PDF-копия предоставленного документа Word. Содержание сохранено; исходный DOCX доступен отдельно. Макет и нумерация страниц сформированы при преобразовании.

ЖУРНАЛ «ФИЗИОТЕРАПЕВТ» № 2, 2022

Использование метода гипо- гиперокситерапии в практике митохондриальной МЕДИЦИНЫ (обзорная статья).

1 Цыганова Т.Н., 2. Прокопов А.Ф.

1 ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава россии, г. Москва

2 Cellgym Technologies GmbH (Berlin)

Аннотация

В этой статье изложены результаты использования метода гипо-гиперокситерапии для коррекции первичных и вторичных митохондриальных нарушений (митохондриопатий). Обсуждается менее известный механизм избирательного уничтожения поврежденных митохондрий под действием интервальной гипоксической тренировки, способствующий качественному улучшению митохондриальных популяций и стимулирущий регенеративный потенциал тканей.

Ключевые слова: интервальная гипо-гиперокситерапия , митохондриальная медицина.

Using intermittent hypoxic-hyperoxic therapy in the practice of mitochondrial medicine (review article).

Summary

The intermittent hypoxic-hyperoxic training/therapy (IHHT) induces long-term adaptation to hypoxia in the body. IHHT employs several NO-dependent pathways, such as stimulation of Epo, Hgh and VEGF, HSP 70 and enhanced DNA repair. IHHT specifically intensifies stem cells-dependent tissue regeneration - and repair. IHHT also stimulates a common mitochondria-rejuvenating mechanism, the mitoptosis - a selective elimination of mutated mitochondria, excessively producing reactive oxygen species. Mitoptosis is a natural process that maintains mitochondrial quality in the female germinal cells during early embryogenesis, and can be activated and maintained by regular application of IHHT in postmitotic cells of mature and senior organisms. The experience of clinical applications of the IHHT in mitochondriopaties treatment is discussed.

Keywords: intermittent hypoxic-hyperoxic training, mitochondrial medicine.

Введение

Использование различных видов управляемой гипоксии в лечебных и профилактических целях имеет древнюю историю. Несмотря на то, что кислород был открыт всего лишь 240 лет назад, предпосылками для развития науки о кислородной недостаточности послужили результаты многовековых исследований ученых, еще ничего не знавших о кислороде, но оставивших нам труды по гипоксии, начиная от Аристотеля (IV век до нашей эры), Леонардо да Винчи (1452-1519) и Роберта Бойля (1627-1691). Клиническое применение контролируемой гипоксии вошло в практику, начиная с 80-х годов прошлого века. А уже в этом столетии появилась клиническая дисциплина, получившая название митохондриальной медицины, занимающаяся проблемами профилактики и лечения первичных и вторичных митохондриальных нарушений (митохондриопатий). Возможно, что именно управляемая физиологическая гипоксия представляет собой наиболее мощный инструмент для коррекции митохондриопатий различного генеза.

Функциональные возможности различных органов и тканей, а также их регенеративный потенциал напрямую зависят от энергетического обеспечения, осуществляемого АТФ - производящими внутриклеточными органеллами, митохондриями. Митохондриопатии проявляются разнообразными симптомами и синдромами, характеризующимися в первую очередь снижением функционального резерва метаболически наиболее активных тканей и органов (мозг, сердце, мышцы, нервная,

гормональная и иммунная системы). Основным методом лечения митохондриопатий на сегодня является заместительная терапия коферментами, витаминами, аминокислотами и фармакологическими препаратами (т.н. митотропная терапия). Однако этот подход не позволяет компенсировать прогрессирующую с возрастом утрату функционального резерва. В последнее время появляются новые возможности для прицельного воздействия на митохондриальные внутриклеточные популяции, позволяющие улучшать их качественные характеристики. Наиболее практически значимым и перспективным на сегодня методом авторы считают интервальную гипоксическую тренировку (ИГТ). ИГТ обладает многокомпонентным профилактическим, терапевтическим и реабилитационным действием. В этой статье мы обсуждаем менее известный механизм избирательного уничтожения поврежденных митохондрий под действием ИГТ, способствущий качественному улучшению митохондриальных популяций и стимулирущий регенеративный потенциал тканей.

В течение последних десятилетий в медицине активно развивается новое направление, связанное с изучением роли нарушений клеточного энергообмена - процессов, затрагивающих универсальные клеточные органеллы - митохондрии. В связи с этим появилось понятие «митохондриальные болезни». По последним данным, совокупная частота наследственных болезней, связанных с мутациями мтДНК, достигает 1:5000 человек общего населения. Митохондрии выполняют много функций, однако их основная задача - образование молекул АТФ в биохимических циклах клеточного дыхания.

Митохондрии - потомки первичных аэробов, альфа-протеобактерий, древнейших симбионтов наших клеток. Кольцевидная, как у всех эубактерий, нить митохондриальной ДНК (мтДНК), расположенная внутри органеллы, в отличие от ядерной ДНК относительно слабо защищена от свободных радикалов кислорода (СРК), образующихся в ходе оксидативного фосфорилирования. Поэтому темп повреждений мтДНК свободными радикалами на порядок выше такового ядерной ДНК. Кроме того, репарация повреждений мтДНК крайне несовершенна в сравнении с репарацией ядерной ДНК, и по большей части приводит к возникновению укороченных, гипофункциональных копий и без того очень небольших (16.4 кб) молекул мтДНК (15). Но если ядерная ДНК создает свою копию только при делении клетки, то мтДНК, в том числе и поврежденная, постоянно самовоспроизводится внутриклеточно. Результатом является ускоренное накопление мутированных, "deleted - укороченных" копий мтДНК. При этом чем активнее энергетически данная клетка (ткань, орган), тем заметнее там внутриклеточная клональная экспансия укороченных копий мтДНК. Содержащие дефектную ДНК митохондрии производят меньше АТФ, но гораздо больше СРК, что еще более ускоряет оксидативные повреждения клетки в целом и мтДНК в особенности (20). В норме этим процессам противодействуют циклически протекающие в клетках фазы слияния митохондрий в сетеподобные формации (mito-fusion) и вновь разделения на зернистые ультраструктуры (mito-fission). Этот процесс, в ходе которого наиболее поврежденные митохондрии подвергаются митофагии, считается ответственным за поддержание качества митохондриальных популяций в онтогенезе. Но с возрастом эффективность этого "ОТК" резко падает (8).

Важно, что оксидативный износ митохондрий закономерно происходит в ходе нормального, физиологического аэробного метаболизма, и является одним из универсальных механизмов процесса клеточного старения аэробов. Более того, многочисленные внутренние и внешние факторы (генетический полиморфизм мтДНК, дефицит макро и микроэлементов, витаминов, экстремальные факторы среды, интоксикации и т.д.) могут еще и усилить этот энтропийный процесс, что выражается в ускоренном возникновении и прогрессировании дегенеративных заболеваний, укорочении продолжительности периода здоровой жизни отдельного индвивида, ускоренном старении (11.).

Митохондриальный парадокс

С одной стороны, за время развития и жизни каждого индвидуума его клетки неизбежно накапливают большое количество мутированных, поврежденных, дефектных копий мтДНК (12). С другой каждый потомок этого индивидуума, новорожденный организм изначально практически свободен от приобретенных родителями генетических повреждений мтДНК, и лишь в процессе индивидуального развития постепенно накапливает собственный груз мутаций и делеций мтДНК. Тогда каким же образом мтДНК передается неповрежденной в последующее поколение?

Известно, что процесс оксидативного повреждения мтДНК менее выражен в клетках, обходящихся меньшим количеством кислорода, существующих в "физиологических гипоксических нишах". Таковыми, являются, например, примордиальные фолликулы яичников женщины. Незрелые яйцеклетки пребывают там в гипоксическом, гипометаболическом состоянии и получают необходимую им АТФ от окружающих аэробных вспомогательных клеток. Таким образом предотвращается или, по крайней мере, замедляется оксидативное повреждение мтДНК, которую оплодотворенные яйцеклетки затем передают потомству без значительных повреждений (9).

Но яичники новорожденной особи женского пола содержат около 5 млн. незрелых фолликулов, тогда как за время генеративного периода женщины из них формируется не более 400 яйцеклеток. Что же происходит с остальными фолликулами?

В фазу созревания яйцеклетки одновременно входит множество фолликулов. Однако до овуляции обычно дозревает только один, реже - несколько из них. Остальные погибают в ходе жесткого отбора: префертилизационной селекции примордиальных фолликулов. В этом процессе созревающие яйцеклетки на протяжении продолжительного времени подвергаются циклическим колебаниям парциального давления доставляемого кровотоком кислорода. При этом артерии, питающие яичники, периодически спазмируются и расслабляются, создавая циклическую, управляемую нейрогормональными механизмами ишемию, другими словами контролируемую гипоксию - реоксигенацию яичников. При этом максимальный оксидативный стресс испытывают именно те созревающие яйцеклетки, что содержат наибольшее количество поврежденных, обильно производящих СРК митохондрий (16). Именно эти клетки в первую очередь самоликвидируются в апоптозе, а содержавшие их фолликулы подвергаются атрезии (замещаются соединительной тканью). Так происходит селекция наиболее жизнеспособных, усточивых к оксидативному стрессу митохондрий, которые оплодотворенная яйцеклетка и передает в следующее поколение. Незначительное число привносимых сперматозоидом митохондрий в этом не участвует, так как все они прицельно уничтожаются в процессе митофагии цитоплазмой яйцеклетки при оплодотворении.

Таким образом управляемая гипоксия - реоксигенация является природным, эволюционно отработанным механизмом селекции наиболее эффективных, минимально поврежденных копий мтДНК (wild-type mtDNA), для передачи их яйцеклеткой в следующее поколение.

Более того, управляемая гипоксия - реоксигенация действует в беременной матке во время всего периода развития эмбриона и созревания плода и заканчивается лишь с первым вдохом новорожденного (13, 14).

Постепенное, градуальное, циклическое повышение парциального давления кислорода в дифференциирующихся клетках, созревающих тканях и органах необходимо для постепенной подготовки, тренировки механизмов оксидативного фосфорилирования, связывания, транспорта и утилизации кислорода, а также клеточных систем антиоксидативной защиты. Оно служит подготовке к критическому как для матери, так и для плода, чреватому риском длительной гипоксии плода акту рождения.

После рождения, в дальнейшем онтогенезе мтДНК индвидуального организма с течением времени закономерно подвергается атакам СРК и делециям (укорочению нити мтДНК, уменьшению обьема и качества закодированной в ней информации) и мутациям. Эти процессы ускоряются многисленными внешними и внутренними экстремальными факторами. К тому же, с возрастом ослабляются внутриклеточные механизмы выбраковки и уничтожения дефектных митохондрий внутри клеток (митофагия, митоптозис).

Характерно, что в чрезмерно стабильной, лишенной физиологических стрессов среде, отсутствует конкуренция между полноценными и делетными копиями мтДНК. Более того, укороченные копии мтДНК не только успешно конкурируют с полноценными за ограниченные внутриклеточные ресурсы, но и размножаются быстрее их (17).

Это происходит потому, что, согласно законам биохимической кинетики, укороченные молекулы мтДНК создают свои копии, дефектные клоны чуть быстрее, чем полноценные, имеющие большие размеры

молекулы мтДНК (22). Этим обьясняется феномен "клональной экспансии мутированной мтДНК", наблюдаемый как при нейродегенеративных заболеваниях, так и в условиях "нормального" старения.

Ускоренное внутриклеточное накопление обильно выделяющих СРК митохондрий приводит либо к апоптозу, либо повышает риск малигнизации. Массивный апоптоз вызывает снижение функциональных возможностей тканей и органов, тогда как его недостаточность - прямая предпосылка злокачественного перерождения клеток. И то и другое - характерные признаки процесса клеточного старения. Кроме того, при старении клетки внутри нее наблюдается уменьшение общего числа копий мтДНК, другими словами - уменьшение массы митохондрий.

Естественные механизмы противодействия клональной экспансии мутированной мтДНК

Существуют ли в онтогенезе на протяжении жизненного цикла аэробов механизмы, препятствующие процессу деградации мтДНК? Есть ли у нашего "главного", ядерного генома возможность управлять качеством "подчиненного" митохондриального генома, может ли он "отделять зерно от плевел"? Ведь если засеянное пшеницей поле оставить на произвол судьбы, оно неизбежно зарастет сорняками.

Такие природные механизмы существуют и даже практически применяются в восстановительной и регенеративной медицине. К ним относятся дозированное периодическое голодание и дозированная периодическая физическая нагрузка (10, 21).

Оба этих воздействия стимулируют внутриклеточную митофагию поврежденных митохондрий, что приводит к системному улучшению качества мтДНК путем избирательной элиминации ее копий, наиболее поврежденных оксидативным стрессом, но парадоксально размножающихся быстрее, чем их неповрежденные предшественники.

Однако практическое применение этих подходов затруднено тем, что как раз наиболее в них нуждающиеся больные, те, кому эти методы могут радикально помочь, не в состоянии практически их использовать. Поскольку чаще всего уже пребывают в более или менее инвалидизированном состоянии. Те же, кому профилактическое применение обоих подходов помогло бы сохранить работоспособность и активность, значительно продлить период здоровой жизни, лишь изредка находят для этого время и средства.

Именно здесь необходимо вспомнить и применить природную стратегию улучшения качества митохондрий, столь успешно выполняющую функцию селекции в эмбриональном периоде развития. Напомним, что она осуществляется путем чередования периодов контролируемой гипоксии и реоксигенации на клеточно - митохондриальном уровне.

Контролируемая гипоксия – гипероксия в практике митохондриальной медицины

Сегодня ИГТ широко и успешно применяется в клинике как в целях профилактики, так и для лечения и реабилитации множества хронических заболеваний. Тем не менее возможности этого метода используются далеко не в полной мере (18, 19).

Считается общеизвестным, что горный климат полезен для здоровья, в горах люди болеют меньше и живут дольше. Начиная уже с . по предложению академика Н.Н.Сиротинина используется адаптация к гипоксической гипоксии в горах. С конца 80-х годов стала использоваться для этой цели прерывистая нормобарическая гипоксическая терапия (ПНГ) по Р.Б.Стрелкову, или, как ее точнее назвали в 1992 г. по предложению профессора А.З.Колчинской «нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка» (ИГТ) – термин, более точно передающий механизм ее действия (4).

Она успешно применяется при бронхиальной астме, хроническом бронхите, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, аллергии, железодефицитной анемией и др. ИГТ оказалась эффективным средством лечения и реабилитации больных с хроническими неспецифическими заболеваниями женской половой сферы, профилактики осложнений беременности, подготовки к родам беременных группы высокого риска, сохранения их полноценного потомства. ИГТ - эффективное средство профилактики осложнений и реабилитации после хирургических операций. Она успешно используется в эндокринологии для лечения диабета и гипотиреоза. По оценке Минздрава РФ,

гипоксическая терапия и гипоксическая тренировка позволяют снизить в этих случаях заболеваемость в 2,5-4 раза (7).

Итак, метод гипокситерапии не является методом лечения или профилактики какого-то специфического заболевания. Он повышает неспецифическую резистентность организма, благодаря чему достигается эффект лечения и профилактики многих заболеваний, устойчивости организма к различным неблагоприятным воздействиям, повышению физической и умственной работоспособности (3).

Очень важный момент этой методики – механизмы интервальной гипоксической тренировки. Адаптация к краткосрочному снижению pO2 осуществляется преимущественно физиологическими механизмами. Первой на снижение pIO2 реагирует функциональная система дыхания. Увеличиваются дыхательный и минутный объемы дыхания, а за счёт учащения сердечных сокращений - минутный объем кровообращения. Увеличивается содержание гемоглобина в крови в результате рефлекторного выброса в кровь эритроцитов из их депо, растет кислородная емкость крови. Все это способствует поддержанию скорости доставки кислорода артериальной кровью к тканям на уровне, близком к нормоксическому, и предупреждению развития тканевой гипоксии.

К физиологическим механизмам адаптации органов и функциональной системы дыхания относятся: а) улучшение вентиляционно-перфузионных отношений, которое обусловлено ростом дыхательного объема и увеличением кровоснабжения альвеол во всех долях легких в результате повышения давления в легочной артерии, б) увеличение диффузионной поверхности легких и повышение их диффузионной способности, в) увеличение и перераспределение кровотока, усиление кровоснабжения в жизненно важных органах при снижении кровотока в опорном аппарате, г) урежение сердечного ритма и увеличение ударного сердечного выброса, д) увеличение количества эритроцитов в циркулирующей крови.

Вызванные снижением напряжения кислорода в артериальной крови срочные реакции организма на гипоксию обусловлены усилением импульсации хеморецепторов. Это оказывает возбуждающее действие в первую очередь на центры продолговатого мозга, затем на ретикулярную формацию и вышележащие отделы головного мозга. Стимулируются центральные отделы симпатической нервной системы и функция эндокринных желез. Повышается содержание тиреоидных гормонов и инсулина в крови, что обусловливает повышение интенсивности окислительных процессов и потребления кислорода тканями.

Если в адаптации к краткосрочному действию гипоксии роль пускового механизма играют физиологические механизмы, то адаптация к длительному действию низкого pI02 на организм начинается с ускорения транскрипции и трансляции генов синтеза эритропоэтина, мио- и гемоглобина, белков дыхательных ферментов митохондрий, а при адаптации к гипоксии нагрузки - мышечных белков.

В последние десять лет получены новые данные об адаптации к гипоксии на уровне генома. Доказано действие особого гипоксией индуцируемого фактора (HIF-1) на экспрессию генов синтеза эритропоэтина. Доказано влияние гормонов щитовидной железы на скорость транскрипции и трансляции генов синтеза белков, дыхательной цепочки митохондрий и других белков. Установленное действие гормонов на экспрессию генов синтеза белков способствует раскрытию механизма новообразования важных для организма тканевых элементов и дыхательных ферментов.

Происходящая адаптация органов и физиологических систем к гипоксии создает условия для адаптации целостного организма к низкому PO2, повышаются потребление кислорода, аэробная производительность, экономичность кислородных режимов, умственная и физическая работоспособность (6).

Интервальная гипоксическая тренировка, в процессе которой происходит адаптация организма к гипоксии и проявляется ее конструктивное действие, обеспечивает неспецифический общий оздоравливающий эффект. Именно это неспецифическое действие ИГТ обусловливает эффективность ее применения при различных заболеваниях.

В настоящее время существует достаточно много отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме гипоксии, в том числе работы по гипероксии, но совсем недостаточно работ, посвященных сочетанию гипоксии и гипероксии в эксперименте и в клинике (1,2).

На основе результатов изучения механизмов действия периодической гипоксии или гипероксии стал использоваться новый метод интервальной гипоксической тренировки, сочетающей периоды гипоксии и гипероксии. При этом способом достижения резистентности организма явилось применение в качестве фактора адаптации периодического воздействия газовой среды с различным уровнем кислорода как ниже, так и выше нормы, т.е. попеременное сочетание гипоксии и гипероксии. Была сформулирована концепция участия активных форм кислорода в механизмах повышения неспецифической компоненты резистентности организма при периодически действующем факторе (1).

Вместе с тем при использовании нормобарической интервальной гипоксической тренировки есть ограничения. Это сердечно-сосудистая недостаточность, неадекватная реакция на гипоксию и др., что требует индивидуального подхода. Именно в этих случаях мы используем сочетание гипоксии и в перерывах - повышенного процента кислорода-гипероксии, но не более 30%.

Нами была разработана новая модель гипоксикатора, который позволяет получать из окружающего воздуха как гипоксические газовые смеси с содержанием кислорода 19 – 9%, так и гипероксические смеси (до 30% O2), который имеет преимущество - применение режима гипероксии. А встроенные диагностические приборы позволяют контролировать состояние организма пациентов (5).

Вывод: интервальная гипоксическая тренировка обладает многокомпонентным профилактическим, терапевтическим и реабилитационным действием, и за счет преимуществ, а именно – механизму избирательного уничтожения поврежденных митохондрий под действием ИГТ, а также сочетанию гипоксии и гипероксии, метод способствует качественному улучшению митохондриальных популяций и стимулирует регенеративный потенциал тканей. Этому эффективному методу восстановительной медицины принадлежит не только настоящее, но и будущее.

ЛИТЕРАТУРА

1.Архипенко Ю.В. Гипоксия и реоксигенация: плюсы и минусы активации кислорода / Архипенко Ю.В. // Гипоксия. Механизмы. Адаптация. Коррекция: Матер. 2-й Всерос. конф. – М., 1999.-С.6-7.

2. Борукаева И.Х., Цыганова Т.Н. Комбинированное применение гипокситерапии и оксигенотерапии в санаторно-курортном лечении бронхиальной астмы //Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физической культуры - Москва, 2012, № 4.- С.10-14.

3. Волков Н.И. Интервальная тренировка в спорте / Волков Н.И. — М: Физкультура и спорт, 2000. — 162 с.

4. Интервальная гипоксическая тренировка-эффективность, механизмы действия / Под ред. А.З. Колчинской. — М.— Киев: 1992. - 159 с.

5.Кончугова Т.В., Орехова Э.М., Кульчицкая Д.Б. «Основные достижения и направления развития аппаратной физиотерапии» // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2013, №1- с.26-31

6. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина. – 2003. - 407С

7. Цыганова Т.Н. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в спорте (обзорная статья). Лечебная физкультура и спортивная медицина-Москва 2015, № 6.- С. 47-54

8.Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. J Clin Invest. 2013;123:951–7

9.de Bruin JP, Dorlandb M, Spekc ER, et al. Ultrastructure of the resting ovarian follicle pool in healthy young women. Biol Reprod. 2002;66:1151–60.

10.Civitarese AE, Carling S, Heilbronn LK, et al. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. PLoS Med. 2007;4:e76. doi: 10.1371/journal.pmed.0040076

11. Douglas C. Wallace. A mitochondrial bioenergetic etiology of disease. J Clin Invest. 2013;123 (4):1405–1412.).

12.Foram N. Ashar, Anna Moes, Ann Z. Moore, et.al. Association of mitochondrial DNA levels with frailty and all-cause mortality. Journal of Molecular Medicine, February 2015, Volume 93, Issue 2, pp 177-186.

13.Huckabee W, Metcalfe J, Prystowsky H, et al. Blood flow and oxygen consumption of the pregnant uterus. Am J Physiol. 1961;200:274–8.

14.Jauniaux E, Watson A, Ozturk O. In-vivo measurement of intrauterine gases and acid-base values early in human pregnancy. Hum Reprod. 1999;14:2901–4.).

15.Khrapko K, Nekhaeva E, Kraytsberg Y, et al. Clonal expansions of mitochondrial genomes: implications for in vivo mutational spectra. Mutat Res. 2003;522:9–13.

16.Krakauer DC, Mira A. Mitochondria and germ cell death. Nature. 1999;400:125–6.

17.Moraes CT, Kenyon L, Hao H. Mechanisms of human mitochondrial DNA maintenance: the determining role of primary sequence and length over function. Mol Biol Cell. 1999;10:3345–56.

18.Prokopov, A. Intermittent Hypoxia and Health: From Evolutionary Aspects to Mitochondria Rejuvenation. In: INTERMITTENT HYPOXIA AND HUMAN DISEASES. Editors: Lei Xi,

19.Serebrovskaya T. V. Springer. 2012. Part 4, pp. 253-269, DOI: 10.1007/978-1-4471-2906-6_21)

20.Terman A, Dalen H, Eaton JW, et al. Mitochondrial recycling and aging of cardiac myocytes: the role of autophagocytosis. Exp Gerontol. 2003;38:863–76.

21.Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation. 2007;115:3086–94.

22.Yoneda M, Chomyn A, Martinuzzi A. Marked replicative advantage of human mtDNA carrying a point mutation that causes the MELAS encephalomyopathy. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89: 11164–8.

Митохондриа́льные заболева́ния — группа наследственных заболеваний, связанных с дефектами в функционировании митохондрий, приводящими к нарушениям энергетических функций в клетках человека.