

Обзоры

УДК 615.45 : 577.3

Особенности энергетического обмена в условиях гипокинезии и его фармакологическая коррекция

В.П. Акопян¹, Л.Г. Жамгарян²

¹Отделение естественных наук НАН РА,

²Институт молекулярной биологии НАН РА
0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24

Ключевые слова: гипокинезия, митохондриальная дисфункция, энергетический обмен, фармакологическая коррекция

Многочисленные исследования, направленные на изучение функциональных изменений в организме при различных его состояниях, установили четкую взаимосвязь между ростом степени и продолжительности снижения физической активности и заболеваемостью, а также смертностью от таких патологий, как сердечно-сосудистая, метаболические и нейроэндокринные расстройства, сопровождающиеся повышением содержания триглицеридов, холестерина, колебаниями уровня глюкозы, ожирением, нарушениями водно-минерального обмена, снижением иммунологического статуса и т.д. В настоящее время все более расширяется спектр заболеваний, где они, наряду с большим числом факторов риска их развития, ассоциируются также с состояниями малоподвижного образа жизни, такими как гиподинамия, гипокинезия, сидячий образ жизни, постельный режим, иммобилизация, длительное пребывание в условиях замкнутого пространства и т.п. [1, 12, 13, 23, 24, 52, 53, 55, 56, 58-60, 62, 70, 72, 80, 82].

Согласно определению Европейского регионального бюро ВОЗ, хронические неинфекционные заболевания, среди которых ведущими являются так называемые *болезни цивилизации*, такие как болезни системы кровообращения, вызванные влиянием различных неблагоприятных факторов, в частности гиподинамией и гипокинезией, определяют уровень заболеваемости и смертности в развитых и развивающихся странах. Все вышеизложенное дает основание считать, что проблема адаптации человека к условиям гипокинезии, разработка способов профилактики и лечения ее последствий имеют важное как теоретическое, так и практическое значение для современной медицины [3, 20, 60, 70].

Существуют неоднозначные представления о патогенетических механизмах малоподвижного образа жизни, о содержании этого понятия. Все это резко осложняет разработку принципов фармакологической коррекции проявлений гипокинезии (ГК). Поэтому очевидно, что фармакологическая регуляция патологических изменений, возникающих в условиях ГК, не сводится к симптоматической терапии, к коррекции отдельных патологических проявлений. Исходя из этого, чрезвычайно важным считаем решение проблемы ГК с позиции общебиологических реакций организма.

Изучение данной проблемы представляет очень большой интерес и для космической биологии и авиакосмической медицины, которая довольно продвинулась в решении этой важной проблемы современности [12, 53, 58, 59, 71, 74].

Известно, что в основе ответной реакции живого организма на изменившиеся условия жизни лежит процесс краткосрочной или длительной адаптации, когда наряду с активацией стресс-реализирующих систем происходит активация сопряженных с ними модуляторных регуляторных систем, где лимитирующее значение отводится ГАМК-ергической, серотонинергической системам, играющим важную роль в формировании приспособленческих реакций организма. При этом необходимо отметить развитие дистрессовых состояний с возрастанием длительности воздействия стрессорных факторов на организм, которые могут перерасти в патологию, а в дальнейшем и болезнь [6, 11, 21, 22, 28, 30, 31, 36, 59, 62, 80, 82].

В условиях ГК комплекс фазовых изменений включает перестройку функциональных систем и сдвиги в деятельности "органов-мишеней", к которым можно отнести сердечно-сосудистую, ЦНС, гравитационно-зависимую мускулатуру, кости опорного скелета, иммунную и эндокринную систему и др., что позволяет говорить о многообразных проявлениях *адаптационного синдрома*, возможном проявлении активной приспособительной перестройки на многих уровнях – межсистемном, системном, органном, тканевом, микроциркуляторном, ультраструктурном, клеточном, субклеточном и др., при которой нарушаются не только функционирование какой-либо отдельно взятой системы, но также и взаимосвязи между ними. Вышеизложенное обосновывается глубокими изменениями со стороны гормонального, энергетического, нуклеинового, белкового, углеводного, липидного, водно-солевого и др. обменов при длительном уменьшении двигательной активности, при этом также наблюдается и ускорение процессов естественного старения организма, проявляющееся в снижении количества основного вещества в соединительной ткани (гликопротеины, гликозамины) и в изменении количественных соотношений между этими компонентами и коллагеном [1, 3, 14, 21-23, 34, 36, 42, 47, 52, 53, 55, 56, 58-60, 70, 72, 74, 80].

Разносторонние исследования нарушений клеточного энергообмена при патологических состояниях организма установили четкие изменения биоэнергетики различных тканей организма в условиях ограничения двигательной активности [3, 20, 22, 30, 47, 52, 53, 55, 59]. Так, известно, что уменьшение гравитации или изменение ее вектора дезориентирует функциональные системы и вызывает умеренный стресс, отвлекая энергетические ресурсы на поддержку гомеостаза на ином уровне [34, 58]. Необходимо учитывать, что энергетические процессы отдельных органов и систем гармонично сбалансированы в соответствии с их потребностями, а также с актуальными условиями функционирования организма в целом; при этом саморегуляция биологической системы, выработанная природой, позволяет управлять, контролировать механизмы энергетики живого организма [32, 36, 42, 52, 59, 81].

Учитывая, что биоэнергетические процессы, такие как окислительное фосфорилирование и связанные с ним метаболические реакции в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК), поддержание постоянства ионного гомеостаза и др., осуществляются и регулируются непосредственно митохондриями (Мх), становится очевидным их ключевое значение для функционирования всей клетки в целом. Изучение функционального состояния Мх, в частности энергетического, при различных патологиях приобретает всебольшую актуальность, так как ее нарушения могут стать причиной запуска целого ряда механизмов, приводящих к развитию апоптоза или некроза клетки вне зависимости от типа ткани. Накапливается все больше доказательств, что митохондриальная дисфункция является обязательной составляющей не только при различных формах гипоксии, но и при любой патологии, и может рассматриваться как типовой ответ клетки на изменившиеся условия [6, 24, 25, 29, 30, 31, 61, 64, 65, 76, 79].

Несмотря на множество исследований, нацеленных на изучение специфики ответных реакций Мх отдельных органов и тканей при действии на организм факторов разной силы и происхождения, изучение интегрирующей гомеостатической роли Мх с системных позиций разработано недостаточно. Согласно авторам, актуальным представляется выяснение системных взаимоотношений функциональной активности сообществ Мх разных органов и тканей как в условиях физиологической нормы, так и при напряжении гомеостатических функций и при фармакологической коррекции патологического процесса [25, 29, 30, 54, 65, 66, 79].

Наши данные по изучению функционального состояния Мх мозговой, сердечной и печеночной тканей крыс, находящихся в условиях ограничения двигательной активности различной продолжительности, показали, что такие важнейшие их функции, как окисление субстратов, фосфорилирование АДФ, аккумуляция Ca^{2+} , в ходе адаптации претерпевают заметные изменения, при этом устанавливается взаимозависи-

мость между степенью и направленностью выявленных сдвигов и видом ткани и продолжительностью влияния такого стрессорного фактора, как ГК [16, 17, 18, 49, 67].

Установлено, что при ГК изменения в мышцах более выражены, чем в печени, что подтверждают и собственные исследования функциональной активности Мх, согласно которым при ГК в Мх мозга и сердца, в отличие от Мх печени, выявляются отчетливые изменения энергообмена (по показателям скорости окисления сукцината, АДФ-фосфорилирующей активности) [1-3, 17, 53]. Полученные нами результаты находят подтверждение и в работах других исследователей по изучению тканевого дыхания, где авторы связывают усиление дыхания в печеночной ткани с интенсивно идущими в ней процессами обезвреживания и утилизации продуктов распада белков и жиров, а ослабление дыхания в сердечной ткани – ее детренированностью [3, 12, 53, 57]. Есть основания считать, что при ГК, когда обмен веществ в мышечной ткани резко снижен, печень играет весьма существенную роль в процессе теплопродукции [3, 52]. Согласно нашим предположениям, причинами разнонаправленных сдвигов могут являться особенности ответа дыхательной цепи Мх изучаемых тканей на данный хронический стресс и комплекс метаболических сдвигов в организме при ограниченной двигательной активности.

Нарушения процессов окисления субстратов в ЦТК находят подтверждение и в данных, согласно которым в условиях ГК в Мх сердца, печени и скелетных мышц происходит уменьшение активности таких дегидрогеназ, как изоцитратдегидрогеназа, α -кетоглутаратдегидрогеназа, малатдегидрогеназа и сукцинатдегидрогеназа (СДГ), причем в более ранние сроки, обусловленные их низкой удельной активностью, а на 45-е сутки и более поздние сроки – уменьшением количества митохондриального белка, при этом наблюдается также нарушение соотношения митохондриальных и цитоплазматических форм дегидрогеназ [8-10, 45]. Аналогичные данные получены и при изучении активности дегидрогеназ в скелетных мышцах крыс после длительного действия невесомости, где они обосновывались сдвигами водно-электролитного баланса, в частности обмена Ca^{2+} [71]. Исследованиями было также выявлено прогрессивное снижение активности СДГ и цитохромоксидазы Мх мозга и сердца крыс, по мере увеличения продолжительности ГК [26, 44, 53].

Наряду с вышеприведенными данными, наши результаты спектрофотометрического (по феррицианиду) метода изучения активности СДГ в митохондриальных фракциях исследуемых тканей показали разнонаправленный характер изменений активности фермента в зависимости от продолжительности ГК и тканевой принадлежности [16, 17, 50, 51, 67]. Не исключается, что изменения активности СДГ могут быть обусловлены колебаниями содержания оксалоацетата (ОА) вследствие

неодинаковой интенсивности протекающего глюконеогенеза в различные сроки ГК. Так, установлено, что при длительном воздействии на организм стрессовых факторов фаза активации углеводного обмена переходит в фазу его угнетения, когда на фоне преобладающего влияния глюкокортикоидов происходит переключение энергообмена с углеводного преимущественно на жировой, что характерно для стрессовых реакций на многие экстремальные факторы [3, 14, 52, 53]. При этом многие отрицательные последствия ГК связывают с нарушениями жирового обмена [3, 27, 53]. Повышенный уровень неэстерифицированных жирных кислот (мощных естественных разобщителей окислительного фосфорилирования в Мх) при ГК и, согласно литературным данным, накопление длинноцепочечных ацил-КоА достаточны для ингибирования митохондриальной адениннуклеотидной транслоказы (АНТ), участвующей в транспорте АТФ и АДФ между Мх и цитоплазмой, что будет способствовать недостатку энергообеспечения [53, 78].

Вполне оправданно малоподвижный образ жизни считают одним из факторов риска в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [3, 22, 53, 58, 59, 72]. При ограничении двигательной активности происходит ряд существенных изменений, из которых особо важное значение приобретают изменения в системе кровообращения, перестройка церебральной и сердечной гемодинамики, микроциркуляторного русла, снижение гидростатического давления крови и ее перераспределение и т.д. [1, 3, 4, 28, 38, 72, 74]. Однако факторы, обеспечивающие компенсаторные возможности, конечно, заложены не столько в самой сосудистой системе, сколько в функциональной организации органов, наделенной мощными нейрохимическими механизмами саморегуляции, направленными на устранение очага повреждения и в условиях ГК. Правильно было бы утверждать, что компенсация нарушенной гемодинамики является результатом тесного взаимодействия нервных и сосудистых структур. В этом плане организм рассматривается как саморегулирующаяся система, в которой регуляция осуществляется по принципу обратных связей на всех уровнях, начиная с ЦНС и кончая внутриклеточными обменными процессами.

Согласно литературным данным, роль усиления процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе целого ряда патологических состояний признается универсальной, что находит свое подтверждение и при ГК, в частности, усилением образования продуктов ПОЛ и изменением активности антиокислительных ферментов [1, 3, 27, 29, 30, 35, 36, 70, 81]. Экспериментальные работы выявляют выраженные качественные и количественные сдвиги в фосфолипидном составе изучаемых тканей в условиях ГК, которые не могут не сказываться на процессах биологического окисления и сопряженного фосфорилирования, поддержания ионного гомеостаза, осуществляемых мембранами Мх [1, 3, 27, 35, 36, 42, 52, 53, 60]. Следует подчеркнуть, что

типы биологических мембран имеют существенные различия по составу липидов и интенсивности процесса липопероксидации, связанные с функциональными особенностями как мембран в клетке, так и самих клеток [6, 65, 66, 76, 81].

Изучение содержания свободных аминокислот (аспартата, глутамата, глицина, таурина и ГАМК) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) показало, что в условиях ГК наблюдается снижение суммарного количества аминокислот, при этом в мозговой ткани преимущественно за счет глутамата и ГАМК, в печеночной – глутамата и аспартата, а сердца – таурина [2, 50]. Особое внимание заслуживают моноаминодикарбоновые кислоты, аспартат и глутамат, которые при состояниях “напряжения” организма, являясь источниками субстратов для ЦТК, обеспечивают в Мх поддержание энергетического обмена на необходимом уровне, при этом заметное уменьшение в миокарде при ГК количества таурина, поступающего в сердце, как известно, за счет активного транспорта, т.е. с затратой АТФ, является косвенным доказательством нарушения энергетического обмена [2, 32, 43, 77]. Анализ сдвигов в содержании отдельных аминокислот и их соотношения в зависимости от типа ткани в совокупности с показателями энергетического состояния Мх дает возможность более объективной оценки биоэнергетических изменений в исследуемых тканях.

Эксперименты по изучению Ca^{2+} -аккумулирующей способности Мх мозга, сердца и печени с применением Са-селективного электрода показали резкое уменьшение данного показателя при ГК во всех исследуемых типах тканей, причем более выраженное в ранние сроки. Подобные изменения могут быть вызваны кальциевой перегрузкой Мх в процессе длительного периода возбуждения клетки, негативно сказывающейся на биоэнергетике данных органелл и вызывающей в них функционально-структурные нарушения [15, 18, 36, 63, 69]. О накоплении Ca^{2+} митохондриальной фракцией клетки в условиях ГК свидетельствуют экспериментальные данные по усилению проникновения $^{45}Ca^{2+}$ *in vivo* в Мх мозга, выраженному на 30-е сутки [68]. Предпосылкой для кальциевой перегрузки может быть также наблюдающееся при ГК повышение содержания Ca^{2+} не только в крови, но и в тканевой межклеточной жидкости, вследствие разрушения костной ткани, что также будет способствовать избыточному входу Ca^{2+} в клетку [13, 18, 47, 71]. Наряду с этими патологическими изменениями в Мх, кальциевая перегрузка вызывает их набухание и изменение строения, активацию АТФ-зависимого протеолиза, а также запуск так называемой mPTP (mitochondrial permeability transition pore), т.е. транзиторное изменение избирательной проницаемости Мх, приводящее к образованию мегпор и потере непроницаемости внутренней мембраны, при которой происходит активация апоптотических факторов с последующей фрагментацией, вызывающих гибель клетки [64, 66, 69].

Актуальность и масштабность проблемы ГК для практической медицины создают предпосылки для фундаментальных исследований, направленных не только на выяснение механизмов данного патологического симптомокомплекса, но и на поиск средств, повышающих адаптивную резистентность организма к данному стрессорному фактору или нивелирующих его воздействие, где энергетический обмен должен рассматриваться как один из лимитирующих факторов формирования индивидуальной резистентности организма. Данные многих авторов подтверждают, что естественным противодействием развитию патологии, как результата дисрегуляции и энергетического дефицита, могут выступать фармакологические воздействия, ориентированные на эволюционно закрепленные механизмы регуляции энергетического обмена, т.е. должны быть направлены на основные звенья гомеостаза в организме, под которыми, в первую очередь, подразумеваются биоэнергетика, структура тканей и системы регуляции [22, 30, 31, 65, 66].

На современном этапе развития фармакологии разработан целый арсенал фармакологических средств, обладающих широким спектром действия, способствующих синтезу и мобилизации энергетических и пластических ресурсов, оптимизации деятельности физиологических систем, ускорению процессов восстановления. Основными направлениями коррекции последствий ГК могут являться фармакологические средства метаболического действия: коррекция энергетического и пластического обменов; защита клеточных структур от свободнорадикального окисления; снижение выраженности острых стрессовых реакций и постстрессорных расстройств; повышение неспецифической иммунорезистентности и профилактика инфекционных заболеваний; улучшение состояния ЦНС, миокарда, печени, других органов и функциональных систем, профилактика (или купирование) их дисфункций; профилактика развития переутомления и ускорение процессов восстановления после истощающих нагрузок [7, 29, 30, 46].

Использование препаратов из ряда ноотропов – ГАМК и пирацетама, с целью коррекции последствий ГК, обуславливается данными ряда исследователей об улучшении нарушенных биоэнергетических процессов в тканях. Исследования по изучению влияния ГАМК и пирацетама на функции Мх при стрессовых состояниях малочисленны, иногда даже противоречивы, показывая отличие их действия не только в зависимости от используемой дозы, но также и в опытах *in vivo* и *in vitro* [4, 5, 35, 40, 41, 46, 73, 75, 83].

Сопоставление наших данных с литературными относительно действия ГАМК и его аналогов, в условиях ишемии головного мозга, подтверждает перспективность изучения влияния ГАМК-ергических средств. Установлено положительное влияние этих средств на мозговое кровообращение и метаболические процессы, в частности их

способность воздействовать на функциональную активность Мх [1, 4, 16, 18, 37, 38, 67].

Новое направление медицины – *биоэнергетическая фармакология* использует единый подход к коррекции патологии через улучшение функций Мх, исходя из гипотезы об их системной гомеостатирующей роли и суммации нагрузок на уровне этих органелл [19, 24, 25, 54]. Как показывают наши и литературные данные, на уровне Мх (преимущественно в системе окисления янтарной кислоты) можно наблюдать не только проявление неблагоприятных воздействий, направленных на целостный организм, но и положительные эффекты средств фармакологической коррекции. При этом получены экспериментальные данные, подтверждающие сдерживание явлений дисрегуляций на уровне Мх путем фармакологической коррекции с помощью отдельных препаратов регуляторов энергетического обмена. Установлено, что использование препаратов (янтавит, митомин) на основе митохондриальных субстратов, в частности янтарной кислоты, при многих патологических состояниях, связанных с гипоксией, самостоятельно повышает резистентность организма, а также, в дополнение к базисным средствам фармакотерапии, ускоряет выздоровление, снижает терапевтические дозы базисных лекарственных средств, уменьшает частоту осложнений и т.д. [19, 24, 32, 33, 54].

Повышенный интерес к подобным препаратам объясняется необходимостью регуляции функционально-метаболического статуса клетки при различных ее состояниях путем воздействия на функции Мх, направляя биопроцессы по естественному физиологическому руслу. Согласно данным литературы, регуляторы энергетического обмена обладают системным полиорганным типом протективного действия, проявляющегося одновременно в разных тканях и метаболических процессах, что обусловлено множеством точек приложения, локализованных в Мх [24, 30, 31, 33, 34, 39, 54]. Несомненно, что именно целенаправленный поиск препаратов, способных нормализовать и регулировать состояние Мх, может дать возможность своевременно предотвращать необратимые процессы, лежащие в основе многочисленных заболеваний [19, 29-31, 34, 39, 54, 65, 66].

Наши результаты относительно исследований влияния системы ГАМК в условиях ГК показали корригирующее действие их на показатели энергетического состояния исследуемых митохондриальных фракций; при этом обнаруживалась также тенденция нормализации содержания свободных аминокислот, таких как аспартат, глутамат, таурин, и эндогенной γ -аминомасляной кислоты в исследуемых тканях, в особенности на 30-е сутки ГК, хотя уровень глицина оставался повышенным. Предполагается, что положительное влияние экзогенно введенного ГАМК на функции Мх, в частности мозга, в условиях ГК реализуется путем активации ГАМК-шунта, тесно ассоциированного с реакциями

цикла Кребса и играющего роль компенсаторно-приспособительного пути в мозговой ткани при различных экстремальных состояниях организма; при этом активация СДГ и повышение содержания сукцината способствуют уменьшению энергодефицита [1, 16, 17, 35, 40, 41, 48-50, 67, 68, 75].

Система ГАМК и ГАМК-ергические средства при детальном изучении механизмов их выраженной стресс-протекторной активности могут занять достойное место в арсенале лекарственных средств, применяемых с целью повышения адаптивной резистентности организма к воздействию экстремальных факторов, и открывают перспективы дальнейших разработок новых методов профилактики и лечения последствий ГК.

Наши исследования относительно влияния пираретама на исследуемые функции митохондрий показали разнонаправленный характер действия как в зависимости от тканевой принадлежности Мх, так и продолжительности ГК. Интересно, что на 15-е сутки ГК пираретам в дозе 100 мг/кг оказывал стимулирующий эффект на процессы окисления сукцината, фосфорилирования АДФ, аккумуляции Ca^{2+} в Мх сердца, в то время как в Мх мозга данные процессы подавлял. Нужно отметить, что препараты ГАМК (в дозе 20 мг/кг) и пираретам (в дозе 100 мг/кг), использующиеся как фармакологические модификаторы митохондриальных функций в исследуемые сроки ГК (в течение 15, 30 и 45 суток), хотя и способствовали увеличению аккумуляции Ca^{2+} Мх мозговой, сердечной и печеночной тканей, тем не менее данный показатель оставался значительно ниже нормы.

Результаты экспериментальных исследований на фоне влияния ГАМК и пираретама выявляют также аналогичность в изменениях степени сдвигов исследуемых показателей функционального состояния Мх различных тканей (скорость окисления сукцината, фосфорилирование АДФ, активность сукцинатдегидрогеназы, Ca^{2+} -аккумулирующая способность), ослабевающих по мере увеличения длительности ГК. Хронологический характер влияния данных препаратов подчеркивает необходимость рационального подхода при выборе фармакологического препарата в зависимости не только от типа ткани, но и продолжительности влияния такого гипокинетического стресса.

Основываясь на эффектах ГАМК и пираретама, а также различных регуляторов энергетического обмена, использующихся в качестве корректоров биоэнергетических нарушений в организме при стрессовых ситуациях, можно утверждать, что митохондриальное звено может считаться мишенью реализации их фармакологического действия.

Вышеизложенное дает основание считать, что разносторонний подход к изучению негативного влияния различных состояний, сопровождающихся снижением физической активности организма, и их фармакологическая коррекция должны учитывать особенности их протекания на клеточном и субклеточном уровнях, в частности изменения

функциональных характеристик митохондрий, что будет способствовать более глубокому и обоснованному подходу к практическому разрешению вопросов профилактики и лечения многих заболеваний, а также решению частных задач оптимизации профессиональной деятельности человека в условиях ограничения двигательной активности.

Поступила 25.03.10

Էներգետիկ նյութափոխանակության առանձնահատկությունները սակավաշարժության պայմաններում և դրա դեղաբանական համոլոգումը

Վ.Պ.Հակոբյան, Լ.Գ. Ժամհարյան

Բազմաթիվ ուսումնասիրությունների արդյունքում հաստատվել է փոխկապվածություն օրգանիզմի ցածր ֆիզիկական ակտիվության և այնպիսի ախտաբանական պրոցեսներից մահածության և հիվանդացության աճի միջև, ինչպիսիք են սիրտամոթային, նյութափոխանակային, ջրաաղային խանգարումները, ինուրային կարգավիճակի անկումը և այլն: Նմանատիպ ուսումնասիրությունները կարևոր են նաև տիեզերական կենսաբանության զարգացման տեսանկյունից: Էներգետիկ նյութափոխանակության մեծ պրոցեսները համապատասխանեցված են օրգանիզմի պահանջներին, հետևաբար խորը տեղաշարժեր են դիտվում սակավաշարժության պայմաններում, որոնք առավել արտահայտված ձևով են դրսևորվում ուղեղի և սրտի հյուսվածքներում: Սեփական արդյունքները և գրականության մեջ առկա սակավաշարժության վերաբերյալ տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնել միտոքոնդրիումային այնպիսի կարևոր ֆունկցիաների խանգարումների մասին, ինչպիսիք են սուբստրատների (սուկցինատ) օքսիդացումը, ԱԴՖ-ի ֆոսֆորիլացումը, Ca^{2+} -ի կուտակումը, նաև մոնոամինաերկարբոնաթթուների (ասպարտատ, գլուտամատ) փոխանակությունը, որոնք կարևոր դեր են կատարում էներգետիկ նյութափոխանակության սթրեսին հարմարվողականության տեսանկյունից:

Միտոքոնդրիումների կենսաէներգետիկ պրոցեսների տեղաշարժերի շտկմանն ուղղված նոր մոտեցումը՝ կենսաէներգետիկ դեղաբանությունը, հիմնված է միտոքոնդրիումային սուբստրատների կիրառման եղանակով էներգետիկ նյութափոխանակության խանգարումների կանխարգելմանը:

Դեղաբանական շտկման նպատակով օգտագործված ԳԱԿԹ և պիրացետամը ուսումնասիրված ցուցանիշներում ի հայտ են բերում տարբեր աստիճանի և ուղղվածության տեղաշարժեր, որտեղ միտոքոնդրիումների էներգետիկ վիճակի բարելավումը պայմանավորված է հյուսվածքային պատկանելիությամբ և սթրեսոր գործոնի ազդեցության տևողությամբ:

Peculiarities of energetic metabolism under condition of hypokinesia and its pharmacological correction

V.P. Hakobyan, L.G. Zhamharyan

The correlations between physical inactivity of organism (hypodynamia, sedentary lifestyle, bed rest condition, restricted movement activity, hypokinesia and other), mortality and morbidity from several disorders, such as cardiovascular, metabolic syndrome, water-mineral disbalance, suppressed immunological status etc., have been established. The study of this problem is also actual for space biology. Metabolic processes, like energetic, required for the organism change crucially in hypokinesia, are especially expressed in the brain and heart tissues. The literature and our experimental data suggest disturbance of main mitochondrial processes, such as substrate (succinate) oxidation, ADP-phosphorylation and Ca^{2+} -accumulation as well as in metabolism of monoaminodicarbonic amino acids, like aspartate and glutamate, which play a key role in adaptation of energetic metabolism to stress.

New approaches for correction of bioenergetic processes in mitochondria, laying in the base of bioenergetic pharmacology, suggest application of different mitochondrial substrates assisting to prevention of energetic disbalance. Pharmacological correction with the use of GABA and piracetam has revealed differences in shifts of the observed parameters and shown that improvement of mitochondrial bioenergetic processes depends on the tissue specificity and duration of the stress-inducing action.

Литература

1. Акопян В.П. Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999, 240с.
2. Акопян В.П., Соцкий О.П., Жамгарян Л.Г. Сдвиги в содержании свободных аминокислот в печеночной и сердечной тканях в условиях ограничения двигательной активности. Биомедицинская химия, 2007, т. 53, 3, с. 307-312.
3. Атьков О.Ю., Бедненко В.С. Гипокинезия. Невесомость. Клинические и физиологические аспекты. М., 1989, с. 9-248.
4. Балян Л.С., Канян А.С. Изменение гемодинамики мозга, сердца, брюжейки при реадaptации после гипокинезии под влиянием даларгина и пирacetama. Мед. наука Армении НАН РА, 2002, т. XLII, 1, с. 14-18.
5. Бунятян Г.Х., Мовсесян С.Г., Урганджян М.Г. Действие гамма-аминоасляной кислоты на окислительное фосфорилирование в митохондриях головного мозга. Вопросы биохимии мозга, 1964, т.1, с.15-26.
6. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки. Соросовский образовательный журнал, 2000, т.6, 9, с.2-8.
7. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1998, т. 61, 4, с. 3-9.
8. Ганин Ю.А. Активность окислительных ферментов цикла трикарбоновых кислот в печени крыс при гипокинезии. Космич. биология и авиакосмич. медицина, 1983, т.17, 1, с. 67-71.
9. Ганин Ю.А. Активность окислительных ферментов цикла трикарбоновых кислот в

- миокарде крыс при гипокинезии. Кардиология, 1983, т.23, 9, с.87-90.
10. Ганин Ю.А. Активность окислительных ферментов цикла трикарбоновых кислот в скелетных мышцах крыс при гипокинезии. Космич. биология и авиакосмич. медицина, 1982, т.16, 6, с.37-41.
 11. Горбунова А.В. Вегетативная нервная система и устойчивость сердечно-сосудистых функций при эмоциональном стрессе. Нейрохимия, 2000, т.17, 3, с. 163-184.
 12. Григорьев А.И., Баранов В.М. Сердечно-сосудистая система человека в условиях космического полета. Вестник РАМН, 2003, 12, с.41-45.
 13. Григорьев А.И., Моруков Б.В., Юрьева Э.А. Фармакологическая профилактика изменений минерального обмена в условиях гипокинезии. Тез. докл. Гипокинезия. Медицинские и психологические проблемы. М., 1997, с.29-30.
 14. Еришников С.М. Интенсивность глюконеогенеза и содержание углеводов в ткани печени крыс при гипокинезии. Вопросы медицинской химии, 1987, т.33, 2, с.87-90.
 15. Ескунов П.Н. Возможности коррекции постишемических реперфузионных изменений миокарда крыс с помощью финоптина. Бюл. СО РАМН, 2005, т.117, 3, с. 87-90.
 16. Жамгарян Л.Г. Сдвиги в содержании моноаминодикарбоновых кислот и активности митохондриальной сукцинатдегидрогеназы на фоне введения ГАМК в печеночной и сердечной тканях у крыс в условиях гипокинезии. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 3, с. 23-29.
 17. Жамгарян Л.Г. Влияние ГАМК и пирacetama на некоторые показатели функционального состояния митохондрий в условиях гипокинетического стресса. Автореф. дис... канд. биол. наук. Ереван, 2009.
 18. Жамгарян Л.Г. Оценка действия пирacetama на состояние процессов фосфорилирования АДФ и аккумуляции кальция в митохондриях сердца в условиях гипокинезии. Мед. наука Армении НАН РА, 2007, т. XLVII, 1, с.54-58.
 19. Жукова Е.М., Краснов В.А., Хазанов В.А. Эффективность включения регулятора энергетического обмена в комплексную терапию больных туберкулезом легких. Бюл. СО РАМН, 2009, т. 139, 5, с.46-52.
 20. Измеров Н.Ф. Условия труда как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вестник РАМН, 2003, 12, с.38-41.
 21. Камскова Ю.Г., Локтионова И.В. Особенности поведенческого статуса, ГАМКергической системы и церебральной моноаминоксидазной активности у крыс в динамике 30-суточной гипокинезии. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 2003, 3, с.17-18.
 22. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. М., 1980.
 23. Комолова Г.С. Влияние гипокинезии на обмен нуклеиновых кислот и белков в клетках лимфоидных органов крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1980, т.90, 11, с. 547-550.
 24. Кондрашова М. Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты. Вопросы биол., мед. и фарм. химии, 2002, 1, с.7-12.
 25. Кондрашова М.Н., Григоренко Е.В., Бабский А.М., Хазанов В.А. Гомеостазирование физиологических функций на уровне митохондрий. Мол. механизмы клеточного гомеостаза. Новосибирск, 1987, с. 40-66.
 26. Курцер Б.М., Зорькина Т.А. Динамика активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в миокарде и мозге крыс при гипокинезии. Пат. физиология и эксперим. терапия, 1987, 1, с.11-13.
 27. Кухта В.К., Морозкина Т.С., Лисицина Л.П., Захаренко И.В., Мальковец И.Г., Карпова И.Н. Ферментативная система инициации и защиты от перекисного окисления липидов в печени и крови крыс при гипокинезии. Вopr. мед. химии, 1988, т.34, 1, с.19-22.
 28. Литвицкий П.Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 2002, 2, с. 2-12.
 29. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия. Вестник РАМН, 1999, 3, с. 18-25.

30. *Лукьянова Л.Д.* Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 2004, 2, с. 2-11.
31. *Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Цыбина Т.А., Германова Э.Л.* Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью. Вестник РАМН: Мат. плен. докл. 4-й рос. конф.: "Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция", 2007, 2, с.3-13.
32. *Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С., Богданова Л.А., Кондрашова М.Н.* О целесообразности применения пищевых добавок на основе субстратов энергетического обмена. Мат. XVI сессии Академической школы-семинара им.Уголева "Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения", 2001, т.ХI, 4, с. 22-28.
33. *Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С., Зякун А.М., Верещагина И.М., Кондрашова М.Н.* Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления. Возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. Российский биомед. журнал, 2000, т.1, с. 32-36.
34. *Мазина Н.К., Ларина И.М., Хазанов В.А., Шенкман Б.С., Цапко П.И., Зайцев В.Б., Хоробрых В.Г., Веселова О.М., Третьяков В.С.* Протективное действие регуляторов энергетического обмена при изменении гравитационных нагрузок в эксперименте. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 2006, т.142, 10, с. 423-429.
35. *Манукян А.А.* Гемореологические аспекты нарушений мозгового кровообращения в условиях гипокинезии и их коррекция ГАМК-миметиками и витамином Е. Мед. наука Армении НАН РА, 2004, т. XLIV, 1, с.27-38.
36. *Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М., 1988.
37. *Мирзоян С.А., Акопян В.П.* Влияние гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение. Ереван, 1985, с.124.
38. *Мирзоян С.А., Акопян В.П., Топчян А.В.* Нейрохимические аспекты регуляции кровоснабжения и метаболизма головного мозга. М., 1994, с. 48-95.
39. *Миронова Г.Д., Качаева Е.В., Крылова И.Б., Родионова О.М., Балина М.И., Евдокимова Н.Р., Сапронов Н.С.* Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал. II. Роль канала в защите сердца от ишемии. Вестник РАМН, 2007, 2, с. 44-49.
40. *Розанов В.А., Карпович Г.А., Сергеева О.Н., Копелевич В.М., Гунар В.И.* Влияние многократных инъекций ГАМК на ГАМК-шунт и некоторые связанные с ним реакции в головном мозге крыс. Вопросы медицинской химии, 1988, т.34, 1, с. 29-33.
41. *Розанов В.А., Рейтарова Т.Е.* Соотношения между связыванием, метаболизмом гамма-аминомасляной кислоты и некоторыми реакциями цикла Кребса в головном мозге крыс. Укр. биохим. журнал, 1989, т.61, 1, с. 42-47.
42. *Розенфельд А.С., Маевский Е.И.* Стресс и некоторые проблемы адаптационных перестроек при спортивных нагрузках. Теория и практика физической культуры, 2004, 4, с. 39-44.
43. *Саакян И.Р., Камалян Р.Г., Гевондян К.А.* Аспаратаминотрансфераза – эффективный регулятор сукцинат-зависимого поглощения Ca^{2+} в митохондриях сердца и печени экспериментальных животных. ДАН Армении, 2004, т.104, 3, с. 234.
44. *Сапрунова В.Б., Солодовникова И.М., Бакева Л.Е.* Выявление цитохром с-оксидазной активности в митохондриях кардиомиоцитов изолированной ткани миокарда при длительном действии гипоксии. Цитология, 2008, т. 50, 3, с. 268-274.
45. *Сафонова О.А., Попова Т.Н., Матасова Л.В.* Некоторые кинетические параметры и регуляторные свойства НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы из кардиомиоцитов крысы в норме и при ишемии. Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация, 2004, 1, с. 142-146.
46. *Середенин С.Б.* Фармакологическая регуляция эмоционально-стрессовых реакций. Вестник РАМН, 2003, 12, с.35-37.
47. *Соков С.Л., Соков Л.П.* Информационное моделирование адаптационных синдромов травматических стресс-ситуаций. М., 1999, с.91-99.

48. *Соцкий О.П., Акопян В.П., Жамгарян Л.Г., Жамгарян А.Г.* Влияние ГАМК и пирацетама на систему фосфорилирования АДФ митохондрий в условиях экспериментальной гипокинезии. Вопросы мед. химии, 2002, т.48, вып.5, с. 485-489.
49. *Соцкий О.П., Жамгарян Л.Г., Василян А.А., Карапетян В.А., Лорян И.Ж.* Влияние ГАМК и пирацетама на систему фосфорилирования АДФ митохондрий в условиях экспериментальной гипокинезии. Сб. научных трудов, посвящ. 70-летию ЕрГМУ, 2000, с.522-524.
50. *Соцкий О.П., Жамгарян Л.Г., Лорян И.Ж.* Динамика изменений в содержании нейроактивных аминокислот в коре головного мозга крыс и ее сдвиги при парентеральном введении ГАМК в условиях экспериментальной гипокинезии. Сб. научных трудов, посвящ. 75-летию ЕрГМУ им. М. Гераци, Ереван, 2005, с.155-158.
51. *Соцкий О.П., Карапетян В.А., Лорян И.Ж., Жамгарян Л.Г.* Влияние длительной гипокинезии на уровень катехоламинов, серотонина и активность митохондриальной сукцинатдегидрогеназы миокарда и печени белых крыс. Медицинская наука Армении НАН РА, 2004, т.XLIV, 1, с. 21-26.
52. *Тигранян Р.А.* Метаболические аспекты проблемы стресса в космическом полете. М., 1985.
53. *Федоров И.В.* Обмен веществ при гиподинамии. М., 1982.
54. *Хазанов В.А.* Биоэнергетическая фармакология — новое направление в медицине. Бюл. сибирской медицины, прил.2, с.35-41.
55. *Шапошникова Е.А.* Гипокинезия как фактор риска нейropsychологических расстройств. Тез. докл. Гипокинезия. Мед. и психол. проблемы, М., 1997, с. 89-90.
56. *Anderson L.H., Martinson V.C., Crain A.L., Pronk N.P., Whitebird R.R., Fine L.J., O'Connor P.J.* Health care charges associated with physical inactivity, overweight, and obesity. Prev. Chronic Dis., 2005, V. 2, 4, p. 1-12.
57. *Barger J.L., Brand M.D., Barnes B.M., Boyer B.B.* Tissue-specific depression of mitochondrial proton leak and substrate oxidation in hibernating arctic ground squirrels. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2003, V. 284, p. R1306 – R1313.
58. *Blanc S., Normand S., Ritz P., Pachiardi C., Vico L., Gharib C., Gauquelin-Koch G.* Energy and water metabolism, body composition, and hormonal changes induced by 42 days of enforced inactivity and stimulated weightlessness. J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 1998, V.83, 12, p. 4289-4297.
59. *Booth F.W., Gordon S.E., Carlson Ch.J., Hamilton M.T.* Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. J. Appl. Physiol., 2000, V. 88, p. 774-787.
60. *Booth F.W., Chakravarthy M.V., Gordon S.E., Spangenburg E.E.* Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. J. Appl. Physiol., 2002, V.93, 1, pP. 3-30.
61. *Brown G.C.* Control of respiration and ATP synthesis in mammalian mitochondria and cell. J. Biochem., 1992, V.284, p.1-13.
62. *Chouker A., Smith L., Christ F., Larina I., Nichiporuk I., Baranov V., Bobrovnik E., Pastushkova L., Messmer K., Peter K., Thiel M.* Effects of confinement (110 and 240 days) on neuroendocrine stress response and changes of immune cells in men. J. Appl. Physiol., 2002, V.92, p.1619-1627.
63. *Contreras L., Gomez-Puertas P., Iijima M., Kobayashi K., Saheki T., Satrustegui J.* Ca²⁺ activation kinetics of the two aspartate-glutamate mitochondrial carriers aralar and citrin: role in heart malate-aspartate NADH shuttle. J. Biological Chemistry, 2007, 1, p. 1-19.
64. *Crompton M.* The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. J. Biochem., 1999, V.341, p.233-249.
65. *Duchen M.R.* Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology. Molecular Aspects of Medicine, 2004, V. 25, p.365-451.
66. *Dzeja P.P., Holmuhamedov E.L., Ozcan C., Pucar D., Jahangir A., Terzic A.* Mitochondria. Gateway for cytoprotection. Circ. Res., 2001, V.89, p.744-746.
67. *Hakobyan V.P., Sotski O.P., Zhamgaryan L.G., Vasilyan A.A., Loryan I.G., Karapetyan V.H.* Effect of GABA and Piracetam on Mitochondria Energetic Exchange under the Conditions of Hypokinesia. 1st International Pharmaceutical Congress, Athens, 2001, p.114-119.

68. *Hakopian V.P., Melkonian K.V., Kevorgian G.A., Kanayan A.S.* Effect of GABA-ergic substances on cerebral blood flow and intracellular Ca^{2+} in hypokinesia. *J. Neurochemistry*, 1997, V.182, p.1083-1088.
69. *Halestrap A.P.* Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. *Biochemical Society Transactions*, 2006, V.34, part 2, p. 232-237.
70. *Hamilton M.T., Hamilton D.G., Zderic T.W.* Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*, 2007, V.56, p. 2655-2667.
71. *Hatton D.C., Qi Y., Dierickx J., Ch. Rouillet, Otsuka K., Watanabe M., Coste S., Rouillet J. B., Phanouvang T., Orwoll E., Orwoll Sh., McCarron D.A.* Calcium metabolism and cardiovascular function after spaceflight. *J. Appl Physiol.*, 2002, V. 92, p.3-12.
72. *Iwasaki K.-I., Zhang R., Zuckerman J.H., Pawelczik J.A., Levine B.D.* Effect of head-down-tilt bed rest and hypovolemia on regulation of heart rate and blood pressure. *Am. J. Physiol., Regulatory Integrative Comp. Physiol.*, 2000, V. 279, p. 2189-2199.
73. *Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Schuessel K., Eckert A., W.E. Muller.* Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress. *British Journal of Pharmacology*, 2006, V. 147, 2, p. 199-208.
74. *Norsk P., Damgaard M., Petersen L., Gybel M., Pump B., Gabrielsen A., Christensen N.J.* Vasorelaxation in space. *Hypertension*, 2006, V.2, 3, p.107-113.
75. *Patel A.B., de Graaf R.A., Mason J.F., Rothman D.L., Shulman R.G., Behar K.L.* The contribution of GABA to glutamate/ glutamine cycling and energy metabolism in the rat cortex *in vivo*. *PNAS*, 2005, V.102, 15, p. 5588-5593.
76. *Rosenberg P.* Mitochondrial dysfunction and heart disease. *Mitochondrion*, 2004, V.4, p. 621-628.
77. *Rumsey W. L., Abbott B., Bertelsen D., Mallamaci M., Hagan K., Nelson D., Erecinska M.* Adaptation to hypoxia alters energy metabolism in rat heart. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol. 45)*, 1999, V.276, p. H71- H80.
78. *Schoenfeld P., Bohnsack R.* Fatty acid-promoted mitochondrial permeability transition by membrane depolarization and binding to the ADP/ATP carrier. *FEBS Letters*, 1997, V.420, p. 167-170.
79. *Shukla V.H., Dave K.R., Katyare S.S.* Effect of catecholamine depletion on oxidative energy metabolism in rat liver, brain and heart mitochondria; use of reserpine, *Comparative Biochemistry and Physiology*, 2000, Part C 127, p. 79-90.
80. *Sigaudo D., Fortrat J.-O., Allevard A.-M., Maillet A., Cottet-Emard J.-M., Vouillarmet A., Hughson R.L., Gauquelin-Koch G., Gharib C.* Changes in the sympathetic nervous system induced by 42 days of head-down bed rest. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol. 43)*, 1998, V.274, p. H1875-H1884.
81. *Skulachev V.P.* Phenoptosis: Programmed Death of an organism. *Biochemistry (Moscow)*, 1999, V.64, 12, p. 1418-1426.
82. *Topp R., Ditmyer M., King K., Doherty K., Hornyak J.* The effect of bed rest and potential of rehabilitation on patients in the intensive care unit. *AACN Clinical Issues*, 2002, V.13, 2, p. 263-276.
83. *Waagepetersen H.S., Sonnewald U., Schousboe A.* The GABA Paradox: Multiple roles as metabolite, neurotransmitter, and neurodifferentiative agent. *J. Neurochemistry*, 1999, V.73, p. 1335-1342.