

Мазина Н.К.

**СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЯНТАРНОЙ
КИСЛОТЫ: ФЕНОМЕНОЛОГИЯ И
ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ**

ГОУ ВПО «Кировская ГМА Росздрава», г. Киров

Биологическая сущность живого и физические представления о живой неравновесной системе позволяют определить гомеостаз как основное свойство живого организма, обеспечивающее его устойчивость во внешней среде за счет энергии, получаемой извне, а также ее трансформации в пригодную для утилизации в клетке форму. При этом жизнедеятельность всего организма зависит от согласованности и мобильности энергообеспечения гомеостатических функций. Основными

продуцентами энергетических эквивалентов для их осуществления являются системы энергопродукции клеток - митохондрии (МХ).

На уровне систем энергопродукции клеток и тканей разных органов устанавливается динамическое равновесие между различными путями метаболизма. МХ синхронно откликаются на различные воздействия, направленные на целостный организм, что предполагает важный вклад этих органелл в формирование адаптации на тканевом уровне к факторам окружающей среды в эволюционном и онтогенетическом масштабе. Через призму функциональной активности МХ преломляются фазы адаптационного синдрома – активация, резистентность, истощение каждая из которых характеризуется специфическим набором разнотипных и вариабельных признаков.

Принципиально важным обстоятельством, требующим особого подхода к содержательной интерпретации изменения параметров клеточной биоэнергетики в переводе информации *in vitro* через *in vivo*, является неспецифичность и нелинейность фазных ответов МХ на силу и тип неблагоприятного воздействия, направленного на целостный организм. Системные взаимоотношения функциональной активности сообществ МХ различных тканей устойчивы в условиях физиологического оптимума, но синхронно изменяются в критических органах-мишенях при напряжении гомеостатических функций и при фармакологической коррекции патологических процессов.

Патология и старение сопровождаются дезорганизацией энергетического обмена, энергодефицитом. Дисфункции МХ и гипоксию относят к типовым патологическим процессам. Исходя из этого новое направление – биоэнергетическая фармакология использует единый подход к коррекции патологии через улучшение функций МХ, опираясь на гипотезу о системной гомеостатирующей роли и суммации нагрузок на уровне этих органелл.

Механизмы системной роли МХ не изучены. Вероятно, гомеостатические функции МХ реализуются разными путями: через энергетические субстраты, кофакторы дыхательной цепи (ДЦ), экспрессию участков ядерного и МХ-генома, которые регулируют биогенез и активность органелл. В этом контексте выделяется МХ-субстрат янтарная кислота (ЯК). Она окисляется с наиболее высокой скоростью в системе реакций быстрого метаболического кластера (БМК), катализируемых трансаминазами и сукцинатдегидрогеназой, и обеспечивает интенсивную поставку дополнительных энергетических эквивалентов при выходе организма за пределы физиологического оптимума. Помимо этого, система продукции и окисления ЯК играет ведущую роль при энергообеспечении неспецифической резистентности организма к широкому спектру неблагоприятных факторов в онтогенезе и филогенезе.

ЯК и ее препараты, вводимые в организм, оказывают антигипоксическое, антиоксидантное, антиацидотическое, мембраностабилизирующее действие во всех органах и тканях, которые вовлечены в патологический процесс. Особого внимания заслуживает тот факт, что благотворные эффекты экзогенной ЯК в эксперименте на животных и на добровольцах регистрируются сравнительно быстро (в течение 10-20 минут) в низких дозах (20-50 мг) и не могут быть связаны с ее использованием в качестве энергетического субстрата.

Сигнальный тип фармакодинамики предполагает наличие специфических рецепторов. Недавно описаны так называемые орфановые рецепторы, которые локализованы в эндотелии сосудов, и стимулируются молекулами ЯК и кетоглутаровой кислоты (КГ). Показано, что эти два энергетических субстрата опосредуют симпатомиметические и парасимпатомиметические эффекты в организме. Остается неясным, каким образом осуществляется синхронное вовлечение в ответную реакцию МХ именно сукцинатзависимой системы энергопродукции клеток и тканей, вовлеченных в патологический процесс. Каков молекулярный механизм передачи сигнала с активированного ЯК или КГ орфанового рецептора, локализованного на поверхности эндотелиальной клетки сосуда, сообществам МХ во множества клеток патологически измененных тканей?

Здесь уместно вспомнить, что в клетках может существовать сеть МХ-каналов. Классические представления о МХ, как отдельных органеллах, согласно световым и электронным двумерным микрофотографиям, сменились, когда было проведено пространственное компьютерное моделирование. После этого МХ предстали в виде организованной внутриклеточной сети с наличием межклеточных контактов. Можно предположить, что через них и могут передаваться сигналы о синхронной регуляции энергетических процессов в разных функциональных системах организма. В таком случае орфановые рецепторы есть не что иное, как выходы МХ-каналов из цитоплазмы в межклеточное пространство. Если это так, то можно предположить существование подобных рецепторов и на других типах клеток, прежде всего в тканях с наиболее высокой интенсивностью энергетических процессов: в нервной ткани, миокарде, корковом слое почек, косном мозге, сетчатке и других. Тогда появится возможность теоретически объяснить сигнальный тип действия ЯК на фоне синхронного включения ФАД-зависимого звена дыхательной цепи МХ во многих органах и тканях в ответные реакции на неблагоприятные воздействия и средства фармакологической коррекции.