ишемию мозга, отравление СО они реагируют тормозной реакцией. Высокоустойчивые к гипоксии животные более устойчивы к нембуталовому наркозу, чем низкоустойчивые. Более высокая устойчивость высокоустойчивых животных к воздействию острой гипоксии коррелирует с более низкой тревожностью, малой чувствительностью к любым провоцирующим воздействиям, склонностью к социальному доминированию и умеренной агрессивности.

Различия между высоко- и низкоустойчивыми животными касаются и состояния трех ведущих регуляторных систем, обеспечивающих доставку кислорода к тканям: системы дыхания, состояния сердечно-сосудистой системы и транспортной функции крови.

Для низкоустойчивых к гипоксии крыс характерна более высокая возбудимость дыхательного центра сравнительно с высокоустойчивыми, быстрая его истощаемость, повышенная фоновая частота дыхания, увеличенная реактивность внешнего дыхания в условиях гипоксии, так же как и его способность к более быстрой декомпенсации.

У этих же животных отмечена склонность к фоновой тахикардии, резкой, сравнительно с высокоустойчивыми, активации при острой гипоксии сердечной деятельности с последующей быстрой декомпенсацией, первичное усиление при этом кровотока с развитием острой сосудистой недостаточности. Реакция сердечно-сосудистой системы на гипоксию у высокоустойчивых животных выражена гораздо слабее.



Высоко- и низкоустойчивых животные принципиально различаются и по биохимическим свойствам крови. Именно в крови впервые были обнаружены два маркера генетической устойчивости животных к гипоксии: различия в типах гемоглобина и концентрация  $K^+$ . Проведенные нами исследования биохимического состава крови у интактных высоко- и низкоустойчивых крыс [42] показали, что низкоустойчивых животные отличаются от высокоустойчивых:

- более низкими значениями  $pO_2$  крови и артерио-венозной разницы, что говорит о повышенной напряженности кислород-транспортной системы;

- более низкими значениями pH и более высокими значениями  $pCO_2$ , что свидетельствует о признаках базового респираторного ацидоза. Сочетание такой тенденции с более низкой концентрацией бикарбонатов и дефицитом буферных оснований (BE), отражающее наличие в крови значительного количества недоокисленных продуктов, позволяет говорить о том, что у низкоустойчивых крыс исходно выражена склонность к метаболическому ацидозу;

- гиперкалиемией, которая, как известно, сопровождает метаболический ацидоз и может быть связана с почечной недостаточностью;

- тенденцией к гипергликемии и гиперлипидемии, что может быть результатом влияния метаболического ацидоза и гиперкалиемии на ключевые ферменты углеводного и жирового обмена и причиной сниженной способности низкоустойчивых к физическим нагрузкам;

- более высокими значениями активности некоторых ферментов крови – маркеров состояния плазматических мембран (аспартатаминотрансферазы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы), что свидетельствует, с одной стороны, об исходно увеличенной проницаемости мембран у

этих животных и, с другой, об их склонности к застойным явлениям, способствующим развитию тканевой гипоксии, недостаточности сердечной деятельности и нарушению функции коры головного мозга.

Таким образом, такие показатели кислотно-щелочного состава крови, как  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH, BE и  $K^+$ , характеризующие на базальном уровне ее способность к транспорту кислорода и функционирования систем, ответственных за поддержание кислородного гомеостаза, являются прогностически значимыми и могут использоваться для оценки резистентности животных к гипоксии. Это заключение имеет принципиальное значение, так как известно, что внутриклеточный редокс-потенциал регулирует активность ключевых ферментов углеводного и жирового обмена.

Следовательно, наличие базального метаболического ацидоза у низкоустойчивых животных, гипертриглицеринемия и повышенное содержание глюкозы в крови могут быть показателями исходно более низкого уровня обмена жирных кислот и углеводов. В пользу последнего говорят и данные о более низком базальном содержании молочной кислоты в миокарде и мозгу низкоустойчивых крыс, более низкой активности ЛДГ в мозгу и печени низкоустойчивых по сравнению с высокоустойчивыми животными [42], а также то, что острая гипоксия приводит к меньшему увеличению активности гексокиназы в ткани мозга и миокарда низкоустойчивых животных соответственно.

Следует отметить, что для некоторых людей также характерны явления фонового ацидоза, коррелирующие с низкой резистентностью к гипоксии и сниженной физической работоспособностью [33].

Все описанные функционально-метаболические особенности, характерные для низкоустойчивых животных, как известно, сопровождают состояние стресса и

отражают перенапряжение симпатoadреналовой и кислородтранспортной систем. Об этом же свидетельствует и высокая концентрация глюкозы в крови низкоустойчивых животных, которая может быть связана с усилением выработки контринсулярных гормонов, в частности катехоламинов и глюкокортикоидов [4, 14]. Все это указывает на существенные различия в состоянии симпатoadреналовой системы у высоко- и низкоустойчивых животных. Это подтверждается экспериментальными данными о базовых различиях между высоко- и низкоустойчивыми животными в массе тимуса и надпочечников (у первых она на 32 и 38 % соответственно меньше, чем у вторых), а также о базальном содержании в тканях катехоламинов, которое значимо больше у высокоустойчивых животных [42].

Острое гипоксическое воздействие (подъем животных в барокамере на критическую высоту) приводит к увеличению накопления катехоламинов в этих тканях, причем у высокоустойчивых значительно больше, чем у низкоустойчивых. Все это указывает на исходно различное состояние стресс-активирующей системы у животных двух групп: исходно большее ее напряжение и меньшую резервную мощность симпатoadреналовой системы у низкоустойчивых сравнительно с высокоустойчивыми. Тонус симпатoadреналовой системы может иметь особое значение в регуляции снабжения клетки кислородом. Именно он может быть причиной метаболического ацидоза и повышенного напряжения функции кислородтранспортной системы крови.

Все эти типологические функционально-метаболические различия между высоко- и низкоустойчивыми животными особенно четко выявляются при предъявлении им стресс-нагрузок, которые сопровождаются увеличением тонуса адренергической системы. Так, например острая

гипоксическая нагрузка, которая развивается по типу стресса, приводит к усилению выраженности метаболического ацидоза и увеличению в крови недоокисленных продуктов, а также гиперкалиемии, как у высоко-, так и низкоустойчивых. Однако у высокоустойчивых животных увеличивается  $pO_2$  крови и артерио-венозная разница по кислороду, что говорит о включении у них мощных компенсаторных механизмов, позволяющих животным преодолевать стрессовую нагрузку. У низкоустойчивых крыс, наоборот,  $pO_2$  крови и артерио-венозная разница снижаются и, следовательно, срочные компенсаторные механизмы оказываются недостаточными в этих условиях для ослабления последствий гипоксического воздействия.

Дополнительно к вышесказанному имеются свидетельства об исходно увеличенной у низкоустойчивых животных проницаемости биологических мембран, их склонности к застойным явлениям, которые также могут способствовать развитию тканевой гипоксии. Так, в крови низкоустойчивых животных исходно повышена активность аспартаминотрансферазы, креатинкиназы и лактатдегидрогеназы. В условиях острой гипоксической гипоксии их содержание увеличивается еще больше, особенно у низкоустойчивых крыс. При этом происходит подавление жирового обмена и усиление трансаминазных реакций, а также увеличение содержания аммония в крови – продукта этих реакций.

Имеются также данные, свидетельствующие о различиях в активности процессов перекисного окисления липидов в тканях высоко- и низкоустойчивых животных, и в состоянии их антиоксидантных систем, а также в составе и активности ферментов микросомального окисления, что может иметь принципиальное значение для метаболизма ксенобиотиков при гипоксии [29].

Таким образом, двум крайним типам животных с неодинаковой чувствительностью к острой кислородной недостаточности (высоко- и низкоустойчивых) соответствуют два принципиально разных «функционально-метаболических портрета», в основе которых лежат характерные различия в состоянии ЦНС и нейрогуморальной регуляции, стрессактивирующих и стресслимитирующих сис-

тем, кислородтранспортной функции крови, а также в состоянии мембран и рецепторного аппарата (рис.4).

В совокупности все эти особенности «функционально-метаболического портрета» низкоустойчивых животных могут быть причиной возникновения таких заболеваний, как диабет, атеросклероз, коронарный тромбоз, кетоацидоз и др. Возможность их развития у низкоустойчивых

<b>ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ НУ-ЖИВОТНЫХ В НОРМЕ И ПРИ ГИПОКСИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИХ НИЗКУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ГИПОКСИИ И ОТЛИЧАЮЩИЕ ИХ ОТ ВУ-ЖИВОТНЫХ</b>	
<b>СИСТЕМЫ, ФУНКЦИИ</b>	<b>ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ</b>
<b>ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН</b>	НУ сравнительно с ВУ: исходно более низкое сродство МФК I к субстрату (НАДН), что является причиной более быстрой инактивации комплекса при гипоксии; Ослаблены компенсаторные метаболические пути, активирующиеся при гипоксии.
<b>ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА</b>	НУ сравнительно с ВУ: снижена умственная и физическая работоспособность; повышены возбудимость и истощаемость возбудительного процесса.
<b>ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА</b>	НУ сравнительно с ВУ: повышен тонус и снижена мощность симпатно-адреналовой системы (САС); Повышено влияние САС на ритм сердца.
<b>РЕСПИРАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ</b>	НУ – высокая возбудимость дыхательного центра, быстрая его истощаемость; Исходно повышена фоновая частота дыхания; Повышена реактивность легочной системы и ее способность к декомпенсации при гипоксии.
<b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА</b>	НУ – предрасположенность к фоновой тахикардии; При гипоксии – резкая активация сердечной деятельности с последующей быстрой декомпенсацией и развитием острой сосудистой недостаточности.
<b>ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ; ЕЕ ЩЕЛОЧНО-КИСЛОТНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА</b>	НУ – исходно повышена напряженность транспортной функции крови, снижено сродство $O_2$ к Hb; характерны фоновый респираторный и метаболический ацидоза, гиперкалиемия, гиперкальциемия, гиперлипидемия. При гипоксии нарушения транспортной функции крови усиливаются.
<p><b>Все в целом свидетельствует о принципиальных различиях в функционально-метаболическом портрете НУ- и ВУ-животных, о наличии многочисленных «факторов риска» в группе НУ- и ее предрасположенности к развитию ДИАБЕТА, ОЖИРЕНИЯ, ТИРЕОТОКСИКОЗА, АТЕРОСКЛЕРОЗА, КРОНАРНОГО ТРОМБОЗА, КЕТОАЦИДОЗА и др. НУ-животные – это группа «РИСКА».</b></p>	

Рис.4. Схема отличий в функционально-метаболическом «портрете» у низкорезистентных к гипоксии животных сравнительно с высокорезистентными.

животных выражена в гораздо большей мере, чем у высокоустойчивых, что характеризует их как группу “риска”. По этой же причине острая гипоксия приводит у низкоустойчивых животных к нарушению более широкого спектра функционально-метаболических показатели сравнительно с высокоустойчивыми особями.

Таким образом, различная устойчивость обеих групп животных к гипоксии генетически детерминирована и коррелирует с особенностями кинетических свойств МФК I дыхательной цепи. Эта устойчивость определяется генетическими и фенотипическими особенностями организма: базальным характером его метаболизма, степенью совершенства регуляторных механизмов, их способностью перестраиваться и приспосабливаться к гипоксическим условиям с целью сохранения нормальной жизнедеятельности и жизнеспособности особи. Широкая дисперсность функционально-метаболических свойств, присущая разным организмам свидетельствует о биологической целесообразности поддержания неоднородности любой популяции, так как облегчает возможность ее приспособления к разнообразным экологическим условиям.

Индивидуальные различия в реакции на гипоксию, проявляются не только на системном, но и на клеточном и субклеточном уровнях. Например показано, что в срезах мозжечка низкоустойчивых крыс 69 % нейронов были неустойчивы к гипоксии, а в срезах мозжечка высокоустойчивых крыс 63 % нейронов были высокоустойчивыми [24]. При моделировании гипоксии нарастающей тяжести (постепенная замена в перфузате кислорода на азот) нейроны отвечали неодинаковыми фазными изменениями спонтанной импульсной активности. Нейроны низкоустойчивых крыс отличались более коротким лаг-периодом, предшествующим началу изменений импульсной активнос-

ти в ответ на снижение  $pO_2$  среды; меньшей величиной амплитуды фазы активации и скорости ее появления; более высокими значениями  $pO_2$ , при которых происходило подавление импульсной активности на 50 %. Депрессия фоновой импульсной активности в таких нейронах наступала гораздо раньше, чем в нейронах срезов мозжечка высокоустойчивых животных. Восстановление спонтанной активности нейронов в мозгу низкоустойчивых происходило раньше, чем у высокоустойчивых, что коррелирует с более быстрым восстановлением физиологической позы у низкоустойчивых животных.

#### **Роль митохондриального аппарата в формировании долгосрочных реакций адаптации к гипоксии**

Данные литературы о роли энергетического обмена в механизме адаптации организма к его функционированию при низком содержании кислорода в среде достаточно противоречивы. Так, например, до настоящего времени не было единого мнения по поводу влияния адаптации к гипоксии на процесс окислительного фосфорилирования. Одни авторы утверждают, что оно отсутствует; другие, наоборот, что имеется. Изменения становятся, однако, очевидными при разделении животных на высоко- и низкоустойчивых животных к гипоксии. При длительной адаптации таких животных к гипоксической гипоксии в барокамере на высоте 5 000 м их способность переносить критическую высоту (11 000 – 12 000 м) меняется неодинаково. У низкоустойчивых – она увеличивается, у высокоустойчивых – не меняется или даже снижается [28]. Все это позволяет предполагать, что кинетические характеристики ферментов дыхательной цепи в процессе адаптации принципиально различаются у обеих групп животных.

Действительно, наши исследования показали, что после длительной адаптации к гипоксии скорость окисления НАД-зависимых субстратов в мозгу снижалась, причем у низкоустойчивых больше, чем у высокоустойчивых. Однако эффективность фосфорилирования, оцениваемая по отношению  $ATP/O_2$ , при этом была выше, чем до адаптации [39]. Увеличение эффективности работы дыхательной цепи, окисляющей НАД-зависимые субстраты, на фоне снижения ее электронотранспортной функции свидетельствует об экономизации энергообразования в митохондриях мозга адаптированных крыс. При этом скорость переноса электронов в дыхательной цепи перестает быть предельной, как до адаптации, и появляется «резерв дыхательной активности». «Физиологический же диапазон дыхательной активности», наоборот, снижается. Все эти процессы выражены сильнее в мозгу низкоустойчивых крыс. В целом все эти данные говорят о возрастании роли НАД-зависимого окисления в энергетическом обмене при адаптации. Следовательно, сохранение высокой активности именно этого пути имеет принципиальное значение в формировании индивидуальной резистентности мозга к дефициту кислорода.

Отличие от этого потенциальные возможности сукцинатаксидазного пути окисления, выполняющего компенсаторную функцию при острой гипоксии, снижаются после длительной адаптации, особенно в мозгу низкоустойчивых животных, и использование этого пути в качестве механизма адаптации при длительном воздействии гипоксии ограничивается [28].

Несомненным признаком адаптации к высотной гипоксии является увеличение синтеза нуклеиновых кислот и митохондриальных белков, что коррелирует с увеличением массы митохондрий в тканях и способствует увеличению мощности митохондриального аппарата.

Согласно нашим исследованиям, длительная адаптация к гипоксии приводила к увеличению (при расчете на единицу массы ткани) содержания общего белка и цитохромов, в том числе и цитохрома  $aa_3$ , что коррелировало с увеличением массы митохондрий в ней, и свидетельствовало об их биогенезе *de novo* [8-11]. Однако при расчете на единицу митохондриального белка содержание цитохромов уменьшалось, что говорит о снижении количества дыхательных переносчиков на цитохромном участке дыхательной цепи. Тем не менее, несмотря на более низкие скорости дыхания, митохондрии сохраняют высокую эффективность окислительного фосфорилирования, обеспечивающую поддержание внутриклеточного уровня АТФ.

Что касается влияния длительной адаптации к гипоксии на кинетические характеристики митохондриальных ферментов, литературные данные по этому вопросу также противоречивы. Наряду с исследованиями, свидетельствующими об увеличении активности митохондриальных ферментов при адаптации, имеются данные об отсутствии изменений, либо даже ее снижении.

Специальные исследования этого вопроса, проведенные нами, показали, что разночтения обусловлены, видимо, методическими причинами. Так, в мозгу адаптированных к гипоксии высокоустойчивых крыс  $V_{max}$  и  $K_m$  (НАДН) НАДН-цитохром  $c$ -редуктазы и цитохромоксидазы не менялись, либо снижались, в то время, как в мозгу низкоустойчивых крыс значения  $V_{max}$  увеличились в 1,5 – 2,5 раза при снижении  $K_m$  и приближались к значениям этих показателей в мозгу высокоустойчивых крыс, либо превышали их (таблица). Таким образом, в мозгу низкоустойчивых животных активность этих ферментов в процессе адаптации к гипоксии возрастала, также как и их сродство к субстратам (НАДН и цитохрому  $c$ ) [8-11, 19].

Физиологический смысл такой трансформации может заключаться в том, что оба эти фермента приобретают у адаптированных к гипоксии низкоустойчивых животных возможность функционировать в более широком диапазоне концентраций своих субстратов (НАДН или восстановленного цитохрома с) и с более высокими скоростями. Поскольку в условиях гипоксии пул восстановленных пиридиннуклеотидов и восстановленность цитохромов, в частности цитохрома с, увеличивается, появление в этих условиях новых кинетических свойств у НАДН-цитохром с-редуктазы и цитохромоксидазы может способствовать более эффективной их работе в условиях дефицита кислорода. Следствием этого может быть увеличение устойчивости митохондрий мозга низкоустойчивых крыс к острой гипоксии.

Таким образом, для длительной адаптации к гипоксии характерна экономизация процесса образования энергии, которая происходит за счет появления новой популяции митохондрий с новыми свойствами: сниженным содержанием дыхательных переносчиков на терминальном участке дыхательной цепи и более низкой их окислительной способностью, но работающих в более эффективном режиме,

который достигается путем увеличения эффективности окислительного фосфорилирования. В целом оба эти процесса направлены на восполнение потерь АТФ, которое должно было бы происходить в условиях гипоксии.

### Практическое значение исследований роли энергетического обмена в формировании механизмов адаптации к гипоксии

Из всего изложенного выше, свидетельствующего об участии аэробного энергетического обмена в формировании резистентности организма к гипоксии, следует, что при решении вопроса о защите организма от кислородной недостаточности на первый план выступает проблема коррекции функции митохондрий и устранения или предупреждения развития биоэнергетической гипоксии. Учитывая, что практически любая патология сопровождается признаками биоэнергетической гипоксии, значимость такой защиты трудно переоценить. Существует два подхода для решения этой проблемы: медикаментозный, с помощью фармакологических средств (рис. 5), и немедикаментозный, использующий адаптацию к гипоксии для увеличения резистентности клетки к дефициту кислорода.

**Кинетические характеристики митохондриальных ферментов в мозгу высокоустойчивых (ВУ) и низкоустойчивых (НУ) к гипоксии крыс (максимальная активность (V макс. ед. опт. плотн. мин<sup>-1</sup> мг<sup>-1</sup> белка) и значения кажущейся Km (x10<sup>-5</sup> M)**

Фермент	Показатель	До адаптации			После адаптации		
		ВУ	НУ	ВУ/НУ	ВУ	НУ	ВУ/НУ
НАДН-цитохром с-редуктаза	Vmax	0,143	0,061	2,34*	0,100	0,167	0,60*
	Km (НАДН)	13,30	2,90	4,60**	5,40	13,30	0,38**
Сукцинат-цитохром с-редуктаза	Vmax	0,11	0,10	1,10	0,11	0,12	0,92
	Km (Сц)	132,00	116,00	1,14	135,00	116,00	1,16
Цитохром с-оксидаза	Vmax	0,77	0,67	1,1	1,06	1,11	0,95
	Km (цитохромс)	3,33	1,67	2,00*	2,82	3,33	0,85

\*P<0,01; \*\*P<0,001.

Фармакологическая коррекция энергетических нарушений, вызванных острой гипоксией, базируется на представлениях о биоэнергетической гипоксии, как типового патологического процесса [18, 19, 21-23]. Из всего вышесказанного следует, что восстановление функции дыхательной цепи на ранних стадиях гипоксии должно включать: 1) либо восстановление электронотранспортной и сопрягающей функции НАД-зависимого ее участка; 2) либо активацию альтернативных НАДН-оксидазному пути компенсаторных метаболических потоков, обеспечивающих поступление электронов на цитохромный участок и поддерживающих тем самым его способность к образованию энергии (рис. 5).

Коррекция нарушений электронотранспортной функции МФК I достигается с помощью веществ, способных шунтировать перенос электронов на участке НАДН-СоQ, т.е. обладающих донорно-

акцепторными свойствами. Такие свойства имеют многие производные хинонов. В их присутствии формируются новые пути переноса восстановительных эквивалентов с вовлечением НАД(Ф)-зависимых оксидоредуктаз и цитохромов дыхательной цепи. Вследствие этого происходит перераспределение концентраций метаболитов в НАД- и НАДФ-зависимых реакциях и связанных с ними системах, что обеспечивает регуляцию их влияния на гликолиз и цикл трикарбоновых кислот и нормализацию редокс-потенциала клетки. Однако из-за высокой токсичности большинство этих веществ не получили практического применения. Исключение составляют витамины К<sub>1</sub> и К<sub>3</sub>, которые с известными ограничениями применяются в качестве лекарственных средств при некоторых миопатиях, связанных с врожденной недостаточностью электронотранспортной функции МФК I.



Рис.5. Коррекция с помощью антигипоксантов нарушений функции различных участков дыхательной цепи.

Для этих же целей перспективно, видимо, использование флавоноидсодержащих растительных препаратов. В молекуле флавоноидов имеется хинонная структура, которая сообщает этим веществам окислительно-восстановительные свойства и способность переносить электроны от дегидрогеназ и пиридиннуклеотидов через убихинон. Наряду с этим флавоноиды являются антиоксидантами. Главное же их преимущество перед синтетическими хинонами заключается в их малой токсичности.

Другим подходом, способствующим сохранению электронотранспортной и сопрягающей функции цитохромного участка, является активация метаболических потоков, альтернативных НАДН-оксидазному пути, например сукцинатоксидазного. Переход на преимущественное окисление сукцината представляет собой способ повышения устойчивости клетки к острой гипоксии.

Антигипоксические эффекты солей янтарной кислоты (сукцината натрия и сукцината аммония) усиливаются наличием у сукцинатсодержащих веществ антиоксидантных свойств; их способностью модифицировать фосфолипиды, обеспечивая их ресинтез, и снижать благодаря этому ионную проницаемость мембран и выход  $K^+$  из митохондрий по градиенту концентрации; их участием в регуляции кальциевого обмена; их катехоламиниметическим, антитератогенным антигипоксическим, гепатопротекторным, антикетогенным, антихолестериногенным действием; их способностью удалять избыток ацетил-СоА и тем самым снижать избыток липидов и их метаболитов. Таким образом, окисление сукцината вовлекает множество опосредованных, вторичных метаболических процессов, положительно влияющих не только на энергетику, но и на общий метаболизм организма.

В настоящее время применяются две

лекарственные формы янтарной кислоты: лимонтар – смесь сукцината натрия и лимонной кислоты и мексидол – сукцинатсодержащее производное 3-оксипиридина. Наряду с этим янтарная кислота успешно применяется в виде пищевых добавок (янтавит, митомин).

На поздних стадиях гипоксии, когда появляются нарушения переноса электронов на цитохромном участке дыхательной цепи, сопровождающиеся активацией процессов ПОЛ, нарушением проницаемости внешней и внутренней митохондриальных мембран, увеличением ионной и протонной проводимости и утечкой СоQ и цитохрома с, коррекция энергосинтезирующей функции проводится с помощью экзогенных СоQ (убихинон) и цитохрома с.

В последние годы все большее практическое значение приобретают способы немедикаментозного увеличения естественной резистентности организма к гипоксии с помощью адаптации в условиях барокамеры или при вдыхании газовых смесей с пониженным содержанием кислорода (метод прерывистой нормобарической гипоксии).

Знание механизмов перестройки энергетического обмена при адаптации к гипоксии позволяет оптимизировать условия тренировок и в том, и в другом случаях. Очевидно, что наиболее благоприятные условия для адаптации будут возникать тогда, когда под влиянием гипоксического воздействия будет происходить активация ферментов субстратного участка дыхательной цепи (первая фаза компенсаторной стадии биоэнергетической гипоксии). Такие условия создаются при снижении содержания кислорода в воздухе до 10-12 %. Чем сильнее гипоксическое воздействие и связанное с ним нарушение энергетического обмена, тем меньше будет положительный эффект адаптации, который вообще может отсутствовать, если клетка находится в стадии биоэнер-



гетической декомпенсации (нарушения в области цитохромов в-с<sub>1</sub>, когда происходит утечка СоQ и цитохрома с из митохондрий и начинается усиление процессов деградации адениннуклеотидов. Все эти явления развиваются, когда содержание кислорода в окружающей среде становится ниже 10 %.

Исходя из вышесказанного, становится понятным положительный эффект, получаемый при профилактическом и терапевтическом применении периодической нормобарической гипоксии. Согласно методическим рекомендациям, дозированная гипоксия развивается в организме человека при вдыхании газовыми смесями, содержащими 10 – 12 % O<sub>2</sub>, и проводится в виде циклично-фракционированного режима: дыхание смесью 3–5 мин, затем дыхание атмосферным воздухом – 5 мин (один цикл), после чего цикл повторяется от двух до десяти раз. Таким образом, создаются условия для реализации первой компенсаторной фазы биоэнергетической гипоксии (активация ферментов субстратного участка дыхательной цепи, стимуляция образования АТФ). “Мягкие” условия гипоксического воздействия и короткий восстановительный интервал между ними, позволяют избежать перехода в стадию декомпенсации и способствуют активации синтетических процессов, приводящих к очень быстрому увеличению массы митохондрий, образованию новых изоформ ферментов, изменению их кинетических свойств, т.е. всего комплекса адаптационных изменений, который необходим для перехода на новый более экономичный режим энергетического обмена и формирование неспецифической резистентности организма.

Таким образом, изучение особенностей энергетического обмена в условиях кислородной недостаточности имеет принципиальное значение для практической медицины. Показатели энергетического

обмена являются ведущими прогностическими критериями степени тяжести гипоксических нарушений и предикторами эффективности фармакологической и немедикаментозной антигипоксической защиты.

Значение исследований в этой области усиливается тем фактом, что, как уже указывалось выше, существует тесное взаимодействие между энергетическим обменом и функционально-метаболическим статусом организма.

**L.D. Lukianova**

#### **MOLECULAR MECHANISMS OF TISSUE HYPOXIA AND ORGANISM ADAPTATION**

The mechanism for participation of aerobic energy metabolism in formation of urgent and long-term adaptation to hypoxia is under consideration. It is stated that changes in kinetic properties of mitochondrial enzyme complexes (MEC), primarily enzymes of the respiratory chain substrate region (MEC I), in response to oxygen shortage underlie diverse stages of bioenergetic (tissue) hypoxia. It was shown that economization of energy metabolism in adaptation to hypoxia occurs due to formation of a new mitochondrial population. The mitochondria possess lesser size and decreased content of cytochromes; however, they are characterized by higher activities of enzymes and lower affinity of the enzymes to their substrates as well as high efficiency of oxidative phosphorylation. Furthermore the amount of mitochondria increases in the cell. It was demonstrated that oxygen shortage can both directly affect the bioenergetic apparatus of cell and indirectly influence it via stress activation of the neuro-humoral system. The latter triggers a non-specific cascade of functional and metabolic responses and eventually disturbs oxygen delivery to cells, which also promotes bioenergetic hypoxia. Genotypically determined differences in kinetic properties of MEC are established, which play a leading role in formation of the functional and metabolic “portrait” of resistant and non-resistant to hypoxia animals and also in development of urgent and long-term mechanisms of adaptation to hypoxia. It was shown that these mechanisms can be used not only for development of the tactics and strategy for pharmacological correction of hypoxic states, but also for optimization of non-drug methods for enhancing the non-specific resistance of the organism.

*Research Institute for general pathology and pathophysiology, RAS, Moscow*

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Береговская Н.Н. Электронтранспортное фосфорилирование. Биофизические аспекты. – В кн.:

- Нарушения биоэнергетики в патологиях и пути их восстановления. – М., 1993. – С.11 – 20.
2. Березовский В.А. Гипоксия – К.: Наук. думка, 1978.
  3. Богомолов В.И., Лукьянова Л.Д. Сравнительный анализ белков КГМ крыс с разной чувствительностью к гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. – **114**, № 2. – С.657 – 659.
  4. Горячева Т.В., Дудченко А.М., Глебов Г.Д. Различия гормонального статуса у высоко – и низко-резистентных к гипоксии крыс // Там же. – 1993. – № 7. – С.46 – 48.
  5. Долиба Н.М., Кургалюк Н.Н., Локаль Абдула и др. Реципрокное сукцилату и катехоламинам действие введенных кетоглутарата натрия и ацетилхолина на окисление субстратов в митохондриях сердца и нейрогуморальный статус организма.: Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / Под ред. Кондрашовой М.Н., Каминского Ю.Г., Маевского Е.И. – Пушино, 1996. – С. 21 – 27.
  6. Дудченко А.М. Сравнение дегидрогеназ митохондриальной коры головного мозга крыс, обладающих различной чувствительностью к гипоксии. – В кн.: Митохондрии. – М.: Наука, 1976. – С.177 – 182.
  7. Дудченко А.М., Белоусова В.В., Лукьянова Л.Д. Взаимоотношения энергопотребляющих и энергосинтезирующих процессов в гепатоцитах при различных концентрациях кислорода // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1992, № 12. – С.588– 590.
  8. Дудченко А.М., Белоусова В.В., Лукьянова Л.Д. Действие концентрации кислорода на уровень АТФ в изолированных гепатоцитах адаптированных и неадаптированных к гипоксии крыс // Там же. – 1994. – **118**, № 12. – С.1268 – 1272.
  9. Дудченко А.М., Белоусова В.В., Лукьянова Л.Д. Действие адаптации к периодической гипоксии на кинетические параметры дыхательной цепи мозга // Там же. – 1996. – № 3. – С.252 – 255.
  10. Дудченко А.М., Лукьянова Л.Д. Действие адаптации к периодической гипоксии на содержание цитохромов в мозгу и печени крыс // Там же. – 1995. – **120**, № 3. – С.576 – 579.
  11. ченко А.М., Чернобаева Г.Н., Белоусова В.В. и др. Биоэнергетические параметры мозга крыс с различной резистентностью к гипоксии // Там же. – 1993. – **115**. – С.251 – 254.
  12. Кондрашова М.Н., Маевский Е.И., Бабаян И.Р. и др. Адаптация к гипоксии посредством переключения метаболизма на превращения янтарной кислоты. – В кн.: Митохондрии. – М.: Наука, 1973. – С.112 – 128.
  13. Кондрашова М.Н. Трансаминазный цикл окисления субстратов в клетке как механизм адаптации к гипоксии. – В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М., 1989. – С. 51 – 66.
  14. Кондрашова М. Н. Реципрокная регуляция дыхания и структурного состояний митохондрий гормонально-субстратной системой. – В кн.: Митохондрии, клетки и активные формы кислорода. – Пушино, 2000. – С.71 – 74.
  15. Корнеев А.А., Лукьянова Л.Д. Особенности энергетического обмена и сократительной способности миокарда крыс с разной чувствительностью к кислородной недостаточности // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1987.– №3. – С.53 – 57.
  16. Корнеев А.А., Попова О.А., Замула С.В. и др. // Бюл.эксперим.биологии и.медицины.. – 1990. – №7. – С.60 – 63.
  17. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции. – В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М., 1989. – С.5 – 44.
  18. Лукьянова Л.Д. Механизмы действия антигипоксантов. – В кн.: Антигипоксанты – новый класс фармакологических веществ / Под ред. Лукьяновой Л.Д. – М., 1991. – С.5 – 25.
  19. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы, коррекция // 1997, **124**, № 9. – С.244 – 254.
  20. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестн. РАМН. – 2000. – № 9. – С.3 – 12.
  21. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Там же. – 1999. – № 3. – С.18 – 25.
  22. Лукьянова Л.Д. Митохондриальные дисфункции при гипоксии – типовой патологический процесс. – В кн.: Митохондрии в патологии. – Пушино, 2001. – С.66 – 67.
  23. Лукьянова Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции. – В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. – Пушино, 2001. – С.56 – 69.
  24. Лукьянова Л.Д., Власова И.Г. Нейрональная модель – система для отбора антигипоксантов // Итоги науки и техники. – М., 1991. – Т. **27**. – С.164 – 176.
  25. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Белоусова В.В. Влияние различных концентраций кислорода на содержание АТФ в изолированных гепатоцитах адаптированных и неадаптированных к гипоксии крвыс // Бюл.эксперим.биологии и медицины. – 1994. – № 12. – С.1268 – 1272.
  26. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Чернобаева Г.Н. О прогностической роли адениннизкоустойчивых нуклеотидного пула при гипоксии. – В кн.: Митохондрии, клетки и активные формы кислорода. – Пушино, 2000. – С.99 – 102.
  27. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Чернобаева Г.Н. и др. Энергетический обмен – триггерный механизм в формировании срочных и длительных механизмов адаптации к гипоксии. – В кн.: Пре-

- рывистая нормобарическая гипоксия. – М, 1999. – С.139 – 153.
28. Лукьянова Л.Д., Коробков А.В. Физиологические и метаболические особенности индивидуальной резистентности к гипоксии. – В кн.: Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипоксии, гиподинамии, гипертермии/ Под ред. Коробкова А.В. – М.: Медицина, 1981. –Т. 2. –С.73– 76.
  29. Лукьянова Л.Д., Уголев А.Т., Харадуров С.В. и др. Роль янтарной кислоты во взаимодействии работы дыхательной цепи и системы микросомального окисления ксенобиотиков при различных значениях  $pO_2$ . – В кн.: Митохондриальные процессы во временной организации жизнедеятельности/ Под ред. Кондрашовой М.Н. – Пушкино: Наука, 1978. – С.14 – 20.
  30. Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Гришина Е.В. и др. Экспериментальное доказательство преимущественного образования и окисления янтарной кислоты при гипоксии. – В кн.: Митохондрии, клетки и активные формы кислорода.. – Пушкино, 2000. – С.102 – 194.
  31. Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Гришина Е.В. и др. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий. – Пушкино, 2001. – 155 с.
  32. Мальшев А.Л Лукьянова Л.Д., Крапивин С.В. Действие гипоксии нарастающей тяжести на ЭЭГ коры головного мозга крыс с разной резистентностью к острому дефициту кислорода // Бюл. эксперим.биологии и.медицины. – 1996. –№7. –С.262– 275.
  33. Махновский В.П. Прогностическая оценка и коррекция резистентности организма человека к высокогорной гипоксии. – Бишкек, 1999. – 213 с.
  34. Попова О.А., Замула С.В. Фармакологическая коррекция нарушений энергетического метаболизма миокарда при гипоксии. – В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М., 1989. – С.155 – 159.
  35. Романова В.Е., Чернобаева Г.Н., Лукьянова Л.Д. Особенности окислительного фосфорилирования в митохондриях мозга крыс с различной резистентностью к кислородной недостаточности // Бюл.эксперим.биологии и.медицины. – 1991. – **112**, № 7. – С.49 – 51.
  36. Хазанов В.А., Панина О.П., Кобзева Е.А. и др. Ишемический каскад повреждений мозга и система окисления янтарной кислоты. – В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М., 1989. – С.71 – 79.
  37. Чернобаева Г.Н., Белоусова В.В., Власова И.Г. и др. Биоэнергетические параметры мозга крыс с различной резистентностью к гипоксии//Бюл. эксперим. биологии и.медицины. – 1993. – **115**, № 3. – С.251 – 254.
  38. Чернобаева Г.Н., Лукьянова Л.Д. Роль индивидуальной резистентности к гипоксическому фактору при поиске антигипоксантов и оценке эффективности их действия. – В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М., 1989. – С.160 – 165.
  39. Чернобаева Г.Н., Романова В.Е., Лукьянова Л.Д. Влияние периодической адаптации к гипоксии на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях мозга крыс с различной резистентностью к кислородной недостаточности // Бюл. эксперим.биологии и.медицины. – 1994. – № 23. – С.572 – 575.
  40. Jennings R.B., Gannote C.E. Mitochondrial structure and function in acute ischemic injury // Circul. Res. – 1976. – Supp. I. – P. 80 – 91.
  41. Livanova L., Sarkisova K., Lukyanova L.D. et all. Respiration and oxidative phosphorylation of the mitochondria of the brain of the rats with various types of behavior // Neurosci. Behav. Physiol. – 1992, **22**, № 6. – P. 519 – 525.
  42. Lukyanova L.D. Limiting steps of energy metabolism in brain in hypoxia // Neurochem. Intern. – 1988. – **13**, S.I. – P. 146.
  43. Lukyanova L.D. Molecular, metabolic and functional mechanisms of individual resistance to hypoxia // Adaptation biology and med. – 1996. – **1**. – P. 261 – 279.
  44. Lukyanova L.D, Dudtchenko .A.M. Regulatory role of the adenilate pool in the formation of hepatocyte resistance to hypoxia // Adaptation biol. and med. – 1999. – **2**. – P. 139 – 150.
  45. Mela L., Goodwin C.W., Miller L.D. In vivo control of mitochondrial enzyme concentrations and activity by oxygen // Amer. J. Physiol. – 1976. – **231**. – P. 1811 – 1816.
  46. Rouslin W., Millard R.W. Canine Myocardial Ischemia: Defect in Mitochondrial Electron Transfer Complex I // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1980. – 12. – P. 639 – 645.
  47. Veitch K., Hombroeck A., Caucheteux D. et al. Global ischemia induces a biphasic response of the mitochondrial respiratory chain // Bioch. J. – 1992. – **281**. – P. 709 – 715.