

# Регуляція кисневого режиму клітини, основана на дифузії

К.Г. Лябах

Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій і систем НАН України,  
Київ; e-mail: katyua.e.g@gmail.com

*Розглядалися механізми регулювання кисневого режиму міоцита на основі вільної дифузії кисню з мікроциркуляторного русла в тканину і його внутрішньоклітинний дифузійний транспорт до мітохондрій. Аналіз, проведений на основі математичного моделювання та даних літератури, показав: 1) у м'язі функціональне нутривне русло змінює свою структуру і властивості при зміні лінійної швидкості крові в судинах; 2) саморегуляція дифузійного транспорту  $O_2$  з крові в тканину протидіє внутрішньоклітинній гіпероксії в спокої і гіпоксії при навантаженні; 3) розподіл потужності мітохондрій за градієнтом швидкості споживання  $O_2$ , зменшуючи дифузійні бар'єри за умов циркуляторної, гемічної і гіпоксичної гіпоксії, регулює кисневий режим клітини, послаблюючи в ній зниження напруження кисню, протидіє пригніченню тканинного дихання.*

*Ключові слова: дифузія кисню; гіпоксія; міоцит; напруження кисню; активні форми кисню; мікроциркуляція; нутривне русло; мітохондрії; нерівномірний розподіл мітохондрій.*

## ВСТУП

Клітина живої системи забезпечується енергією, яку їй постачає головним чином мітохондріальне дихання. Останнє потребує певних фізико-хімічних умов, в першу чергу, правильного кисневого режиму. Кисневий режим клітини (КРК) - це розподіл напруження кисню ( $pO_2$ ) в клітині, який залежить від співвідношення доставка - споживання  $O_2$ . Тканинне дихання супроводжується появою в клітині активних форм кисню (АФК). Їх генерація пов'язана з КРК: вона посилюється при низьких, менш ніж 4-5 мм рт. ст., та високих значень  $pO_2$ . Надлишок АФК руйнує клітину, порушує її функції, тому його розглядали як «неминуче зло» окисного метаболізму. Він ліквідується антиоксидантною системою. Проте обмежена кількість АФК працює в клітині як сигнал зворотного зв'язку при адаптації до стресу, за аутофагії, клітинної диференціації, в імунній відповіді тощо [1,2]. Отже, жорстко пов'язані між собою параметри КРК і концентрація АФК у клітині повинні контролюватися і організмом, і клітиною. В понятті КРК сходяться два найважливіших процеси: ае-

робне виробництво вільної енергії у вигляді АТФ (вимагає потрібної середньої швидкості споживання кисню в клітині ( $VO_{2c}$ ) і обмеження виробництва АФК (вимагає певних значень внутрішньоклітинного  $pO_2$ ). Проблеми стресу, інтервального гіпоксичного тренування, раку, ішемії - реперфузії і багато інших неможливо вирішити без розуміння механізмів регулювання КРК, без вивчення ролі мітохондрій - продуцентів вільної енергії. Окрім цього енергетичне постачання клітини визначає енергетичний потенціал організму, безпосередньо пов'язаний з його здоров'ям [3].

На КРК впливає багато факторів: роз'єднувальні білки, гіпоксія індукційні фактори, міоглобін, оксид азоту та інші. Окрему групу становлять процеси, засновані виключно на пасивній дифузії. Вони забезпечують базу саморегуляції КРК. З розуміння її особливостей і починається вивчення КРК. Незважаючи на уявну простоту, осмислити складну взаємодію дифундуючих реагентів у клітині з безліччю зворотних зв'язків без математичного моделювання навряд чи можливо.

Мета нашої роботи - за допомогою математичного моделювання розглянути особ-

ливості транспорту  $O_2$ , основанийого на пасивній дифузії в системі «мікроциркуляція - клітина - мітохондрія» скелетного м'яза, проаналізувати регулювання кисневого режиму клітини з урахуванням мінімізації внутрішньоклітинних ділянок гіпер- і гіпоксії.

## МЕТОДИКА

Математична модель для дослідження КРК описує тривимірну дифузію  $O_2$  з капілярів у клітини і споживання його в мітохондріях. Вона враховує об'ємну ( $Q$ ) і лінійну ( $v$ ) швидкості кровотоку в м'язі, міжкапілярну відстань ( $2d$ ), розміри і взаємне розташування відкритих капілярів, максимальну питому окисну потужність мітохондрій ( $qO_2$ ), кисневу ємкість крові ( $CaO_{2max}$ ), вміст кисню в артеріальній крові ( $CaO_2$ ), положення і форму кривої дисоціації оксигемоглобіну, коефіцієнти дифузії ( $\alpha$ ) і розчинності кисню в крові і тканині, а також уявну константу Міхаеліса для кисню  $K_m = 1$  мм рт. ст. В обчислювальних експериментах у кожній розрахунковій точці об'єму клітини знаходили значення напруження кисню в тканині, швидкість споживання кисню ( $VO_2$ ) і їх середні значення ( $pO_{2c}, VO_{2c}$ ) а також співвідношення  $S = VO_2/qO_2 \cdot 100\%$  - характеристику зони гіпоксії. Детальний опис математичних моделей транспорту та утилізації кисню в м'язовому волокні представлено в раніше опублікованих працях [4,5].

Наведемо видозмінене рівняння дифузії-споживання  $O_2$  [4], для моделювання довільного розподілу мітохондрій.

$$\frac{\partial^2 pO_2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 pO_2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 pO_2}{\partial z^2} = \frac{qO_2(x,y,z)}{\alpha D} f_i(pO_2) \cdot F(x,y,z) \quad (1),$$

$$\text{де } f_1(pO_2) = \frac{pO_2}{(pO_2 + K_m)}; f_2(pO_{2i}) = \frac{pO_2^2}{(pO_2^2 + K_m^2)}$$

$$VO_2 = f_i(pO_2) \cdot qO_2 \cdot F(x,y,z); \quad i=1, 2 \quad i=1, 2 \quad (2),$$

$F(x,y,z)$  – в загальному вигляді деяка функція розподілу потужності мітохондрій

в об'ємі клітини,  $f_i(x,y,z)$  - тип кінетики зв'язування  $O_2$ . У цій роботі ми використовували кінетику Міхаеліса-Ментен:  $i = 1$ .

У рівнянні (1) розподіл мітохондрій взагалі може бути заданий довільною функцією. На підставі даних літератури ми вибрали розподіл мітохондрій, пропорційний  $VO_2$ , що, в свою чергу, залежить від  $pO_2$ . Для моделювання рівномірного розподілу мітохондрій використовували рівняння (1), де  $F(x,y,z) = 1; i = 1$  і отримували розв'язок - множину  $pO_2^*$ . Для моделювання нерівномірного розподілу потужності мітохондрій (пропорційно швидкості споживання кисню) за допомогою знайденої множини  $pO_2^*$  визначали  $F(x,y,z) = \frac{pO_2^*}{(pO_2^* + K_m)}$  і отримували новий розв'язок  $pO_2$ , використовуючи формулу (1).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Саморегуляція доставки кисню до клітин**  
*Вплив позакапілярного транспорту кисню в системі мікроциркуляції на КРК скелетного м'яза.* Кисень доставляється до клітин системою мікроциркуляції. Експериментально встановлено, що стінки резистентних кровеносних судин проникні для нього [6]. У системі мікроциркуляції можливий витік  $O_2$  з цих судин, тому  $pO_2$  в крові на шляху від них до капілярів істотно знижується (рис. 1, зліва). Потоків кисню в системі мікроциркуляції і тканині схематично зображені на цьому рисунку (справа). Зниження  $pO_2$  в судинах пов'язане з уповільненням кровотоку вздовж розгалужених судин, з їх зростаючою поверхнею і взаємним розташуванням. Величина потоків  $O_2$  з привідних судин залежить від часу контакту крові з тканиною. Середній час перебування кисню в артеріолах становить 500 - 1000 мс, оскільки за 70 мс насичення гемоглобіну киснем знижується до 80 %, за 34 мс - з 80 до 40 %. Для виходу  $O_2$  з оксигемоглобіну досить 250 - 340 мс, отже він встигає розвантажитись на 50 - 60 %

(цит. за [6]). Це робить можливою дифузію  $O_2$  з артеріол діаметром більше ніж 30 мкм у найближчі венули, минаючи капіляри. Математичне моделювання показало можливість появи такого шунтового потоку в судинному руслі скелетного м'язу в спокої [6-8]. Чим повільніша швидкість кровотоку, тим більша кількість кисню перейде з артеріальної у венозну систему. У спокої при низькій лінійній швидкості крові істотна частина кисневого потоку йде з артеріол, минаючи капіляри. Такий артеріо-венозний шунт знижує концентрацію  $O_2$  в крові, що тече до капілярів, він зникає при високих швидкостях доставки  $O_2$  [9,10]. Цей позакапілярний потік, як показали наші розрахунки, живить навколишні клітини. Але тканинне  $pO_2$  буде знижено через неоднорідність кровотоку в мережі живлення і велику довжину дифузійного пробігу молекул  $O_2$  [10]. Так, позакапілярний транспорт кисню в спокої захищає клітину від первантаження киснем, від гіпероксії. Загроза того, що занадто довгий пробіг молекул  $O_2$  викличе гіпоксію, не є небезпечною через перемикання активних капілярів - локальні і короточасні зниження  $pO_2$  завдяки почерговому відкриванню капілярів створюють ефект внутрішньоклітинного перемішування  $O_2$ .

Зв'язок лінійної швидкості крові і між-капілярної відстані з КРК вивчали на моделі з використанням рівняння (1),  $i = 1$ . Порівнювали вплив параметрів кровотоку  $v$  і  $2d$  на КРК, зокрема, на зону гіпоксії (вихідний режим показаний на рис. 2,а). Щоб зменшити гіпоксію,  $Q$  збільшували вдвічі по-різному - або зростанням  $v$ , або зменшенням  $2d$ . У результаті дворазово збільшеної доставки  $O_2$  протяжність зони гіпоксії в міоциті скорочувалася: на рис.2 наведено розрахункові зміни зони гіпоксії в  $AVO_1O$  - половині поздовжнього перетину схематично зображеного міоцита (світла ділянка). Виявилось, що тканинне  $pO_2$  вельми чутливе до способу змін кровотоку. Збільшення  $v$  у капілярах зменшувало зону гіпоксії (див. рис.2,б) порівняно з вихідним режимом (див. рис.2а). Але при зменшенні  $2d$  зона гіпоксії обмежувалася набагато сильніше (див. рис.2,в). Отже, регуляторна дія зростання кровотоку  $Q$  за рахунок збільшення щільності капілярного русла набагато ефективніша від такого ж посилення кровотоку  $Q$  за рахунок зростання тільки лінійної швидкості крові.

Під час роботи при підвищенні кисневого запиту лінійна швидкість крові в резистентному руслі збільшується і тривалість контакту крові з тканиною скорочується. Завдяки високій лінійній швидкості крові,

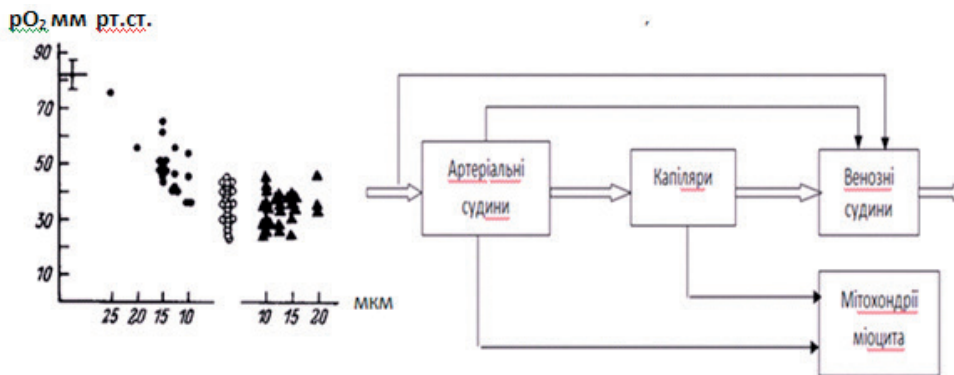


Рис.1. Розподіл напруження кисню ( $pO_2$ ) на поверхні судин скроневого м'язу кролика зі зменшенням їх діаметра. Чорні кружки - артеріоли, світлі кружки - капіляри, чорні трикутники - венули. За віссю абсцис - діаметри просвіту судин, за [6]. Справа - схема перенесення кисню в м'яз: кров'ю - подвійні лінії зі стрілками, вільною дифузією - суцільні лінії зі стрілками, що пояснює причини розподілу  $O_2$  в системі судин скелетного м'язу

зникають дифузійні шунти і майже весь кисень артеріальної крові надходить до капілярів. Капіляри з їх великою поверхнею і близьким розташуванням до мітохондрій – найпотужніше джерело доступного кисню - роблять дифузійний транспорт  $O_2$  при навантаженні максимально ефективним.

#### Нутритивне русло

Поширюючи результати розрахунків на процес дифузії в усьому мікроциркуляторному руслі м'язів, ми можемо зробити висновок відносно існування функціонального нутритивного русла в м'язі: транспорт  $O_2$  в системі мікроциркуляції скелетного м'язу залежить від розподілу кровотоку і його лінійної швидкості, завдяки якій ділянка резистентного русла, де кисень залишає судини, має різну довжину. Вона може охоплювати частину артеріол, капілярів і венул або зосереджуватися переважно в капілярах. Плаваюча довжина ділянки розвантаження крові від кисню визначається поєднанням кисневого запиту з інтенсивністю кровопостачання. Залежно від лінійної швидкості кровотоку умови дифузії: градієнт  $pO_2$  і довжина шляху  $O_2$  від судини до мітохондрій - будуть різними. Отже, в системі мікроциркуляції існує динамічне нутритивне русло, яке змінюється при кожній

зміні швидкості крові в привідних судинах. Дифузійний транспорт  $O_2$  з них в тканину саморегулюється пасивно без зовнішніх регуляторів, виключно завдяки будові і властивостям судин.

#### Внутрішньоклітинний транспорт кисню.

*Вплив на КРК розподілу окисної потужності мітохондрій. Транспорт кисню в клітині з рівномірним розподілом мітохондрій.*

Розглянемо подальшу долю кисню, який потрапляє в міоцит. З крові він надходить до мітохондрій – споживачів  $O_2$  через внутрішньоклітинну дифузію. При фізичному навантаженні витрачання кисню істотно збільшується і його надходження паралельно зростає завдяки робочій гіперемії і збільшенню різниці  $pO_2$  між капіляром і клітиною. У клітині  $pO_2$  становить 2-5 мм ст.ст. і менше, а в капілярах зростає порівняно зі спокоєм через велику швидкість кровотоку, як було зазначено вище. Зростання дифузійного транспорту в працюючому м'язі також сприяє короткій пробіг  $O_2$ , завдяки розкриттю резервних капілярів.

При гіпоксії різного походження дифузія може обмежувати швидкість споживання кисню, що загрожує зростанням продукції АФК. Раніше ми показали, що збільшення потужності мітохондрій до певної межі дає

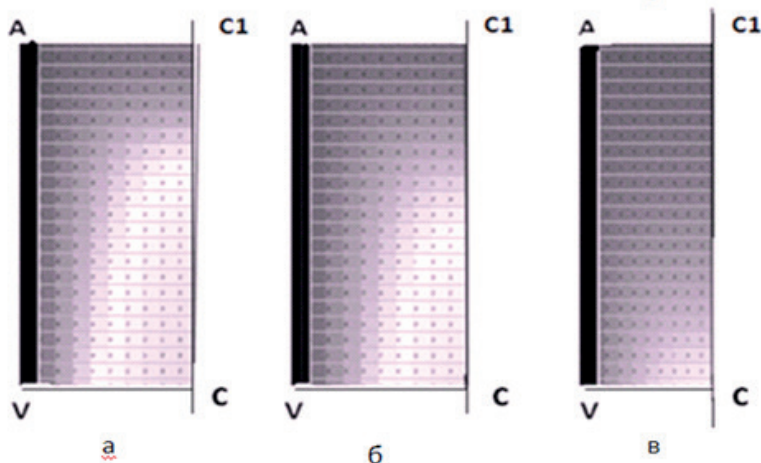


Рис.2. Зменшення зони гіпоксії (освітлена ділянка) в половині поздовжнього перетину міоцита (AVCC1) завдяки підвищенню швидкості органного кровотоку: а - початковий стан, б - за зростання лінійної швидкості крові, в - за зростання щільності капілярів

змогу зберегти  $VO_{2c}$  при гіпоксії і являє собою одну зі складових адаптаційного резерву клітини, але при цьому змінюється КРК - протяжність ділянки гіпоксії зростає [11,12] і, мабуть, також збільшується генерація АФК. Таким чином, зростає ціна адаптації.

КРК у клітині з нерівномірним розподілом мітохондрій. Розташування мітохондрій у клітинах з інтенсивним диханням, таких як міоцит, кардіоміоцит, гепатоцит, структуроване. Розрізняють мітохондрії субсарколемальні, розташовані поблизу судини, і інтерміофібрилярні, що знаходяться в центрі клітини. У них різна щільність і різні фізико-хімічні властивості [13-15]. На розподіл мітохондрій головним чином впливає дифузія. Сьогодні існує багато версій щодо механізмів, які лежать в основі нерівномірного розташування мітохондрій: злиття - роз'єднання, або активне переміщення при взаємодії з цитоскелетом, або регульований біогенез і аутофагія. Поки в рамках нашого розгляду механізм можна не враховувати, замінивши всі можливі випадки робочим терміном «переміщення», що в моделі фактично відображає розподіл окисної потужності мітохондрій безвідносно до способу його реалізації.

Моделювали зміни КРК при зменшенні окисної потужності у напрямку до центру волокна, зумовлені переміщенням мітохондрій вбік капілярів. Перерозподіл мітохондрій змінює умови дифузії кисню - скорочує його пробіг і впливає на градієнт  $pO_2$ . Раніше ми показали, що перерозподіл мітохондрій може зменшити або усунути гіпоксію [11,12]. Цікаво розглянути при цьому, як змінюються параметри КРК за гіпоксії різної етіології: циркуляторної, гіпоксичної і гемічної.

КРК за циркуляторної гіпоксії і корекції її розподілом потужності мітохондрій за градієнтом  $VO_2$  досліджували на моделі в експериментах 1-7. Ми задавали вхідну величину - кровотік  $Q$  - і підбирали регулюю-

чу - окисну потужність мітохондрій  $qO_2$  (в широких межах) - так, щоб вихідна змінна - середня швидкість поглинання кисню міоцитом  $VO_{2c}$  - підтримувалася постійною,  $0,09 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ . Міжкапілярна відстань була  $0,0040 \text{ см}$ . Результати розрахунків: сімейства  $pO_2(qO_2, Q)$  і  $VO_2(qO_2, Q)$ , як функції відстані від центру клітини, точка  $C$ , до венозного кінця капіляра, точка  $V$ , представлені на рис.3. У таблиці наведено відповідні вхідні величини  $Q$ ,  $CaO_2$ , регулюючий вплив -  $qO_2$ , а також розрахункові характеристики КРК:  $VO_{2c}$ ,  $pO_{2v}$ ,  $pO_{2c}$ ,  $S$ . Рис.3 характеризує мінімальні значення  $pO_2$  в міоциті за циркуляторної гіпоксії різної тяжкості. Як видно, в клітині всі значення  $pO_2 > 4 \text{ мм рт. ст.}$  Відповідні характеристики швидкості споживання кисню на рис.3 свідчать про вичерпання резерву підтримки постійної середньої швидкості  $VO_{2c} = 0,09 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ , коли в центрі клітини вона наближається до 0 (експерименти 6, 7).

Гемічну гіпоксію досліджували в експериментах 8-13. Вхідна змінна - максимальний кисневий вміст у крові  $CaO_{2max}$  - і регулююча змінна  $qO_2$  - варіювали в широких межах за умов помірної навантаження. У таблиці наведено характеристики режимів: вхідні величини  $CaO_{2max}$ ,  $Q$ , регулюючий вплив  $qO_2$  і розрахункові характеристики КРК:  $VO_{2c}$ ,  $CaO_2$ ,  $pO_{2a}$ ,  $pO_{2v}$ ,  $pO_{2c}$ ,  $S$ . Швидкість поглинання кисню  $VO_{2c} = 0,05 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$  підтримувалася постійною. На рис.3 представлено сімейства  $pO_2(qO_2, CaO_{2max})$  і  $VO_2(qO_2, CaO_{2max})$ , отримані в експериментах 8-13, де показано значення  $pO_2$  в міоциті за гемічної гіпоксії різної тяжкості. Характеристики швидкості споживання кисню при відповідних найнижчих значеннях  $pO_2$  в міоциті свідчать про вичерпання резерву збереження постійної середньої швидкості  $VO_{2c} = 0,05 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ , оскільки в центрі клітини  $VO_2$  наближається до 0 (експеримент 13).

Гіпоксичну гіпоксію розглядали в експериментах 14-20. Вхідна - змінний вміст  $O_2$

## Розрахункові значення параметрів кисневого режиму міоцита за умов гіпоксії різного походження

**Циркуляторна гіпоксія ( міжкапілярна відстань,  $4 \cdot 10^{-3}$  см)**

Номер експерименту	1	2	3	4	5	6	7
Об'ємна швидкість кровотоку, $\times 10^2$ мл $\cdot$ хв $^{-1}$ $\cdot$ г $^{-1}$	120	110	100	90	80	70	60
Максимальна окисна потужність мітохондрій, $\times 10^2$ мл $\cdot$ хв $^{-1}$ $\cdot$ г $^{-1}$	12,0	13,5	16,0	18,5	23,0	30,0	40,0
Вміст кисню в артеріальній крові	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Середня швидкість поглинання кисню, $\times 10^2$ мл $\cdot$ хв $^{-1}$ $\cdot$ г $^{-1}$	9	9	9	9	9	9	9
Напруження кисню, мм рт.ст.							
в артеріальній крові	85	85	85	85	85	85	85
у венозній крові	33,7	32,0	29,7	27,8	25,6	23,0	20,0
у клітині	13,9	11,6	9,0	8,0	7,0	6,4	6,0
Ступінь гіпоксії, %	90 (83)	88 (76)	87 (65)	86 (55)	85 (45)	84 (36)	83 (27)
<b>Гемічна гіпоксія ( міжкапілярна відстань, <math>4 \cdot 10^{-3}</math> см)</b>							
Номер експерименту	8	9	10	11	12		13
Киснева ємність крові	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16		0,15
Вміст кисню в артеріальній крові	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15		0,14
Об'ємна швидкість кровотоку, $\times 10^2$ мл $\cdot$ хв $^{-1}$ $\cdot$ г $^{-1}$	40	40	40	40	40		40
Напруження кисню, мм рт.ст.							78
в артеріальній крові	85	84	83	81	80		
у венозній крові	20	24	22	21	20		18
у клітині	15,4	10,0	6,8	6,0	5,4		4,7
Максимальна окисна потужність мітохондрій, $\times 10^2$ мл $\cdot$ хв $^{-1}$ $\cdot$ г $^{-1}$	6,2	6,5	7,0	8,0	9,3		12,3
Середня швидкість поглинання кисню, $\times 10^2$ мл $\cdot$ хв $^{-1}$ $\cdot$ г $^{-1}$	5	5	5	5	5		5
Ступінь гіпоксії, %							85 (48)
	92 (88)	90 (85)	90 (84)	89 (78)	86 (64)		
<b>Гіпоксична гіпоксія ( міжкапілярна відстань, <math>6 \cdot 10^{-3}</math> см)</b>							
Номер експерименту							20
	14	15	16	17	18	19	
Вміст кисню в артеріальній крові	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13
Напруження кисню, мм рт.ст.							
в артеріальній крові	85	69	59	52	46	42	38
у венозній крові	36	24	22	21	20	18	17
у клітині	15,4	10,0	6,8	6,0	5,4	4,7	4,2
Максимальна окисна потужність мітохондрій, $\times 10^2$ мл $\cdot$ хв $^{-1}$ $\cdot$ г $^{-1}$	4,0	4,5	6,5	7,5	10,0	14,5	18,0
Середня швидкість поглинання кисню, $\times 10^2$ мл $\cdot$ хв $^{-1}$ $\cdot$ г $^{-1}$	3	3	3	3	3	3	3
Об'ємна швидкість кровотоку, $\times 10^2$ мл $\cdot$ хв $^{-1}$ $\cdot$ г $^{-1}$	30	30	30	30	30	30	30
Ступінь гіпоксії, %	90 (84)	87 (75)	86 (63)	86 (54)	82 (36)	80 (25)	78 (21)

в артеріальній крові  $\text{CaO}_2$  - і регулююча - змінна  $q\text{O}_2$  - варіювали в широких межах за умов помірного навантаження. Вибрана міжкапілярна відстань становила 0,0060 см. У таблиці наведено відповідні характеристики КРК. Швидкість поглинання кисню  $0,03 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$  підтримувалася постійною. Зіставлення отриманих результатів моделювання КРК при гіпоксії різної етіології

свідчить про те, що розрахункові значення  $\text{VO}_{2c}$ ,  $p\text{O}_{2v}$ ,  $p\text{O}_{2c}$ , S при обмеженнях концентрації кисню в артеріальній крові аналогічні таким при гіпоксії іншого походження [15]. Зазначимо, що у таблиці показник S%, який характеризує ступінь гіпоксії без регуляції КРК, знижувався б до значень, вказаних в дужках. Регуляторна протидія внутрішньоклітинній гіпоксії, яку ми ана-

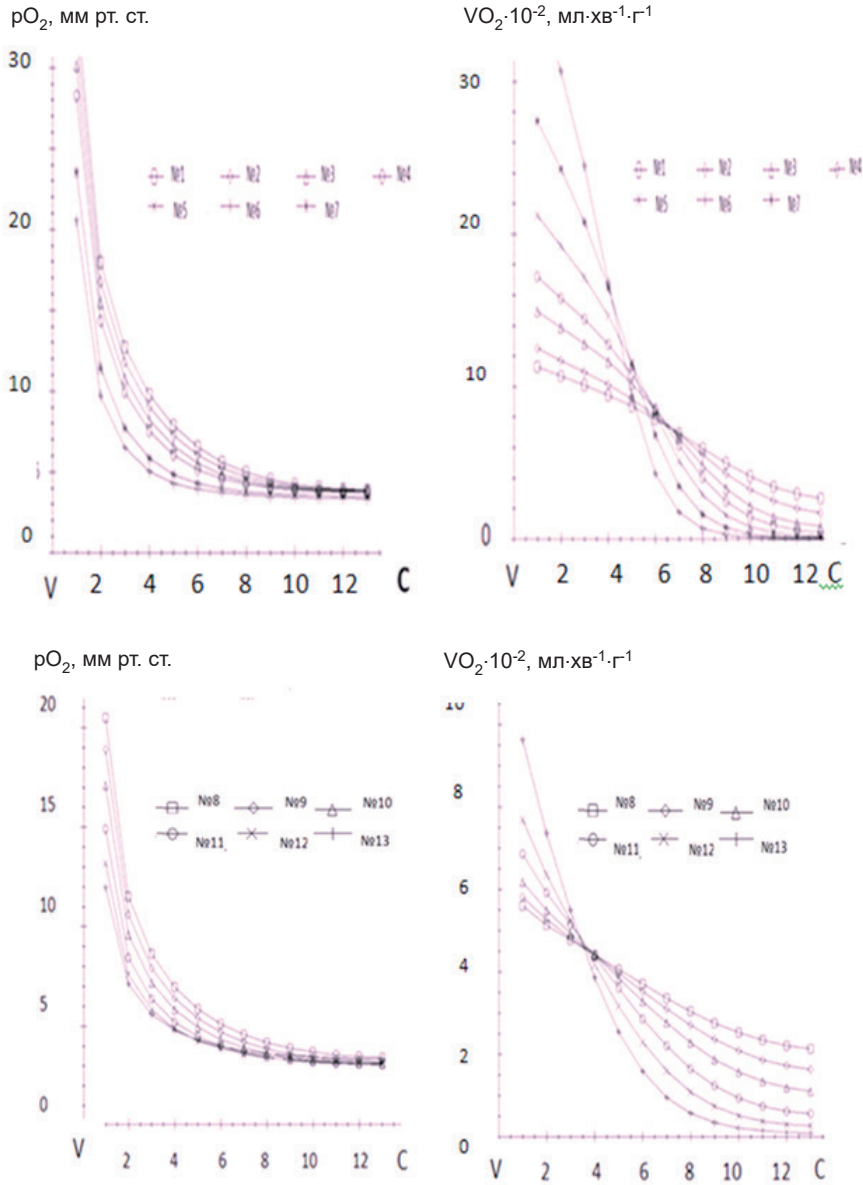


Рис.3. Графіки напруження кисню в міоциті ( $p\text{O}_2$ ) і швидкості його поглинання ( $\text{VO}_2$ ) між ділянкою найгіршого постачання кисню (точка C) і венозним кінцем капіляра (точка V) за умов циркуляторної гіпоксії - відповідно експериментам 1-7 і за умов гемічної гіпоксії відповідно експериментам 8 - 13 (див. таблицю)

лізуємо, дала змогу підтримувати  $S$  на рівні, більшому за 80 %.

На рис. 3 нижня крива змін  $pO_2$  особлива. Вона відповідає режиму граничних можливостей підтримки  $VO_{2c} = \text{const}$  способом, який ми розглядаємо. Чим більше дефіцит доставки  $O_2$ , тим більшою має бути протидіюча йому максимальна потужність мітохондрій (див. таблицю). Велика частина зменшення  $pO_2$  припадає на місце скупчення мітохондрій поблизу судин, де споживання кисню максимальне, а в центрі волокна, де мітохондрій менше,  $VO_2$  знижується повільніше і при сильному гіпоксичному впливі майже дорівнює 0. Зважаючи на спільні риси розглянутих КРК, зазначаємо, що графіки  $pO_2$  оминають зону його критичних значень, а графіки  $VO_2$  перетинаються приблизно в одній точці, де  $VO_2 = VO_{2c}$  (див. рис.3) [16]. Спільний характер розглянутих залежностей пояснюється одним і тим самим принципом розподілу мітохондрій всередині клітини, який був нами закладений як регуляторний вплив. На підставі аналізу КРК, що відрізнялися типом гіпоксії і іншими показниками, можна зробити висновок, що перебудова мітохондрій створює подібні кисневі режими і дає змогу клітині зберігати темп аеробного дихання незалежно від походження гіпоксії.

Моделювання демонструє тісний зв'язок КРК з кровотоком і мітохондріями. Показано, що є можливість зменшити швидкість м'язового кровотоку і екстрагувати з нього більше кисню, змінюючи дифузію в клітині. Неоднаковий характер розподілу мітохондрій в міоциті може мати різні фізіологічні наслідки: як максимізацію швидкості дихання і продукції АТФ, так і за потреби зниження аеробного дихання [13-15]. Регулюючи КРК змінами в мітохондріальній системі, клітина може економити ресурс доставки і забезпечувати необхідну швидкість синтезу АТФ [16].

Варіанти адаптації клітини до гіпоксії мають неспецифічний характер, оскільки в її основі лежить збільшення енергетичних

резервів організму, за яке відповідають мітохондрії, з використанням для цього «дешевого» засобу-дифузії. Схожість розглянутих КРК при адаптації до гіпоксії різної етіології можна розглядати як ілюстрацію універсальності такого пристосування, а саму перебудову в мітохондріальній системі як одну зі складових перехресної адаптації, коли захисно-пристосувальні реакції організму, викликані будь-яким одним фактором, призводять до підвищення його стійкості до інших факторів зовнішнього середовища. Про універсальність розглянутої регуляції в екстремальних умовах говорять спостереження на клітинах за температурних впливів. Для інтенсифікації енергетики вони використовують ту саму стратегію, що й в розглянутих нами випадках протидії гіпоксії. М'язи риб, що живуть у холодних водах, зазвичай мають більш високу внутрішньоклітинну об'ємну щільність мітохондрій порівняно з м'язами риб теплих вод. Високий вміст мітохондрій скорочує дифузійні відстані і протидіє зниженню швидкості дихання при більш низьких температурах [17]. Дифузійні обмеження долаються зі зростанням м'язових волокон у гігантського блакитного краба. Так, рівномірний розподіл мітохондрій у його неповнолітніх особин перетворюється на майже виключно субсарколемальний у процесі росту, коли близько 90 % з них групуються поблизу судин і сарколеми. Якби мітохондрії в волокнах дорослих особин були розподілені рівномірно, через дифузійні обмеження тільки частина швидкості аеробного метаболізму, що спостерігається, була б досяжною [18,19].

Дихання мітохондрій створює аеробну компоненту у виробництві АТФ, доступність якої також значною мірою залежить від дифузії. Тому енергозабезпечення і кисневе постачання - спільні проблеми. Проте дифузійні бар'єри для  $O_2$  порівняно з такими для АТФ створюють більші обмеження енергетичного постачання клітини. Це по-



казав аналіз дифузійного обмеження транспорту АТФ і  $O_2$  у великих волокнах при відстанях у сотні мікрометрів [17-19]. Участь креатинфосфатної системи в транспорті макроергів забезпечує адекватне енергетичне постачання всієї м'язової клітини, отже подолання дифузійних бар'єрів є першорядним не для АТФ, а саме для кисню.

Таким чином, за розподілом  $O_2$  в клітині стоїть продукція АФК і підтримання потрібної швидкості аеробного дихання – два життєво важливих процеси. Перш за все вони визначають значимість поняття КРК і вимагають спільного вивчення його в нормі та патології. На жаль, ми поки не можемо чітко позначити кордонів бажаних внутрішньоклітинних значень  $pO_2$  за різних умов життя клітини.

## ВИСНОВКИ

1. У скелетному м'язі саморегуляція дифузійного транспорту  $O_2$  з крові в тканину спрямована на протидію гіпероксії в спокої і гіпоксії при навантаженні.

2. У мікроциркуляції скелетного м'яза існує функціональне нутритивне русло, яке змінює свою структуру і властивості при зміні швидкості крові в судинах.

3. Підвищення окисної потужності мітохондрій дає змогу підтримувати постійну швидкість поглинання кисню за умов гіпоксії у межах, залежних від співвідношення доставки і кисневого запиту клітини.

4. Розподіл потужності мітохондрій за градієнтом швидкості споживання  $O_2$  при гіпоксії зменшує дифузійні бар'єри в клітині і регулює її кисневий режим: послаблює тканинну гіпоксію і протидіє пригніченню тканинного дихання.

*The author of this study confirm that the research and publication of the results was not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

**Е.Г. Лябах**

## РЕГУЛЯЦИЯ КИСЛОРОДНОГО РЕЖИМА КЛЕТКИ, ОСНОВАННАЯ НА ДИФфуЗИИ

Рассматривались механизмы регулирования кислородного режима миоцита на основе свободной диффузии кислорода из микроциркуляторного русла в ткань и его внутриклеточный диффузионный транспорт к митохондриям. Анализ, проведенный на основе математического моделирования и данных литературы, показал: 1) в мышце функциональное нутритивное русло изменяет свою структуру и свойства при изменении линейной скорости крови в сосудах; 2) саморегуляция диффузионного транспорта  $O_2$  из крови в ткань противодействует внутриклеточной гипероксии в покое и гипоксии при нагрузке; 3) распределение мощности митохондрий по градиенту скорости потребления  $O_2$ , уменьшая диффузионные барьеры при гипоксии, регулирует кислородный режим клетки, ослабляет снижение напряжения кислорода в клетке, противодействует угнетению тканевого дыхания. Ключевые слова: диффузия кислорода; гипоксия; миоцит; напряжение кислорода; микроциркуляция; нутритивное русло; митохондрии; неравномерное распределение митохондрий.

**K.G.Lyabakh**

## REGULATION OF CELL OXYGEN REGIME BASED ON FREE DIFFUSION

The regulatory mechanisms of oxygen regime in muscle cell by  $O_2$  free diffusion from the microcirculatory to tissue and intracellular diffusion  $O_2$  transport to the mitochondria were considered. Diffusion  $O_2$  pathway to tissue is divided on 2 parts the first - convective intravessel  $O_2$  flow and its leak from microvessels to tissue, the second - intracellular diffusion  $O_2$  to mitochondria. The analysis of mathematical modeling and literature data showed: in skeletal muscle there is a functional nutritional network, which changes its structure and properties depending on blood flow velocity and the density of microcirculation in skeletal muscle (1), the self-regulation of the diffusion  $O_2$  transport from blood to tissue counteracts hyperoxia at rest and hypoxia under workload (2). Tissue oxygen regime under circulatory, gemic and hypoxic hypoxia was studied. Mean value of cell  $O_2$  uptake ( $VO_2$ ) shown to be preserved at hypoxia if mitochondrial oxidative power is distributed according to  $VO_2$  gradients. Uneven intracellular distribution of mitochondria reduces the diffusion barriers inside the cell and regulates cellular oxygen regime by weakening tissue hypoxia and counteracting the suppression of tissue respiration.

Key words: oxygen diffusion; hypoxia; myocyte; oxygen pressure; microcirculation; nutritive blood flow; mitochondria; uneven distribution of mitochondria.

## REFERENCES

1. Sena L, Chandel N. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell*. 2012; 48(2): 158-67.
2. Zuo L, Shiah A, Roberts WJ, Chien MT, Wagner PD, Hogan MC. Low  $P_{O_2}$  conditions induce reactive oxygen species formation during contractions in single skeletal muscle fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 304(11): R1009-16.
3. Апанасенко ГЛ. Individual health: theory and practice. Introduction to the theory of individual health. Kiev : Medknyga. 2011. [Russian].
4. Lyabakh KG. Mathematical modeling of oxygen transport in skeletal muscle during exercise: hypoxia and  $VO_2$  max. *Adv Exp Med Biol*. 1999; 471: 585-93.
5. Lyabakh KG, Mankovskaya IN. Oxygen transport to skeletal muscle working at  $VO_{2,max}$  in acute hypoxia: theoretical predictions. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2002; 132(1): 53-60.
6. Ivanov KP. Fundamentals of energy of the organism. Theoretical and practical aspects. T. 2. Biological oxidation and its maintenance by oxygen. Spb.: Nauka, 1993. [Russian].
7. Harris N. Arteriovenous pairing: a determinant of capillary exchange. *News Physiol Sci*. 2003;18: 83-7.
8. Popel A. Oxygen diffusive shunt under heterogeneous oxygen delivery. *J Theor Biol*. 1982; 96: 533-41.
9. Lyabakh KG, Mankovskaya IN. Role of differences in microcirculatory blood flow velocity in optimizing parameters of the skeletal muscle oxygen model. *Adv Exp Med Biol*. 2006; 578: 81-6.
10. Grygoryan RD, Lyabakh KG. Arterial pressure: a comprehension. *Academperiodica*, Kyiv, 2015. [Russian].
11. Lyabakh KG, Lissov PN. Oxidative power and intracellular distribution of mitochondria control cell oxygen regime when arterial hypoxemia occurs. *Biophysics*. 2012; 57(5): 628-33.
12. Lyabakh KG. Oxidative power and intracellular distribution of mitochondria regulate cell oxygen regime under circulatory hypoxia. *Physiol J*. 2017; 63(3):24-31. [Ukrainian].
13. Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol*. 2001; 204: 3133-3.
14. Kayar SR, Hoppeler H, Essen-Gustavson B, Schwerzmann K. The similarity of mitochondrial distribution in equine skeletal muscle of differing oxidative capacity. *J Exp Biol*. 1988;137: 253-63.
15. Pathi B, Kinsey ST, Locke BR. Oxygen control of intracellular distribution of mitochondria in muscle fibers. *Biotechnol Bioeng*. 2013; 110(9): 2513-24.
16. Mainwood GW, Rakusan K. A model for intracellular energy transport. *Can J Physiol Pharmacol*. 1982; 60(1): 98-102.
17. O'Brien K, Xue H, Sidell B. Quantification of diffusion distance within the spongy myocardium of hearts from antarctic fishes. *Resp Physiol*. 2000;122: 71-80.
18. Hardy K, Dillaman R, Locke B, Kinsey S. A skeletal muscle model of extreme hypertrophic growth reveals the influence of diffusion on cellular design. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 296: R1855-R1867.
19. Boyle K, Dillaman R, Kinsey S. Mitochondrial distribution and glycogen dynamics suggest diffusion constraints in muscle fibers of the blue crab, *Callinectes sapidus*. *J Exp Zool*. 2003; 297A: 1-16.

*Матеріал надійшов до редакції 18.01.2019*