

СТАТЬИ

УДК 57:612.273.2:612.68

**ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ОРГАНИЗМА
ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОМ УМЕРЕННОМ ДЫХАНИИ**^{1,2}Шушков С.В.¹*Институт тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова НАН Беларуси, Минск;*²*ООО «Перспективные исследования и технологии», Минск, e-mail: shushkov_s_v@mail.ru*

Рассматривается реакция организма человека и в целом млекопитающих животных на умеренное гипоксическое воздействие. Для млекопитающих разного размера обсуждается интенсивность метаболизма в зависимости от потребления кислорода O_2 при дыхании, предложена диаграмма для сравнения особенностей энергетического баланса. Обращается внимание на связь относительного долголетия для *Heterocephalus glaber* от условий их обитания при постоянном умеренном кислородном дефиците. Делается вывод, что умеренное дыхание указывает на возможность применения контролируемой гипоксии для регенерации биоструктур и активизации процессов тканевого (клеточного) дыхания. Устойчивость к заболеваниям выводится из термодинамического рассмотрения по газоразрядной аналогии. Увеличение числа возможных энергетических сценариев при варьировании потребления кислорода отмечается как повышение иммунитета. Для биосистем в качестве критерия поддержания жизни принимается производство свободной энергии. Выводится рост степени неравновесности при условии гипоксического расслабления. В качестве одного из основных факторов, влияющих на скорость старения, принимается накопление дефектов в организме. Нарушения биоструктуры препятствуют нормальному протеканию энергетического потока и вызывают формирование энергоградиентов вплоть до критической величины. Принимается, что накоплению дефектов противодействуют процессы регенерации, эффективность которых зависит от режима потребления кислорода O_2 . Активизации процессов восстановления способствует периодическое воздействие на организм умеренной гипоксии. Практически предлагается использование дыхательного тренинга в виде искусственно стимулируемой «произвольной зевоты». Отмечается, что при регулярном выполнении гипоксических процедур можно рассчитывать на замедление интенсивности накопления дефектов, вплоть до устранения проблемных зон. Приводится оценка влияния периодических упражнений с умеренным кислородным дефицитом на продолжительность жизни человека.

Ключевые слова: контролируемое умеренное дыхание, устойчивость биоструктур к перерождению, гипоксическая процедура, долголетие

**THE REGENERATIVE POTENTIAL OF THE ORGANISM
WITH CONTROLLED MODERATE RESPIRATION**^{1,2}Shushkov S.V.¹*Heat and Mass Transfer Institute named after A.V. Lykov of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk;*²*LLC "Advanced Research and Technology", Minsk, e-mail: shushkov_s_v@mail.ru*

The reaction of the human organism and in general for mammalian animals to moderate hypoxic effects is considered. For mammals of different sizes, the intensity of metabolism is discussed depending on the consumption of oxygen O_2 during respiration, a diagram is proposed to compare the features of the energy balance. Attention is drawn to the relationship between relative longevity for *Heterocephalus glaber* and their habitat conditions under constant moderate oxygen deficiency. It is concluded that moderate breathing indicates the possibility of using controlled hypoxia to regenerate biostructures and activate the processes of tissue (cellular) respiration. Resistance to diseases is derived from a thermodynamic consideration by a gas-discharge analogy. An increase in the number of possible energy scenarios with varying oxygen consumption is noted as an increase in immunity. For biosystems, the production of free energy is accepted as a criterion for maintaining life. An increase in the degree of disequilibrium is deduced under the condition of hypoxic relaxation. Violations of the biostructure prevent the normal flow of energy flow and cause the formation of energy gradients up to a critical value. It is assumed that the accumulation of defects is counteracted by regeneration processes, the effectiveness of which depends on the mode of oxygen consumption of O_2 . Periodic exposure to moderate hypoxia contributes to the activation of recovery processes. In practice, the use of breathing training in the form of artificially stimulated "arbitrary yawning" is proposed. It is noted that with regular hypoxic procedures, one can count on slowing down the intensity of accumulation of defects, up to the elimination of problem areas. An assessment of the effect of periodic exercises with moderate oxygen deficiency on human life expectancy is given.

Keywords: controlled moderate respiration, resistance of biostructures to rebirth, hypoxic procedure, longevity

Поступающий с дыханием в организм кислород O_2 определяет энергетические возможности биологических существ. Каждому виду млекопитающих присуща своя интенсивность дыхательного метаболизма: мышцы потребляют до 900 мм³ кислоро-

да O_2 за час на 1 г веса, слон около сотни; для человека этот параметр составляет ~ 200 мм³ $O_2 \cdot г^{-1} \cdot ч^{-1}$ [1].

Пребывание в атмосфере с пониженной концентрацией кислорода стимулирует процессы адаптации к гипоксии, что при на-

учно обоснованном методическом применении создает условия для оздоровления и активного долголетия [2].

Из газоразрядной аналогии для неравно-весных систем полагается, что интенсивность кислородного обмена влияет на устойчивость организма к заболеваниям энергетической природы [3]. Тем самым контролируемое умеренное дыхание способно увеличить восстановительный потенциал организма.

Цель – исследовать влияние умеренного дефицита кислорода на состояние человеческого организма с точки зрения термодинамического подхода.

Особенности потребления энергоресурсов для различных биоорганизмов

Зависимости потребления кислорода O_2 при дыхании возможно связать с некоторыми энергетическими закономерностями [4]. При этом интенсивность метаболизма представляется по энергонасыщенности V и потреблению энергоресурсов i в организме человека и различных по размерам животных как ряд зависимостей $V(i)$ (рис. 1).

Для сравнения весьма различающихся биоорганизмов величины V и i могут быть рассмотрены для единичного объема, в условно подобных точках внутри тела и схожей биоткани, к примеру мышечной.

Энергонасыщенность V представляется как возможность совершения работы, или «активность». Тем самым V может опре-

деляться, например, как сумма тепловых эффектов реакций (химической индукции и каталитических ферментативных), характерных для рассматриваемой биоструктуры, в данном объеме за единицу времени.

Потребление ресурсов i рассматривается преимущественно в аспекте дыхания, и для выделенного объема пропорционально потоку кислорода O_2 через него. Абсолютное потребление кислорода O_2 различными млекопитающими растет при увеличении массы тела. В соответствии с зависимостью [1], за час кролик усваивает несколько литров кислорода, человек 10–20 л, слон 400–500 л, и поток O_2 из глубины тела наружу через выбранный объем больше для массивного животного.

В рассматриваемой области энергия потока i частично расходуется, и произведение $(V \cdot i)$ можно считать пропорциональным плотности выделяющейся мощности W .

В обычном нормальном состоянии относительного спокойствия (линия N) организм млекопитающих пребывает преимущественное время. Умеренное и далее глубокое гипоксическое состояние наступает по мере снижения количества поступающего в организм кислорода O_2 (линия G). Состояние воспаления и начала перерождения биотканей соответствует энерговыделению, превышающему критическое $W_{cr} = V_{cr} \cdot i_{cr} = const$ (линия C).

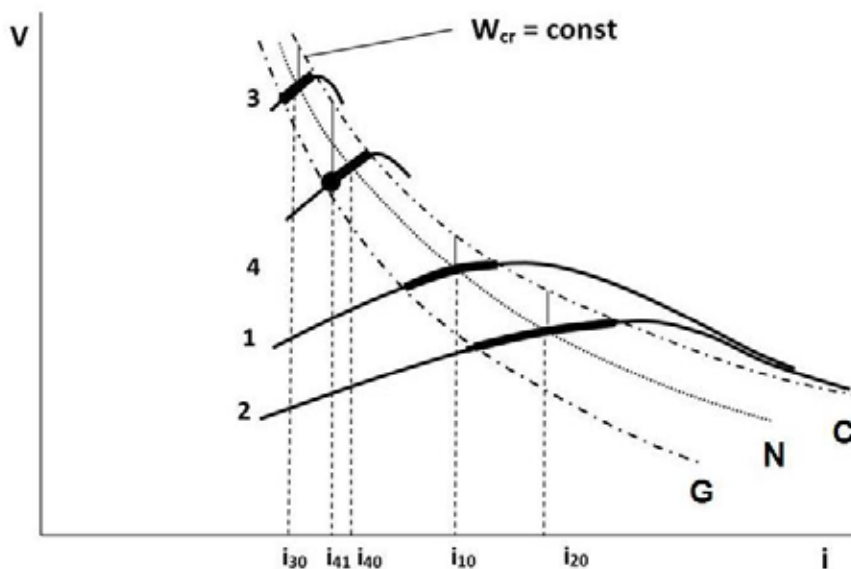


Рис. 1. Характеристики энергонасыщенности (активности) V для различных биоорганизмов в зависимости от потребляемых энергоресурсов i . N – нормальное состояние различных млекопитающих, G – гипоксическое состояние, C – граница критического перерождения биоструктур. 1 – человек, 2 – крупное млекопитающее, 3 – мелкое млекопитающее, 4 – млекопитающее *Heterocephalus glaber* («голый землекоп»)

Коридор жизненных состояний по величине удельного потребления кислорода i закономерно увеличивается от мелких к крупным млекопитающим (область между G и C).

Устойчивость биоструктур различных млекопитающих

Для каждого вида можно говорить о запасе устойчивости ζ биоструктур по отношению к их перерождению [4]. При появлении дефекта и торможения на нем энергопотока величина V может нарастать, приводя к образованию энергетической ступеньки – «градиента». Физиологически градиент проявляется в виде области из воспаленной биоткани, в которой повышается энерговыделение за счет, например, термогенеза.

Оценочно для конкретного уровня потребления кислорода i значение ζ соответствует разнице в энергонасыщенности V , определяющей переход от состояния на зависимости $V(i)$ до линии C критического энерговыделения W_{cr} . С эволюционной точки зрения, ввиду сходной белковой структуры биоорганизмов, в обычном N состоянии величина ζ должна быть близкой по величине у различных млекопитающих, например для человека при i_{10} для крупного млекопитающего при i_{20} и мелкого при i_{30} (рис. 1, вертикальные сплошные линии).

У мелких млекопитающих интенсивность метаболизма в организме выше, что при появлении проблемной области провоцирует быстрое формирование энергоградиента. К тому же мелкие животные, как правило, чаще подвергаются стрессовым обстоятельствам, например угрозе жизни. Оба фактора соответствуют смещению вдоль энергетической зависимости $V(i)$ от N к линии C , и при нахождении в данном состоянии запас устойчивости ζ снижается.

Тем самым чисто термодинамические условия функционирования организма млекопитающего накладываются на статистику его поведенческих особенностей. Например, процент онкологической патологии в популяции оказывается меньшим для крупных животных, таких как слоны или киты [5].

Млекопитающие «голые землекопы», обитающие в норах под землей, практически постоянно находятся в условиях пониженной концентрации кислорода [6]. Поэтому на зависимости 4 (рис. 1) выделенная точка обычного состояния *Heterocephalus glaber* располагается левее кривой N , характеризующей прочих млекопитающих, и соответствует потреблению кислорода i_{41} вместо условно нормального i_{40} . Это обычное для «землекопов» умеренное гипоксическое состояние имеет повышенный запас устойчивости ζ , характеризуется возможностью репарации и регенерации биоструктур, ре-

зистентностью к онкологическим заболеваниям [7, 8]. В то же время у «землекопов», извлеченных в неестественные условия зоопарка или лаборатории, опухолеобразование становится возможным [9].

Постоянное легкое кислородное голодание в перспективе способствует долголетию: «голые землекопы» живут до 30 лет и более, что на порядок превышает продолжительность жизни равновеликих им млекопитающих.

Энергетические зависимости для живых организмов, отличающихся строением от млекопитающих, должны быть соответственно смещены. Например, ввиду менее интенсивного удельного метаболизма для хладнокровных животных гипербола W_{cr} должна располагаться ближе к началу координат (V, i) .

Теории активного долголетия

В настоящее время широко известны гипотезы, указывающие в качестве причин старения изменения в генетическом аппарате, накопление мутаций, бактериальную интоксикацию, свободные радикалы [10]. Так, в подходе академика В.П. Скулачева старость представляется наступлением состояния, когда в организме число отмирающих клеток начинает превышать количество рождающихся, чему можно противодействовать повышением устойчивости клеточных структур, в особенности митохондрий [11, 12].

Влияние умеренного гипоксического воздействия на физиологические процессы в организме

Ввиду большей крутизны зависимости $V(i)$ при малых i , изменению Δi соответствует значительный отклик по энергонасыщенности ΔV . Тем самым небольшие управляющие воздействия способны произвести значительную реконструкцию в биотканях.

Разнообразие возможных энергетических процессов обеспечивает адекватную реакцию организма к отклонению гомеостаза и внешним воздействиям, что означает повышенную эффективность иммунной системы защиты именно в состоянии гипоксического расслабления. Характерными являются активизация гипоксией индуцируемого фактора (HIF) и его влияние на иммунитет [13].

В физиологическом плане при контролируемом умеренном потреблении O_2 происходит активизация внутриклеточного (тканевого) дыхания.

Термодинамика жизненных процессов в аспекте долголетия

Пределы роста и изменчивости каждого млекопитающего ограничены особенностями его структурной организации. Ввиду

неуклонно провоцируемых внешней средой дефектов в организме, для поддержания жизни синтез ключевых биоструктур должен происходить опережающим темпом. В организме непрерывно осуществляется превращение получаемой из пищи энергии U в свободную энергию G и в связанную Q , так что $U = G + Q$. Свободная энергия G после производства структурных преобразований в организме и совершения работы переходит в связанную форму Q и в итоге выделяется в виде тепла.

Можно принять, что для высокоорганизованного человеческого организма жизнь поддерживается, пока происходит производство энергии G_i , представляющей собой ту часть свободной энергии G , которая обеспечивает протекание реакций химической индукции для синтеза молекул АТФ, нуклеиновых кислот ДНК и других сложных биоструктур.

Степень неравновесности, взятая как отношение (G_i / U) , максимальна при рождении, поскольку в этот период имеет место активный рост и развитие органов (рис. 2). По прошествии времени, когда основные структуры организма сформированы и развиты, энергия требуется преимущественно для стабильного поддержания в них физиологических процессов. Так, интенсивность энергопотока в спокойном состоянии у новорожденных составляет $300 \text{ кДж} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{ч}^{-1}$, в то время как у людей зрелого возраста – $120 \text{ кДж} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{ч}^{-1}$ [14]. С возрастом доля создающих процессов синтеза уменьшается, преобладающими остаются процессы потребления с участием ферментативных реакций. Соответственно, уменьшается число реакций химической индукции и снижается степень неравновесности. Когда величина (G_i / U) опускается ниже критической величины $(G_i / U)_{cr}$, определенной для каждого организма, жизнь прекращается.

При выполнении гипоксической процедуры, в состоянии кислородного дефицита и физической расслабленности, внутренняя энергия U в меньшей степени тратится на совершение физической работы и прочие процессы, определяющие связанную энергию Q . Степень неравновесности (G_i / U) несколько увеличивается, и ее влияние можно считать пролонгированным на продолжительный срок (кривая 1). Соответственно увеличивается доля свободной энергии G , направляемой на процессы синтеза, в том числе для целей регенерации.

В случае заболевания, имеющего энергетическую причину, в организме развиваются процессы, сдвигающие химическое равновесие к угнетению реакций индукции, и срок жизни сокращается (кривая 2).

Влияние гипоксических процедур на продолжительность жизни

Процедуры, позволяющие достичь умеренной гипоксии и физической релаксации в организме, обладают значительным восстановительным потенциалом.

С течением времени в тканях организма неизбежно накапливаются дефекты с интенсивностью N не менее определенной, например, ввиду наличия естественного радиоактивного фона. При накоплении некоторой критической плотности дефектов N^* наступает деградация и гибель организма, ввиду затрудненного энергопотока и снижения производства свободной энергии. Закон накопления дефектов имеет характерный экспоненциальный вид $N \sim N' \cdot \exp(A \cdot t)$, где N' – уровень дефектов при рождении (рис. 3). Временной коэффициент соответствует величине $A = \ln(N^*/N') / T$, где T – средняя продолжительность жизни, обусловленная наследственностью, условиями жизни, питания и т.д. Начальный уровень N' для любых биоорганизмов можно считать относительно невысоким по сравнению с критическим N^* .

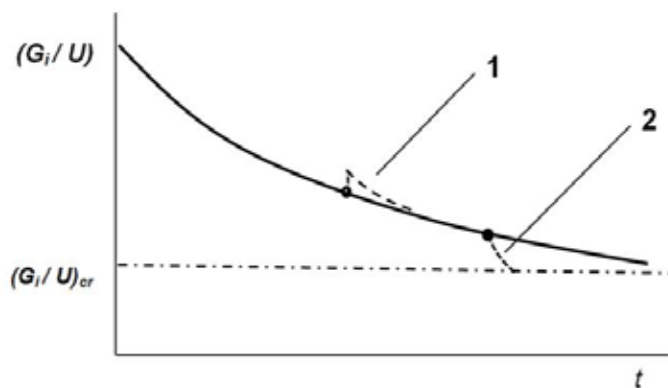


Рис. 2. Изменение степени неравновесности (G_i / U) человека в течение времени t жизни. 1 – случай выполнения одиночной гипоксической процедуры, 2 – проявление заболевания энергетической природы. $(G_i / U)_{cr}$ – критический для жизни уровень неравновесности

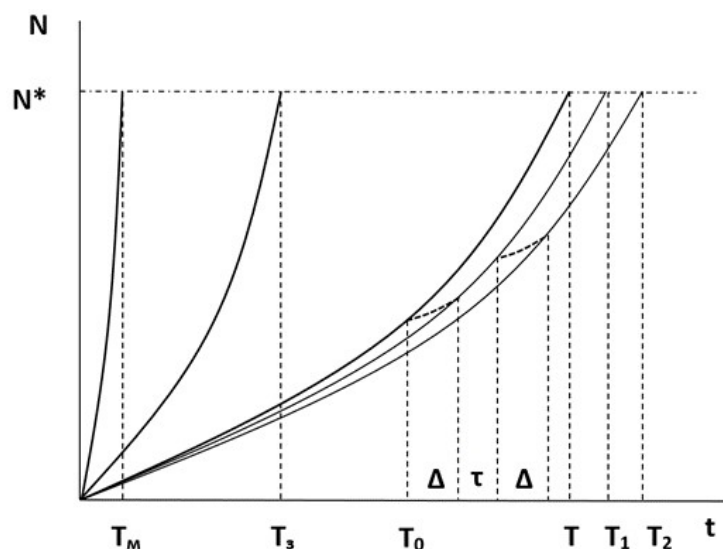


Рис. 3. Накопление числа дефектов N в организме в течение времени t жизни.
 N^* – критическая плотность дефектов в организме.

Продолжительность жизни: T_m – мышь, T_3 – «голый землекоп», T – человек. T_0 – начало гипоксического тренинга, T_1 – сдвиг линии жизни человека после выполнения одиночной гипоксической процедуры. Δ – время действия положительного эффекта от гипоксической процедуры, τ – промежуток между процедурами

Чтобы накопление деструктивных элементов не препятствовало протеканию энергопотоков в организме, требуется организовать по крайней мере периодические гипоксические восстановительные процедуры, которые воссоздадут функциональность биотканей с нарушенной структурой.

Для мелкого млекопитающего типа мыши продолжительность жизни составляет $T_m \sim 2-3$ года (рис. 3). В то же время схожий по размерам «голый землекоп» живет до $T_3 \sim 30$ лет. Если в данном случае эффект долгожительства отнести на счет умеренного кислородного голодания и связанной с этим реабилитационной активностью, то и для человеческого организма как подобной белковой структуры можно ожидать роста продолжительности жизни T при периодическом воздействии контролируемой гипоксии.

В условиях санатория или медицинского стационара возможность погружения в умеренную гипоксию доступна на оборудовании типа гипоксических камер или кабин. В повседневных условиях тренинг возможен в виде периодических дыхательных процедур, в частности «произвольного зевания», при которой путем продолжительной задержки дыхания после выдоха достигается умеренная гипоксия при эффективном расслаблении организма, а за счет замены вдоха зевком обеспечивается контроль оптимального режима [3].

Восстановительный эффект гипоксической процедуры

Можно представить, что умеренное гипоксическое воздействие восстанавливает часть дефектных биоструктур и уменьшает скорость накопления дефектов в организме, поскольку разрывает зависимость порождения одними дефектами других. При этом каждая выполненная гипоксическая процедура схематично переводит организм на «линию жизни» с большей продолжительностью.

Для наглядности удобно перестроить рис. 3 к полулогарифмическим координатам $\langle \ln N - t \rangle$, при этом экспоненциальные зависимости заменятся на прямые линии. Участок экспоненты за период Δ можно для оценки заменить горизонтальным отрезком, как если бы число дефектов оказалось зафиксированным в ходе процедуры. При этом прирост продолжительности жизни от одиночной гипоксической тренировки, рассматриваемый как переход организма из исходного состояния («линия жизни» T) в состояние с оздоровительным эффектом (линия T_1), можно оценить для этой первичной процедуры как $(T_1 - T) = T / T_0 \cdot \Delta$. Переход по линиям жизненного цикла $T \dots T_1 \dots T_2 \dots$ для оценки можно принять пропорциональным количеству процедур $n = (T - T_0) / (\Delta + \tau)$. В итоге к статистически ожидаемому сроку жизни T прирост

продолжительности за счет периодического выполнения дыхательных занятий составит

$$(T_n - T) \sim (T_1 - T) \cdot n = T \cdot (T/T_0 - 1) / (1 + \tau/\Delta).$$

К примеру, примем, что наследственная предрасположенность человека составляет $T \sim 70$ лет, гипоксические тренировки начались с возраста $T_0 = 20$ лет. Время продолженного влияния от гипоксической процедуры можно оценить величиной по крайней мере $\Delta = 1$ ч. Если периодичность тренинга составляет 1 раз в сутки, то $\tau \sim 23$ ч. При этих условиях можно ожидать прибавки продолжительности жизни $(T_n - T) \sim 7$ лет, или 10%.

Приведенная оценка в значительной мере условна, но демонстрирует основные тенденции повышения восстановительной способности организма через умеренные гипоксические процедуры.

При регулярном выполнении гипоксических процедур можно рассчитывать на эффект «тренированности» в виде снижения интенсивности накопления дефектов в организме.

Устойчивость биотканей к перерождению у млекопитающих зависит от метаболизма, определяемого интенсивностью дыхания. При этом на характер газообмена у различных видов млекопитающих существенно влияют их поведенческие особенности.

Умеренное гипоксическое состояние для человеческого организма способствует повышению устойчивости биоструктур. Условие гипоксического расслабления соответствует разнообразию возможных энергетических процессов в организме, что обеспечивает эффективную регенерацию тканей и активное долголетие.

В целях профилактики можно рассчитывать на периодическую гипоксическую дыхательную процедуру, в частности контролируемой «произвольной зевоты», обеспечивающую режим оптимального перехода в состояние восстановительной релаксации.

Оценочно в случае регулярного гипоксического тренинга для статистически предполагаемого срока жизни 70–80 лет можно ожидать увеличения периода активного долголетия на 10% и более.

Список литературы

1. Cornell University. BIOG 1445 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.biog1445.org/demo/04/metabolicrate.html> (дата обращения: 20.01.2022).
2. Гридин Л.А. Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии // Журнал «Медицина». 2016. Т. 4. № 3. С. 45–68.
3. Шушков С.В. Произвольная зевота как гипоксическая процедура // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С. 69–76. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-69-76.
4. Шушков С.В. Газоразрядная аналогия для онкогенеза // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки. 2019. № 1. С. 27–35.
5. Abegglen L., Caulin A., Chan A., Lee K., Robinson R., Campbell M., Kiso W., Schmitt D., Waddell P., Bhaskara S., Jensen S., Carlo M., Schiffman J. Potential Mechanisms for Cancer Resistance in Elephants and Comparative Cellular Response to DNA Damage in Humans. *Journal of the American Medical Association*, 2015. Vol. 314. No. 17. P. 1850–1860.
6. Голый землекоп. [Электронный ресурс]. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Голый_землекоп (дата обращения: 20.01.2022).
7. Evdokimov A., Kutuzov M., Petrusheva I., Lukyanchikova N., Kashina E., Kolova E., Zemerova T., Romanenko S., Perelman P., Prokopov D., Seluanov A., Gorbunova V., Graphodatsky A., Trifonov V., Khodyreva S., Lavrik O. Naked mole rat cells display more efficient excision repair than mouse cells. *Aging (Albany NY)*. 2018. Vol. 10. P. 1454–1473. DOI: 10.18632/aging.101482.
8. Skulachev V., Holtze S., Vyssokikh M., Bakeeva L., Skulachev M., Morhart M., Markov A., Hildebrandt T., Sadovnichii V. Neoteny, prolongation of youth: from naked mole rats to “naked apes” (humans). *Physiological Reviews*. 2017. Vol. 97. No. 2. P. 699–720.
9. Delaney M.A., Ward J.M., Walsh T.F., Chinnaduraj S.K., Kerns K., Kinsel M.J., Treuting P.M. Initial Case Reports of Cancer in Naked Mole-rats (*Heterocephalus glaber*). *Veterinary Pathology*. 2016. Vol. 53. No. 3. DOI: 10.1177/0300985816630796.
10. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Каштанова Д.А., Бойцов С.А. Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 3. С. 75–80. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-3-75-80.
11. Vyssokikh M.Y., Holtze S., Averina O.A., Lyamzaev K.G., Panteleeva A.A., Marey M.V., Zinovkin R.A., Severin F.F., Skulachev M.V., Fasel N., Hildebrandt T.B., Skulachev V.P. Mild depolarization of the inner mitochondrial membrane is a crucial component of an anti-aging program. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2020. P. 201916414. DOI: 10.1073/pnas.1916414117.
12. Скулачев В.П., Скулачев М.В., Фенюк Б.А. Жизнь без старости. М.: Эксмо, 2013. 256 с.
13. Palazon A., Goldrath A.W., Nizet V., Johnson R.S. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity*. 2014. Vol. 41. No. 4. P. 518–528.
14. Медицинская физика / Гомельский гос. мед. ун-т [Электронный ресурс]. URL: <https://studfile.net/preview/5243880/page:15/> (дата обращения: 20.01.2022).