

## НИЗКОЧАСТОТНЫЕ КОЛЕБАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНИЗМА

© 2024 г. О.В. Гришин\*, \*\*, В.Г. Гришин\*\*\*, #

\*Новосибирский государственный медицинский университет, Красный просп., 52, Новосибирск, 630091, Россия

\*\*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

\*\*\*Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий,  
просп. Академика Лаврентьева, 6, Новосибирск, 630090, Россия

#E-mail: victor.grishin.nsk@gmail.com

Поступила в редакцию 27.06.2023 г.

После доработки 01.11.2023 г.

Принята к публикации 15.11.2023 г.

В ряде наших исследований было показано, что низкочастотные колебания функциональных показателей системы транспорта кислорода носят устойчивый характер и синхронизированы между собой. В литературе представлено большое количество примеров низкочастотных колебаний различных функциональных показателей, которые прямо или косвенно связаны с энергетическим метаболизмом. Параллельно уже более 40 лет изучаются искусственно вызванные затухающие и постоянные спонтанные колебания показателей энергизации в митохондриях в том же низкочастотном диапазоне. Целью настоящего обзора было рассмотреть возможную связь между колебаниями функциональных показателей системы транспорта кислорода и функциональных показателей митохондрий в общем для них очень низкочастотном диапазоне (0.003–0.030 Гц). Мы полагаем, что для всех этих колебаний общим источником является периодическая динамика «энергизации» в митохондриях, объединенных в митохондриальные сети. Процесс генерации этих колебаний протекает в две фазы. В первую фазу вход  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондрии превышает выход и способствует усилению активности окислительного фосфорилирования. Во вторую фазу выход  $\text{Ca}^{2+}$  из митохондрий превалирует над входом и сопровождается торможением окислительного фосфорилирования. Колебания носят постоянный спонтанный характер и основаны на «автокаталитической» регуляции по принципу обратной связи. Инерционность процессов полного цикла (первой и второй фаз) продолжительностью 1–3 мин может быть обусловлена емкостью фосфатного буфера митохондрий. Структурной основой для синхронизации колебаний на тканевом уровне могут быть митохондриальные сети возбудимых тканей. Синхронизация на уровне организма между митохондриальными колебаниями и колебаниями показателей, связанных с энергетическим метаболизмом, может осуществляться посредством системы туннельных нанотрубок.

*Ключевые слова:* VLF-колебания, система транспорта кислорода, система клеточного дыхания, митохондрии, ионы кальция, мембранный потенциал митохондрий, окислительное фосфорилирование, митохондриальные сети, митохондриальные колебания.

DOI: 10.31857/S0006302924010124, EDN: QZPBDT

Система дыхания обеспечивает транспорт кислорода из атмосферного воздуха до митохондрий [1]. В настоящее время накоплен большой

объем данных об устойчивых медленных колебаниях функциональных показателей в различных звеньях системы транспорта кислорода, обеспечивающих энергетический метаболизм. Известно, что в основе устойчивых колебаний функциональных показателей лежат регуляторные процессы, удерживающие контролируемые параметры в определенных границах. Амплитуда колебаний будет зависеть от верхних и нижних границ физиологических «уставок» [2] контролируемого параметра, а периодичность колебаний (продолжительность цикла) — от инерционности

*Сокращения:* VLF — очень низкая частота (very low frequency), IP3R — инозитол-3-фосфатные рецепторы, MCU — митохондриальный унипортер кальция (mitochondrial calcium uniporter), mPTP — митохондриальная  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая пора (mitochondrial permeability transition pore), NCLX — митохондриальный  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник, PMPT — митохондриальная пальмитат/ $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая пора (palmitate/ $\text{Ca}^{2+}$ -induced permeability transition pore), ОФ — окислительное фосфорилирование, АФК — активные формы кислорода, TNT — туннельные нанотрубки.

процесса отклонения в этих физиологических границах. Помимо этого, условием устойчивости колебаний является постоянный источник энергии.

При наличии нескольких контуров обратной связи регуляторных процессов можно наблюдать сложный колебательный процесс одновременно в нескольких частотных диапазонах. При этом генератор колебаний может транслировать свое «влияние» на другие, связанные с ним, периодические процессы. Примером может служить центральный регулятор дыхания, колебания которого определяются границами напряжения  $\text{CO}_2$  и pH, а механизмом синхронизации с сердечным ритмом — изменение внутригрудного давления, действующего на пейсмейкер синоатриального узла. В результате формируется высокочастотные колебания сердечного ритма.

При анализе вариабельности сердечного ритма принято выделять три основных волновых пика [3]: очень низкочастотный (VLF — very low frequency) в диапазоне от 0.003 до 0.040 Гц, низкочастотный (LF — low frequency) — от 0.04 до 0.15 Гц и высокочастотный (HF — high frequency) — от 0.15 до 0.4 Гц. Диапазоны HF и LF имеют функциональное обоснование и уже используются в диагностике сердечной патологии.

Загадочным до сих пор остается VLF-диапазон, который принято называть «метаболическим» на том основании, что VLF-колебания согласуются по частоте с регуляторными ритмами гипоталамуса и эндокринной системы. Однако совпадение частот не может служить указанием на локализацию генератора колебаний. Помимо гипоталамуса и эндокринной системы VLF-биоритмы были выявлены на всех уровнях организма человека и экспериментальных животных — на субклеточном в митохондриях [4] и клеточном в эндотелиоцитах [5], на системном уровне — колебания сердечного ритма и показателей легочной вентиляции [6]. На уровне организма низкочастотные колебания наблюдаются в скорости потребления кислорода [7] и температуре тела [8].

Таким образом, VLF-колебания проявляются почти на всех уровнях организма, причем каждый из осциллирующих показателей косвенно или напрямую связан с дыханием и энергетическим метаболизмом. В этом плане название «метаболический» вполне уместно как наиболее универсальное. Однако до настоящего времени остаются неизвестными ни локализация, ни механизм генерации этих колебаний, ни их энергетический источник, ни способы их синхронизации в организме. В связи с этим важно хотя бы теоретически определить наиболее вероятного претендента на роль такого генератора. В этом плане особый интерес представляют осцилляторные процессы в митохондриях.

Феномен осцилляторной динамики функциональных показателей митохондрий, как сложной диссипативной системы, был теоретически предсказан и экспериментально продемонстрирован в клетках сердца [9]. Колебания энергетических процессов, наблюдаемые *in vivo*, например, в мышечной ткани, стали связывать с осцилляторными процессами в митохондриях [4]. Было также установлено, что митохондрии в клетках функционируют не как отдельные органеллы или «внутриклеточная энергетическая единица» [10, 11], а как единая митохондриальная сеть. В 2001 г. В.П. Скулачев выдвинул гипотезу о том, что митохондрии существуют в двух взаимопревращающихся формах; как небольшие изолированные частицы, так и протяженные нити, сети или кластеры, связанные межмитохондриальными соединениями [12]. В работе [13] на основе экспериментов с кардиомиоцитами и математическом моделировании было впервые показано, что сердечные митохондрии ведут себя как сеть связанных осцилляторов как в физиологических, так и в патофизиологических условиях. Позже был открыт феномен межклеточных взаимодействий через туннельные нанотрубочки, наполненные митохондриями [14]. Целью настоящего обзора было рассмотреть низкочастотную периодическую активность митохондрий как вероятный источник колебаний функциональных показателей системы транспорта кислорода.

## МЕТОДЫ АНАЛИЗА КОЛЕБАНИЙ

Учитывая тот факт, что одним из фундаментальных свойств организма является функционирование систем в определенных ритмах, в этом обзоре будут представлены методы анализа временных рядов, позволяющие извлечь информацию о колебательных процессах, отражающихся в вариабельности физиологических показателей. Термин «временной ряд» означает набор измерений одной переменной. При одновременном измерении нескольких переменных используется термин многомерный временной ряд.

Специфичность биологических сигналов требует применения разнообразных методов анализа. Общий подход заключается в использовании одномерных методов [15, 16]. Существуют примеры многомерных исследований. Однако они в основном сосредоточены на анализе взаимодействия между двумя системами, например, такими как циркуляторная и респираторная системы, [17–19] или анализе различий между вариабельностью сердечного ритма и артериального давления [20], пульсоксиметрии и электроэнцефалографии [21, 22].

## СПЕКТР МОЩНОСТИ

Существует несколько методов для извлечения спектра мощности сигнала или преобразования частоты. В клинических исследованиях применяются метод Блэкмена—Таки [21], метод Уэлша [23], метод Бурга [24, 25], метод Юле—Уокера [26], метод Ломба—Скаргла [27] и многомерное преобразование [28, 29]. Применение этих методов при извлечении энергетического спектра зависит от характера изучаемого набора данных. Например, метод Ломба—Скаргла является единственным, предназначенным для создания энергетического спектра неэквидистантных временных рядов, как в случае анализа RR-интервалов, когда следует избегать интерполяции.

**Частотно-временной метод.** Обычно методы оценки спектра мощности предполагают наличие стационарности в исследуемых сигналах, подразумевая, что их свойства не изменяются со временем. Чтобы распространить этот анализ на нестационарные сигналы, были предложены методы преобразования во времени. Классический подход включает оконный анализ временного ряда, то есть разделение временных рядов на несколько сегментов, также называемых окнами. Для каждого окна спектр мощности вычисляется с использованием выше приведенных преобразований частоты. Стандартом является быстрое оконное преобразование Фурье [30]. Поскольку этот метод страдает от компромисса между частотным и временным разрешением, можно использовать преобразование Вигнера—Вилля [31], основанное на Фурье-преобразовании мгновенной автокорреляции сигнала, или вейвлет-преобразование [32, 33], основанное на корреляции в разных масштабах времени между данными и опорным сигналом, называемом базовым вейвлетом. Метод преобразования Вигнера—Вилля способен обеспечить наилучшее временное и частотное разрешение по сравнению с другими методами, но очень чувствителен к шуму, практически всегда присутствующему в биологических сигналах. Метод вейвлет-преобразования был разработан для обеспечения высокого частотного разрешения на низких частотах и высокого временного разрешения на высоких частотах.

**Ритмометрический анализ.** Ритмометрический анализ моделирует изменения внутри временного ряда как набор косинусных функций со связанными частотами [34, 35]. Основное отличие этого метода от частотного анализа состоит в том, что учитываются только отдельные частоты. При этом в модели присутствуют дополнительные члены, учитывающие вариабельность частотных компонентов внутри модели. Такой подход может быть использован не только для объяснения изменений характеристик во времени, но также для создания детерминированной версии исход-

ного временного ряда, который проще анализировать из-за отсутствия шума. Ритмометрический анализ применяется для исследования многочасовых профилей показателей артериального давления у детей с психосоматической патологией [36] и для оценки церебральной гемодинамики плода при плацентарной недостаточности [37].

**Цикличность (Turns count).** Характеристика цикличности показывает, сколько раз сигнал находился выше или ниже определенного порогового значения в определенном временном интервале ряда. Эта характеристика может быть применена только при исследовании конкретных свойств сигналов. Порог может быть как фиксированным, так и адаптивным. Адаптивный порог с использованием стандартного отклонения анализируемого сигнала используется для классификации виброарthroграфических данных при различных патологиях коленного сустава [38]. Метод цикличности применяется для анализа колебаний ритма ходьбы при боковом амиотрофическом склерозе [39].

**Операторы энергии.** В рамках этого метода используются различные характеристики, объединяющие информацию о нескольких точках временного ряда с нелинейными процессами. Характеристиками этого типа являются операторы Плоткина и Свами (Plotkin—Swamy), а также оператор Тигера (Teager). Последний оператор является частным случаем первого, он более чувствителен к шуму, но математически связан с энергией синусоидальной волны. Операторы Плоткина и Свами используются для сегментации и выделения характеристик сигналов электроэнцефалограммы [40], а оператор Тигера для обнаружения пиков для оценки сердечного ритма плода по фонокардиографическим сигналам [41].

**Частотные и частотно-временные характеристики.** Частотные характеристики могут быть извлечены из любого преобразования частоты. Стандартный подход состоит в том, чтобы разделить спектр на несколько частотных диапазонов и вычислить центральную частоту в каждом диапазоне, т.е. пик в спектре мощности [3]. Некоторые работы не следуют руководящим принципам, предпочитая другие полосы [42]. Характеристики включают мощность в диапазонах низких и высоких частот и их соотношение [3]. Эти типы характеристик являются одними из наиболее используемых, и их применение включает среди прочего оценку риска инфаркта миокарда и диабетических невропатий [43], характеристику вариабельности сердечного ритма во время гемодиализа [21], оценку сократимости сердца [44], классификации сердечной смертности [24].

Таким образом, физиологические временные ряды представляют собой сложные объекты, характеризующиеся множеством свойств, некото-

рые из которых часто переплетаются, например, посредством сочетания стохастичности и детерминизма. Это требует использования широкого набора методов, способных максимально точно описать исследуемый временной ряд.

## VLF-ОСЦИЛЛЯЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Впервые подобный ритм был описан в 1964 г. Л. Гудманом при пятичасовом исследовании вентиляции легких и показателей газообмена у здоровых [45]. Через 10 лет в других исследованиях низкочастотная вариабельность показателей внешнего дыхания и частоты сердечных сокращений была обнаружена у здоровых добровольцев при двухчасовом мониторинге [46]. Попытку объяснить низкочастотную вариабельность вентиляции предпринял в 1991 г. М. Модарресзаде. Он считал, что непрерывные случайные нарушения в системе контроля углекислого газа могут приводить к нерегулярному и периодическому дыханию [47]. Было высказано предположение, что это реакция хеморефлекса на спонтанные изменения в системе внешнего дыхания [48]. Однако, если сравнивать инерционность хеморефлекса с VLF-периодом (одна-три минуты), с этим трудно согласиться. Любой, кто попробует задержать дыхание, уже через 15 с почувствует дискомфорт и необходимость сделать вдох, что является проявлением хеморефлекса. Инерция хеморефлекса значительно короче по времени и не укладывается в VLF-период. Подтверждением служат исследования с возвратным дыханием, при котором вентиляторная реакция у человека появляется уже через 5–10 с [49].

В наших исследованиях мы неоднократно наблюдали колебания функциональных показателей различных звеньев транспорта кислорода (вентиляции легких, легочного газообмена и частоты сердечных сокращений) в одном и том же VLF-диапазоне. Осцилляторный феномен не зависел от метода регистрации показателей [6] и сохранялся при физической нагрузке [50]. От способа регистрации зависела только выраженность «шумовой» составляющей вариабельности, которая, однако, не могла «поглотить» VLF-колебания ключевых показателей системы транспорта кислорода.

Предположение о том, что источником VLF-колебаний является гипоталамус или дыхательный центр пока не находит подтверждения, так как нет (или до сих пор не известен) механизма центральной генерации VLF-колебаний. Некоторые модели центрального регулятора дыхания предполагают, что каждая фаза дыхания генерируется отдельным центром в мозговом веществе. Комплекс *preBötzing* (*preBötC*) генерирует вдох, постинспираторный комплекс (*PiCo*) генерирует

постинспирацию, а латеральная парафациальная область (*PFL*) генерирует активный выдох [51]. Каждый генератор связан возбуждающими и тормозными связями. Однако этот ритмогенный треугольник генерирует только HF-колебания, соответствующие частоте дыхания. Генератор VLF-колебаний сердечного ритма, показателей легочной вентиляции и газообмена остается до сих пор неизвестным.

## VLF-КОЛЕБАНИЯ ТЕПЛОПРОДУКЦИИ И КРОВОТОКА

Низкочастотные колебания тепловой мощности тела человека с периодами 2 и 7 мин были зарегистрированы еще в начале 60-х годов прошлого столетия [52]. Подобные колебания наблюдаются с помощью инфракрасной камеры [53]. На фоне стохастических изменений, связанных с физической активностью, VLF-колебания температуры кожи имеют четко выраженный низкочастотный спектр с пиками в пределах от 0.01 до 0.04 Гц [8].

На значение VLF-колебаний обратили внимание в клинической практике. У пациентов с доказанным сепсисом и шоком показатели низкочастотных колебаний температуры, оцениваемые вейвлет-анализом и по степени энтропии, существенно отличались от тех же показателей у больных с системным воспалением без признаков сепсиса [54]. По мнению исследователей, это связано с нарушением периферического кровотока, так как низкочастотные колебания температуры в VLF-диапазоне коррелируют с «биохимическими процессами на уровне эндотелия».

VLF-колебания локального кровотока хорошо определяются с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и в ряде работ трактуются как «эндотелиальные» [55, 56]. В этом диапазоне наблюдались достоверные изменения при введении «эндотелий-активных» соединений, например ацетилхолина [57]. Предположение о том, что «эндотелиальные» колебания являются следствием локальной регуляции кровотока, обусловленной колебаниями эндотелиальной концентрации оксида азота (NO), оставляет открытым вопрос о механизме генерации этих колебаний. Еще более серьезное возражение против «эндотелиальной» природы колебаний, связанной с локальной регуляцией микроциркуляции, обусловлено самой «локальностью», которая зависит от множества факторов внешних воздействий.

Колебания оксигенации в мышце бедра здорового человека обнаружены на частоте  $0.0117 \pm 0.0042$  Гц для состояния покоя и  $0.0169 \pm 0.0076$  Гц при физической нагрузке [58]. Подобное смещение спектров при нагрузке в область с более высокой частотой согласуется с на-

шими данными [50]. Методом кросс-спектрального анализа был также установлен пик колебаний кожного кровотока, который был согласован с колебаниями оксигенации миоглобина и гемоглобина в мышце бедра [59].

У ряда исследователей в отношении природы VLF-колебаний показателей микроциркуляции и локального кровотока сложилось мнение, что они отражают особенности регуляторной функции симпатической нервной системы. Считается, что «симпатические нервы ритмично разряжаются, так что все иннервированные кровеносные сосуды находятся в состоянии непрерывного сокращения и расслабления вследствие симпатической и эндотелий опосредованной метаболической активности» [60]. Однако механизм генерации «симпатической регуляции колебаний периферического кровотока» в VLF-диапазоне не известен.

### НИЗКОЧАСТОТНЫЕ КОЛЕБАНИЯ НА КЛЕТОЧНОМ И ВНУТРИКЛЕТОЧНОМ УРОВНЯХ

Впервые VLF-колебания в клетках были обнаружены у показателей потока ионов и объема митохондрий в 60-х годах в нескольких лабораториях [10]. Митохондриальные колебания, запускаемые двухвалентными катионами, обычно индуцировались усилением катионного цикла (например, при добавлении валиномицина) в изолированных возбужденных митохондриях. Они всегда принимали форму затухающих синусоидальных колебаний с относительно большой амплитудой [61].

Прямое измерение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в гепатоцитах при введении вазопрессина и ангиотензина-II показало, что динамика свободного  $\text{Ca}^{2+}$  представляет серию переходных процессов с интервалами 0.3–4.0 мин в зависимости от концентрации вводимого агониста [62]. Наряду с колебаниями  $\text{Ca}^{2+}$  были установлены и другие изменения, включая колебания мембранного потенциала, а также синхронизацию колебаний с соседними клетками [63]. Временно появляющиеся осцилляции концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  были зарегистрированы у целого ряда невозбудимых клеток: при стимуляции адренорецепторов, мускариновых рецепторов бета-клеток поджелудочной железы [64], вазопрессиновых и ангиотензиновых рецепторов в клетках печени [65], гистаминовых рецепторов эндотелиоцитов, в астроцитах гиппокампа [66], холецистокининовых рецепторов в клетках поджелудочной железы (подробнее в обзоре [67]). Во всех случаях периодичность колебательных процессов находилась в пределах от 50 до 180 с, то есть в VLF-диапазоне.

Обсуждая природу генерации этих колебаний, исследователи пришли к выводу, что частотно-модулирующая сигнальная система имеет внутриклеточный механизм, который сопровождается колебаниями мембранного потенциала клетки и связан с отношением ионов  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  или  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . Было также установлено, что гипотетический «пейсмейкер» колебаний связан непосредственно с внутриклеточным  $\text{Ca}^{2+}$ , для которого в клетке должен существовать некий накопитель [68]. Позже стало ясно, что таким накопителем являются эндоплазматический ретикулум и митохондрии, точнее, митохондриальная сеть клетки.

Последующие исследования показали, что колебания были связаны с митохондриальными окислительно-восстановительными переходными процессами и волнами деполяризации трансмембранного потенциала ( $\Delta\Psi\text{m}$ ), что определило направление многих исследований в область митохондриальных механизмов [69]. Участие митохондрий в поглощении  $\text{Ca}^{2+}$  лучше проявлялось в возбудимых клетках, когда сразу после периода возбуждения свободный  $\text{Ca}^{2+}$  выводится из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум, а затем в митохондрии через инозитол-3-фосфатные рецепторы (IP3R). Способность к поглощению  $\text{Ca}^{2+}$  у митохондрий довольно высокая, что было неоднократно экспериментально доказано [70]. Тогда же в 90-е годы было установлено, что поглощение  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает в митохондриях временное снижение  $\Delta\Psi\text{m}$  и приводит к активации клеточного дыхания, которое затем сменяется торможением и снова активацией и т.д.

Современные методы флуоресценции позволяют регистрировать спонтанные VLF-колебания в клетках как постоянно существующий феномен, а не только в ответ на действие агонистов. Спонтанные колебания уровня  $\text{Ca}^{2+}$  в диапазоне 0.005–0.010 Гц были установлены в процессе ангиогенеза *in vivo* [71]. Они наблюдались в мигрирующих клетках, отпочковывающихся от прорастающего сосуда. Помимо колебаний  $\text{Ca}^{2+}$  в том же диапазоне были обнаружены колебания уровня  $\text{NO}$ , играющего центральную роль в регуляции тонуса сосудов и, соответственно, локального кровотока. Колебания в том же диапазоне наблюдали *in vivo* в показателях микроциркуляции с помощью метода доплеровской флоуметрии [72]. Авторы полагали, что модулятором колебаний микроциркуляции является динамика  $\text{Ca}^{2+}$  в эндотелиоцитах. Важно отметить, что амплитуда спонтанных постоянных колебаний во всех случаях была в несколько раз меньше амплитуды колебаний, вызванных действием агонистов [5]. С другой стороны, один и тот же VLF-диапазон как искусственно вызванных, так и спонтанных колебаний указывает на то, что здесь возможно

имеет место общая природа инерционности циклического процесса. В митохондриях такая инерционность может определяться емкостью фосфатного буфера.

### БИОФИЗИКА МИТОХОНДРИЙ В НОРМЕ

Экспериментальные условия измерений параметров биоэнергетики часто оказывают экстремальное или повреждающее воздействие на объект исследования — митохондрии [70]. Несмотря на колоссальное количество работ в области митохондриологии, исследований, раскрывающих функциональные механизмы биоэнергетики в норме, крайне мало. Нередко отдельно взятые результаты экспериментальных исследований могут противоречить друг другу, но при выстраивании во временном континууме «противоречия» могут оказаться фазами следующих друг за другом процессов. Примером может служить роль концентрации свободного кальция в митохондриях ( $[Ca^{2+}]_m$ ) в отношении окислительного фосфорилирования (ОФ).

**Активирующее действие притока  $Ca^{2+}$  в митохондриях на окислительное фосфорилирование.** Исследователи сходятся во мнении, что  $Ca^{2+}$  играет центральную роль в метаболической регуляции цикла трикарбоновых кислот и ОФ в целом. Из цитоплазмы клетки  $Ca^{2+}$  проникает в эндоплазматический ретикулум через кальциевый насос саркоплазматического ретикулума (SERCA — sarco-endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase), выходит через IP3R, проникает в митохондрии через потенциалзависимые каналы (VDAC — voltage-dependent anion channel), расположенные во внешней мембране (рис. 1). Далее через внутреннюю мембрану митохондрий кальций проникает в матрикс посредством унипортера (MCU — mitochondrial calcium uniporter), который обеспечивает приток  $Ca^{2+}$  в митохондрии [73]. Поток кальция в митохондриях усиливается при возбуждении клеток. Это согласуется с тем, что свободный  $Ca^{2+}$  участвует в регуляции нескольких митохондриальных дегидрогеназ и регулирует тем самым дыхательную активность митохондрий в соответствии с меняющимися потребностями в АТФ. Поступление  $Ca^{2+}$  в митохондрии оказывает активирующее действие на весь каскад ОФ: стимулируется выработка АТФ посредством активации F1Fo-АТФ-синтазы и поток электронов через комплекс III, а также комплекс V (АТФ-синтаза) и транслоказа для АТФ/АДФ-обмена [74].

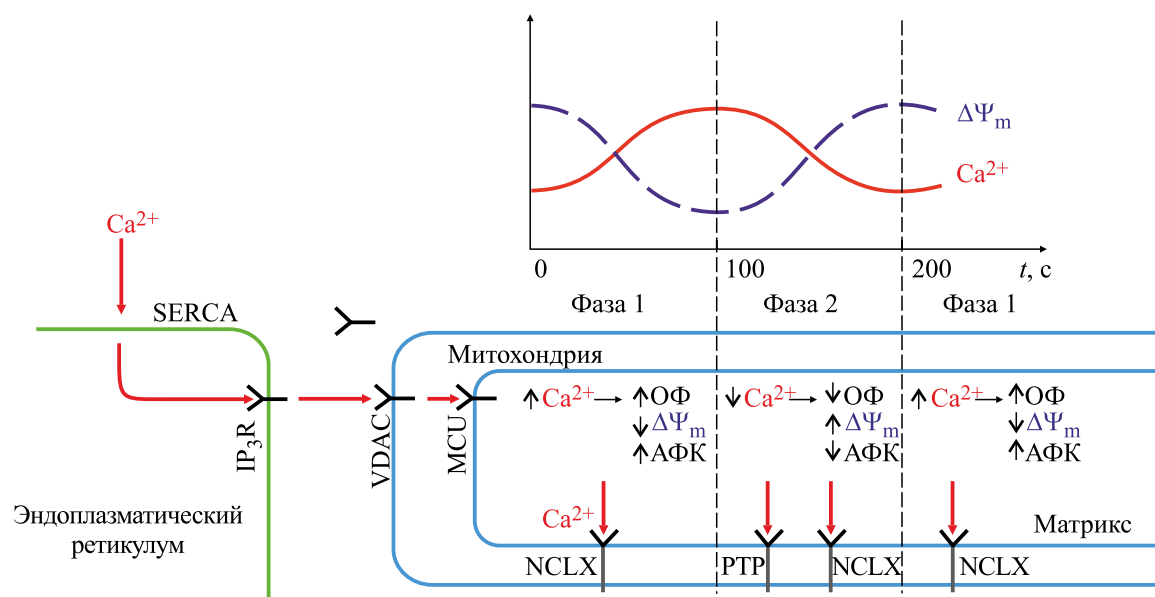
Активирующая роль кальция функционально логична, прежде всего, для возбудимых клеток, потенциал действия которых связан, с одной стороны, с увеличением потребности в АТФ, с другой — с входом кальция в клетку. Конечным эффектом активации цикла трикарбоновых кислот

является усиление синтеза субстратов ОФ (NADH и FADH), усиление активности дыхательной цепи и последующее увеличение прокачки  $H^+$  [73]. Чем выше функциональная активность и интенсивнее поглощение АТФ, тем больше  $Ca^{2+}$  поступает в митохондрии, причем в обмен на  $H^+$  в соотношении 1:3 [70]. В работе [74] показано, что  $Ca^{2+}$  увеличивает максимальную скорость ОФ и что этот эффект является результатом «распределенной активации реакций внутри сети окислительного фосфорилирования». При этом через  $Ca^{2+}$  может регулироваться система клеточной антиоксидантной защиты на ранней стадии индуцированного кальцием открытия поры переходной проницаемости (mPTP — mitochondrial permeability transition pore) [75].

**Механизмы выхода  $Ca^{2+}$  из митохондрий.** Митохондрия является главным депо  $Ca^{2+}$  в клетке. Значительная часть исследований подтверждает способность митохондрий к колоссальному накоплению  $Ca^{2+}$  в матриксе при сохранении его низких значений в пределах 1–3 мкМ за счет секвестрации фосфатами. Здесь возникает вопрос, на какое время хватит емкости фосфатного буфера митохондрий, чтобы удерживать  $[Ca^{2+}]_m$  в физиологически допустимых пределах? Гомеостаз митохондриального  $Ca^{2+}$  определяется соотношением поступления/оттока, а также его секвестрацией в виде квазинерастворимого фосфата [70]. При этом концентрация свободного  $Ca^{2+}$  может увеличиваться за счет диссоциации его фосфатных осадков при снижении pH, что тесно связано с энергизацией митохондрий и скоростью ОФ [76]. Если предположить, что время «наполнения» фосфатного буфера, то есть инерционность сохранения низкой концентрации кальция в митохондриях, составляет от 1 до 3 мин, то это могло бы объяснить длительность цикла низкочастотных колебаний.

Около 20 лет назад сформировалось убеждение, что митохондрии служат основным компартментом для сброса  $Ca^{2+}$  в возбудимых клетках [77]. В рамках «накопительной» гипотезы, в которой большое значение придается патологическому открытию mPTP, существует мнение, что митохондрии вместе с эндоплазматическим ретикулумом служат «буфером гомеостатирования концентрации кальция в цитозоле», то есть резервуаром для аккумуляции  $Ca^{2+}$ , а его сигнальная функция ускорения ОФ представляется дополнительным «бонусом» [78].

Однако позже стало ясно, что функциональный смысл входа и выхода  $Ca^{2+}$  из митохондрий в возбудимых клетках заключается в управлении энергетической активностью (энергизацией) митохондрий в соответствии с сокращением миофибрилл. При ускоренном поступлении  $Ca^{2+}$  в



**Рис. 1.** Схема фазовых переходов митохондриальных колебаний в возбудимых клетках:  $\text{Ca}^{2+}$  — свободные ионы кальция, SERCA — ионный канал для импорта кальция из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум,  $\text{IP}_3\text{R}$  — инозитол-3-фосфатные рецептор, MCU — митохондриальный кальциевый унипортер, mPTP — митохондриальная  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая пора, NCLX —  $\text{Na}^+$ -зависимый обменник  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -экспорта  $\text{Ca}^{2+}$  из митохондрий, АФК — активные формы кислорода, ОФ — окислительное фосфорилирование,  $\Delta\Psi_m$  — разность мембранного потенциала митохондрий.

митохондрии ускоряются процессы ОФ. При этом одновременно ионы  $\text{Ca}^{2+}$  выходят из митохондрий через обменник  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCLX) — электрогенный антипортер — в обмен на  $\text{Na}^+$  в соотношении 1:3. «Пропускная способность» канала зависит от нескольких факторов и может изменяться в рамках нормальной физиологической активности [79]. Считается, что преобладающим механизмом оттока  $\text{Ca}^{2+}$  в возбудимых клетках, таких как сердце, мозг и скелетные мышцы, является NCLX. Ионы  $\text{Na}^+$ , импортируемые в митохондрии в обмен на  $\text{Ca}^{2+}$ , впоследствии обмениваются на  $\text{H}^+$  через антипортер  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  [80]. На примере кардиомиоцитов показано, как NCLX эффективно выводит  $\text{Ca}^{2+}$  из митохондрий в цитозоль, тем самым регулируя автоматизм сокращений. Альтернативный механизм выхода  $\text{Ca}^{2+}$  через  $2\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник является электронейтральным транспортером [81]. В одной из работ показана роль митохондриального пальмитата/ $\text{Ca}^{2+}$ , индуцирующего короткоживущие липидные поры (PA-mPT), функционирующие в колебательном режиме в диапазоне VLF [82]. В отличие от mPTP, эти поры могут индуцироваться более низкими концентрациями ионов кальция в митохондриальном матриксе в условиях, близких к физиологическим.

Кроме того, функциональный выход  $\text{Ca}^{2+}$  из митохондрий возможен также через временное раскрытие mPTP и определяется свободной кон-

центрацией  $\text{Ca}^{2+}$  в матриксе. Считается, что «физиологическое мерцание» mPTP является механизмом высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  из митохондрий и служит физиологическим предохранительным клапаном для предотвращения перегрузки митохондрий ионами кальция [73]. Экспериментально созданная перегрузка кальцием приводит к неконтролируемому «открытию» mPTP, что ведет к апоптозу или трансформации митохондрий. Экспериментально создаваемый патологический избыток  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к качественно новому функционально-структурному состоянию митохондрий, которое выключает ее из активного «производства» АТФ. Повышение рН матрикса также открывает mPTP [83] и, таким образом, ускоряет отток ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в соответствии с их электрохимическим потенциалом. Здесь речь идет не о патологическом открытии mPTP, а о некоторых кратковременных переходных состояниях.

**$\text{Ca}^{2+}$  и механизмы торможения окислительного фосфорилирования.** Мышечная ткань способна увеличивать потребление кислорода более чем в 100 раз от состояния покоя до максимальной аэробной нагрузки, при этом содержание свободной АТФ в цитозоле миоцитов имеет лишь небольшую тенденцию к снижению [84]. Такая способность к изменению функциональной активности возбудимых клеток должна быть обеспечена надежным механизмом управления

всеми процессами, связанными с ОФ и наработкой АТФ. Наиболее вероятно, что спонтанные колебания  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\Delta\Psi_m$  являются отражением этой подстройки. Трудно не согласиться с Е.Е. Сельковым, считавшим, что «энергетический метаболизм может чередоваться между двумя стабильными стационарными состояниями посредством гистерезисных переходов, показывая, что автокаталитическая природа энергетического метаболизма может играть ключевую роль для генерации автоколебаний при производстве энергии» [9]. В работе [4] высказано подобное мнение — «динамическое управление может проявляться в виде колебаний, которые повышают термодинамическую эффективность». В таком случае уровень  $[\text{Ca}^{2+}]_m$  должен быть ассоциирован не только с активацией, но и с процессами торможения ОФ.

Известно, что поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондрии увеличивает скорость синтеза АТФ [85]. Однако эта зависимость не может быть линейной, так как приток  $\text{Ca}^{2+}$  обеспечивается  $\Delta\Psi_m$ , снижение которого с какого-то момента приведет к торможению всей цепочки ОФ вследствие падения энергизации митохондрий. С этим согласуется тот факт, что приток  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондрии ассоциируется с усилением образования активных форм кислорода (АФК), что может ингибировать путь электронов внутри комплекса I, а также стимулировать активность синтазы оксида азота с образованием NO, что будет приводить к ингибированию комплекса IV [86]. И по другим данным приток  $\text{Ca}^{2+}$  увеличивает генерацию NO•, который, как было показано, ингибирует комплекс IV, что, в свою очередь, приводит к образованию АФК в участке комплекса III [73].

Между двумя крайними состояниями — активирующей функцией притока  $\text{Ca}^{2+}$  в отношении ОФ, с одной стороны, и патологической перегрузкой кальцием с катастрофическим открытием mPTP, с другой, несомненно, существует некий физиологический диапазон. Превышение его верхней границы снижает скорость поступления  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондрии и ускоряет его выведение через NCLX, RA-mPT, mPTP и, возможно, другие, неизвестные пока механизмы удаления кальция из матрикса. Ключевым параметром авторегуляции может быть не скорость поступления/удаления  $\text{Ca}^{2+}$ , а целый ряд других взаимозависимых по принципу обратной связи процессов, которые и будут обеспечивать гомеостаз  $\text{Ca}^{2+}$  в некоторых физиологических границах [61].

Еще в 90-е годы прошлого века было замечено, что у процесса ускорения ОФ через  $\text{Ca}^{2+}$  есть ограничение. Увеличение синтеза АТФ, которому соответствует повышенный выход  $\text{H}^+$ , приво-

дит к ощелачиванию митохондриального матрикса [87]. В свою очередь, активация mPTP также вызывает торможение дыхания [88], что способствует, наоборот, уже подкислению матрикса, которое инактивирует mPTP. При этом электронейтральный  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антипортер NCLX, который работает в обоих направлениях в зависимости от величины  $\Delta\Psi_m$  и концентрации ионов натрия в цитозоле, будет функционировать циклически в унисон с вышеперечисленными механизмами. Эта цикличность наблюдается и в отношении фосфатов кальция. Так, при поглощении  $\text{Ca}^{2+}$  митохондриями, когда снижается  $\Delta\Psi_m$ , одновременно в матрикс переносится  $\text{H}_3\text{PO}_4$  за счет энергии разности pH по обе стороны мембраны митохондрий ( $\Delta\text{pH}$ ). В результате образуются различные фосфаты кальция, растворимость которых зависит от циклически изменяющегося pH матрикса [70].

### МОДЕЛИ СПОНТАННЫХ КОЛЕБАНИЙ В МИТОХОНДРИЯХ

Впервые математическую модель с экспериментальным обоснованием представил В.А. Селиванов с соавторами [89]. В ней имеются два противоположно направленных потока  $\text{Ca}^{2+}$ . Поток, направленный внутрь митохондрий, осуществляется через VDAC-каналы на внешней мембране и далее через унипортер MCU на внутренней мембране. Обратный поток идет постоянно через NCLX, а также в результате периодической «работы» mPTP. Оба канала выводят кальций через внутреннюю и внешнюю мембраны митохондрий. Модель учитывала зависимость потока  $\text{Ca}^{2+}$  через MCU от митохондриального «дыхания» и пассивных потоков  $\text{H}^+$ , скорости потребления кислорода, перемещения слабых кислот через митохондриальную мембрану и  $\Delta\Psi_m$ . В рамках этой модели были экспериментально установлены два ключевых фактора обратной связи, обеспечивающих VLF-колебательный процесс: зависимость открытия и закрытия mPTP от pH матрикса и относительное замедление интенсивности дыхания, следующее за открытием mPTP. Авторы считали, что механизм, лежащий в основе организации цитозольных  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналов, является автокаталитическим. Он реализуется через  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемые каналы эндоплазматического ретикулума и имеющие с ним контакт митохондрии, которые поглощают часть  $\text{Ca}^{2+}$ . Приток  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондрии выполняет сигнальную роль, повышая активность «дыхательных» ферментов и синтез АТФ. Противоположный притоку процесс митохондриального выхода  $\text{Ca}^{2+}$  также «подчиняется правилам автокаталитики», и зависит от временного открытия mPTP [89].

В последующих моделях митохондрии рассматриваются как организованная сеть осцилляторов, где АФК действуют как синхронизаторы энергетического статуса всей популяции митохондрий [90]. Альтернативные модели предполагают, что митохондриальные колебания обусловлены экстрамитохондриальными колебаниями рН и тесно связаны с колебаниями  $\Delta\Psi_m$  (см. обзор [4]).

В одной из моделей в качестве генератора рассматривались IP3R эндоплазматического ретикула, поскольку эти рецепторы двухфазно регулируются ионами  $\text{Ca}^{2+}$ . Однако период колебаний в таком случае будет определяться инерционностью, то есть временем, затрачиваемым IP3R на восстановление после  $\text{Ca}^{2+}$ -индуцированного ингибирования [91]. По экспериментальным оценкам эта инерционность составляет меньше 10 с [92]. Не обнаружив достаточных доказательств того, что генерация колебаний обусловлена свойствами IP3R, и других претендентов на роль генератора, ряд исследователей стал склоняться к стохастической природе спонтанной VLF-динамики кальция [91].

Были предложены физиологическая и патологическая модели митохондриальных осцилляторов на примере кардиомиоцитов [61]. Физиологическая область характеризуется малоамплитудными спонтанными и постоянными колебаниями  $\Delta\Psi_m$ . Определяющую роль в этих колебаниях играют MCU и NCLX, а не mPTP. При этом отмечается коллективное поведение митохондриальной сети, которое представляет собой статистически фрактальный процесс. При метаболическом стрессе, когда нарушается баланс между образованием и удалением АФК, митохондриальная сеть по всей клетке переходит на один низкочастотный высокоамплитудный колебательный режим. Метаболический стресс подталкивает систему к точке бифуркации с выходом в состояние вынужденных колебаний, что, как предполагают авторы, связано с механизмами развития аритмий.

В математической модели, отражающей аккумуляцию и высвобождение кальция митохондриями, колебания концентрации кальция носят «квазипериодический» характер [78]. Модель разрабатывалась в парадигме, что митохондрии служат буфером для гомеостатирования кальция. Расчеты показали, что при значительном увеличении  $[\text{Ca}^{2+}]$  в цитозоле и высокой частоте внешнего раздражения основным буфером «гомеостатирования»  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле выступают митохондрии, а при небольшом увеличении концентрации кальция в цитозоле или низкой частоте раздражения — эндоплазматический ретикулум.

В одной из последних моделей представлен циклический механизм митохондриального осциллятора, состоящий из четырех этапов [93]. Сначала происходит увеличение притока  $\text{Ca}^{2+}$  (этап 1). Это увеличивает выработку АФК в матриксе (этап 2). Высокий уровень  $[\text{Ca}^{2+}]_m$  и АФК активируют (временно открывают) mPTP с низкой проводимостью (этап 3). Из-за перераспределения ионов митохондрии подвергаются кратковременной деполяризации (мерцание  $\Delta\Psi_m$ ), что способствует дополнительной генерации АФК (этап 4), которые сенсibiliзируют IP3R к высвобождению  $\text{Ca}^{2+}$  из эндоплазматического ретикула, что приводит к поглощению  $\text{Ca}^{2+}$  митохондриями через MCU и VDAC-каналы и генерации следующего пика  $[\text{Ca}^{2+}]_m$  (этап 1). В модели отсутствует роль канала NCLX, имеющего в норме гораздо более высокую экспортную способность  $\text{Ca}^{2+}$ , однако сохранена циклическая роль  $\text{Ca}^{2+}$  в отношении ОФ, что является принципиальным для любой осцилляторной модели энергизации митохондрий.

#### ГЕНЕРАТОР VLF-КОЛЕБАНИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИТОХОНДРИЙ

Циклические модели осцилляторных процессов в митохондриях в той или иной степени приближаются к вопросу о «первичном» генераторе. В этом плане было предложено несколько гипотез для объяснения колебаний в энергетическом метаболизме митохондрий [4]. Первоначально было высказано предположение, что митохондриальные колебания могут происходить от гликолитических колебаний. Однако позже стали отдавать предпочтение колебаниям  $\text{Ca}^{2+}$ , АФК и связанному с ними  $\Delta\Psi_m$ . Существует достаточно данных о двух противоположно направленных потоках  $\text{Ca}^{2+}$ , которые идут одновременно. При этом сначала доминирует накопление  $\text{Ca}^{2+}$  с повышением энергизации митохондрий, а потом доминирует освобождение митохондрий от  $\text{Ca}^{2+}$  на фоне торможения ОФ. Таким образом, ситуация меняется маятникообразно в зависимости от ряда взаимосвязанных параметров:  $\Delta\Psi_m$ ,  $\Delta p\text{H}$ , [АФК], АТФ/АДФ, [НАДН<sup>+</sup>]. Какой из этих параметров является определяющим, выступающим в роли «первоначального генератора», остается неизвестным.

В нашей гипотезе генератором VLF-колебаний функциональных показателей в возбудимых клетках является  $\Delta\Psi_m$  и связанная с ней  $\Delta p\text{H}$ . Выбор основан на том, что их изменения, в отличие от параметров концентрации, могут распространяться мгновенно по всей митохондриальной сети, а также потому что напрямую определяют скорость образования АТФ. Эти же

показатели энергизации будут определять уровень  $\text{Ca}^{2+}$ , который, в свою очередь, тесно связан с другими динамическими параметрами ОФ, включая АФК и рН.

Энергизация митохондрий, обозначенная Митчеллом как  $\Delta\mu$ , определяется формулой

$$\Delta\mu = \Delta\Psi_m - \Delta\mu_{\text{pH}},$$

где  $\Delta\Psi_m$  — разность электрических потенциалов, а  $\Delta\mu_{\text{pH}}$  — разность рН по обе стороны мембраны [70].

Теоретически механизм генерации колебаний на основе обратной связи можно представить следующим образом (рис. 1). В возбудимых клетках поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондрии в первую фазу превышает его отток и приводит к активации всех ключевых процессов ОФ (рис. 1). Активируются кальций-зависимые белки, в частности АТФ/АДФ-антипортер и пируват-дегидрогеназный комплекс. По мере входа  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондрии за счет разности потенциалов  $\Delta\Psi_m$  накопление и секвестрация кальция сопровождаются снижением  $\Delta\Psi_m$  и увеличением  $\Delta\mu_{\text{pH}}$ , что приводит к увеличению уровня АФК. Сначала снижение  $\Delta\Psi_m$  ингибирует отток  $\text{Ca}^{2+}$  через NCLX [79], который аллостерически регулируется  $\Delta\Psi_m$  [94]. Такой режим регуляции способствует накоплению и секвестрации  $\text{Ca}^{2+}$ .

Дальнейшее снижение энергизации митохондрий, вызванное входом  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондрии, приводит к накоплению АФК и торможению ОФ. Момент между активацией и торможением ОФ означает начало второй фазы, которая характеризуется реактивацией NCLX и усилением оттока  $\text{Ca}^{2+}$ . Синхронно открываются короткоживущие липидные поры (РА-mPT) и/или временно открывается канал mPTP. В результате отток  $\text{Ca}^{2+}$  из матрикса превышает его поступление. Общее содержание  $\text{Ca}^{2+}$  уменьшается, соответственно, разгружается фосфатный буфер. При этом происходит восстановление  $\Delta\Psi_m$ . Постепенное повышение  $\Delta\Psi_m$  в конце второй фазы приведет к закрытию пор РА-mPT, закрытию канала mPTP и торможению выхода  $\text{Ca}^{2+}$  через NCLX [73]. Это будет означать возвращение в состояние первой фазы. Теперь условия снова будут способствовать активирующему действию  $\text{Ca}^{2+}$  на цепь переноса электронов.

Продолжительность цикла (первой-второй фаз) в рамках данной гипотезы митохондриальных VLF-колебаний может быть обусловлена емкостью фосфатного буфера. Обе фазы теоретически согласуются с процессом «насыщения» и «освобождения» фосфатного буфера с возможностью перехода кальция из активного состояния ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в нейтральное состояние фосфатов [70] и наоборот в зависимости от рН матрикса. Инерци-

онность циклического процесса (время полного цикла) в VLF-диапазоне неоднократно продемонстрирована в различных экспериментальных исследованиях. При этом все основные функциональные показатели осциллируют синхронно [82].

## МЕХАНИЗМЫ СИНХРОНИЗАЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ VLF-КОЛЕБАНИЙ

**Митохондриальные сети.** Принято считать, что митохондрии способны существовать как дискретные структуры, а также образовывать сложные сети в зависимости от типа ткани [82]. Считается, что в большинстве клеток митохондрии образуют разветвленные сети канальцев. Эти трубчатые сети подвергаются постоянной перестройке как по структуре, так и по положению. Митохондриальные сети обеспечивают множество сложных форм поведения, включая скоординированные колебания энергетических состояний в масштабах всей клетки, а также фазовый переход (деполяризацию) в ответ на окислительный стресс [95]. Существует мнение, что митохондрии вместе с ядром и другими органеллами составляют митохондриальную систему обработки информации (MIPS) [96].

Взаимосвязь митохондрий проявляется, в частности, в том, что фокальное возбуждение небольшой части митохондриальной сети взрослого кардиомиоцита может вызывать автономные VLF-колебания  $\Delta\Psi_m$  и окислительно-восстановительного потенциала митохондрий во всей клетке [97]. С этим согласуется тот факт, что  $\text{Ca}^{2+}$ -осцилляции в одной клетке «вызывают» подобные осцилляции в соседних клетках, причем с той же частотой, что и в клетке, инициировавшей этот процесс [98]. Кальциевая волна распространяется со скоростью 100 мкм/с. В распространении  $\text{Ca}^{2+}$ -волны участвуют межклеточные контакты — щелевидные соединения. Они обладают высокой ионной проводимостью, поэтому превращают цитоплазму контактирующих клеток в единое пространство, благодаря чему достигается ионное, электрическое и гуморальное сопряжение [98].

Общим между спонтанными и вызванными колебаниями является периодичность в пределах VLF диапазона и перечень флюктуирующих показателей —  $\text{Ca}^{2+}$ , АФК,  $\Delta\Psi_m$ , НАДН [99]. На этом основании был сделан вывод о том, что «физико-химически связанные митохондрии проявляют самоорганизованную динамическую связь, ведущую к синхронизированным колебаниям». Таким образом, в возбудимых тканях митохондрии функционируют как организованная сеть осцилляторов [100].

Синхронизирующий механизм, в частности, был продемонстрирован в виде скоординированной деполяризации мембранного потенциала по всей клетке скелетных мышц [101]. При этом было показано, что мембранная проводимость в митохондриях является доминирующим путем распределения энергии в скелетных мышцах. Это объясняет согласованное сокращение огромных, в сравнении с отдельным миоцитом, масс мышечных тканей при физических нагрузках. Можно предположить, что функциональный смысл объединения митохондрий в единую энергетическую сеть заключается в адекватном перераспределении синтеза АТФ путем поддержания  $\Delta\Psi_m$  и  $\Delta p$  (энергизации митохондрий) на одном уровне. В этом случае VLF-колебания будут синхронизированы на уровне митохондриальных сетей возбудимых тканей.

**Синхронизация VLF-колебаний на уровне организма.** При рассмотрении феномена VLF-колебаний различных функциональных показателей обращает внимание тот факт, что все они напрямую или косвенно связаны с энергетическим метаболизмом. На уровне всего организма речь может идти о VLF-колебаниях теплового потока, сердечного ритма, синхронизированного с VLF-колебаниями показателей легочного газообмена и вентиляции. На тканевом уровне — это VLF-колебания локального кровотока и показателей эндотелиальной функции кровеносных сосудов (подробно изложено в разделах «VLF-осцилляции внешнего дыхания и сердечного ритма» и «VLF-колебания теплопродукции и кровотока»).

Если предположить, что источником всех подобного рода VLF-колебаний служат колебания энергизации митохондриальных сетей, то возникает вопрос о структурной основе подобного функционального объединения. Для этого может служить система нанотрубчатых межклеточных соединений или система туннельных нанотрубок (TNT). Они представляют собой открытые мембранные каналы между клетками, обеспечивающие непрерывность мембраны между соединенными клетками. Диаметр структур составляет 50–200 нм, длина — до 1 мм. Они обеспечивают различные типы межклеточной коммуникации: от обмена различными сигнальными переносчиками и органеллами до передачи электрических сигналов на большие расстояния [102].

Открытие TNT положило начало концепции суперклеточности (super-cellularity). Такое взаимодействие позволяет быстро сбалансировать метаболические потребности, питательные вещества, нуклеиновые кислоты, а также факторы стресса и органеллы за счет обмена на большие расстояния между клетками, которые не находятся в непосредственном контакте. Несмотря на выявленную возможность TNT обеспечивать вза-

имодействие между клетками, пока считается, что TNT редко встречаются во взрослом организме [103].

Наряду с этим существует гипотеза о том, что митохондрии внутри TNT обеспечивают дальний обмен энергией и сигналами между клетками [14]. На культурах клеток экспериментально установлено, что межклеточные электрические сигналы передаются по TNT с высокой скоростью (примерно 1–2 м/с) [104]. Было также показано, что TNT, содержащие митохондрии, обнаружены между макрофагами печени, кардиомиоцитами и кардиофибробластами [105]. Имеются данные о присутствии TNT между типами клеток различного происхождения *in vitro*, а именно эпителиальными, эндотелиальными, мезенхимальными, нейрональными, мышечными и иммунными [106].

Фундаментальное свойство митохондрий заключается в создании сильных электрических полей со слабо меняющейся напряженностью, зависящей от непрерывных спонтанных вариаций  $\Delta\Psi_m$ . Это постоянные спонтанные «флуктуации митохондриального потенциала» или «митохондриальные мерцания» в VLF-диапазоне соответствуют нормальному функционированию митохондрий и «отражают чередование активного и неактивного состояний окислительного фосфорилирования» [107, 108]. По мнению автора работы [14], внутри TNT функционируют митохондриальные сети, которые объединяют отдельные органы и даже организм в целом. Связь осуществляется путем электрической передачи зарядов (как электрический кабель) и/или путем передачи электромагнитного излучения (как оптоволоконный кабель). Таким образом, в организме, возможно, имеется структурная основа для синхронизации митохондриальных колебаний в VLF-диапазоне на уровне всего организма посредством нанотрубчатых межклеточных соединений, содержащих межсистемные митохондриальные сети.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

VLF-биоритмы различных показателей системы транспорта кислорода и энергетического метаболизма проявляются у млекопитающих на всех уровнях организма. Мы полагаем, что наиболее вероятным источником VLF-колебаний с периодом от 0.003–0.040 Гц являются колебания параметров «энергизации» в митохондриях, объединенных в митохондриальные сети. Анализ литературы относительно феномена VLF-колебаний указывает на его универсальность и позволяет представить процесс генерации этих колебаний, протекающий в митохондриях в две фазы. В первую фазу вход  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондрии превышает выход и соответствует усилению активности ОФ.

Во вторую фазу выход  $\text{Ca}^{2+}$  превалирует над входом и сопровождается торможением ОФ. Можно предполагать несколько контуров обратной связи. Например, контур авторегуляции мембранного потенциала митохондрий ( $\Delta\Psi_m$ ) и контур концентрации активных форм кислорода. В рамках представленной гипотезы инерционность процессов полного цикла (первой и второй фаз) обусловлена емкостью фосфатного буфера митохондриальных сетей. Структурной основой для синхронизации митохондриальных колебаний в VLF-диапазоне на уровне всего организма являются митохондриальные сети и нанотрубчатые межклеточные соединения.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках базового проекта фундаментальных исследований РАН IV 35.2.6 (№ АААА-А21-121011990040-8).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания собственных исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Treacher D. F. and Leach R. M., Oxygen transport-1. Basic principles. *BMJ*, **317** (7168), 1302–1306 (1998). DOI: 10.1136/bmj.317.7168.1302
2. Бреслав И. С. и Ноздрачев А. Д., Регуляция дыхания: висцеральная и поведенческая составляющие. *Успехи физиол. наук*, **38** (2), 26–45 (2007).
3. Стандарты ОС и Э. *Вариабельность сердечного ритма* (1999).
4. Iotti S., Borsari M., and Bendahan D., Oscillations in energy metabolism, *Biochim. Biophys. Acta*, **1797** (8), 1353–1361 (2010). DOI: 10.1016/j.bbabi.2010.02.019
5. Серов Д. А., Танканаг А. В. и Асташев М. Е., Синхронизация низкочастотных колебаний  $[\text{Ca}^{2+}]$  в культивируемых эндотелиоцитах мыши, в сб. статей Междунар. конф. «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация» (2021), сс. 250–258.
6. Гришин В. Г., Гришин О. В., Гулятьева В. В., Зинченко М. И. и Урюмцев Д. Ю., Низкочастотные колебания показателей системы транспорта кислорода у человека в покое. *Российский физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **105** (9), 1154–1162 (2019).
7. Гришин О. В., Гришин В. Г. и Коваленко Ю. В., Вариабельность легочного газообмена и дыхательного ритма. *Физиология человека*, **38** (2), 87–93 (2012).
8. Сагулова З. Ш., Тлеулова М. Б. и Ташенов К. Т., Особенности изменения биоритмов температуры тела крыс в онтогенезе. *Сер. биологическая и медицинская*, № 2, 109–112 (2014).
9. Sel'kov E. E., Stabilization of Energy Charge, Generation of Oscillations and Multiple Steady States in Energy Metabolism as a Result of Purely Stoichiometric Regulation. *Eur. J. Biochem.*, **59**, 151–157 (1975).
10. Chance B. and Yoshioka T., Sustained oscillations of ionic constituents of mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.*, **117**, 451–465 (1966).
11. Saks V. A., Kaambre T., Sikk P., Eimre M., Orlova E., Paju K., Piirsoo A., Appaix F., Kay L., Regitz-Zagrosek V., Fleck E., and Seppet E., Intracellular energetic units in red muscle cells. *Biochem. J.*, **356**, 643–657 (2001).
12. Skulachev V. P., Mitochondrial filaments and clusters as intracellular power-transmitting cables. *Trends Biochem. Sci.*, **26** (1), 23–29 (2001). DOI: 10.1016/s0968-0004(00)01735-7
13. Aon M. A., Cortassa S., and O'Rourke B., The fundamental organization of cardiac mitochondria as a network of coupled oscillators. *Biophys J.*, **91** (11), 4317–4327 (2006). DOI: 10.1529/biophysj.106.087817
14. Scholkmann F., Long range physical cell-to-cell signaling via mitochondria inside membrane nano tubes: a hypothesis. *Theor. Biol. Med. Model.*, **13** (1), 16 (2016). DOI: 10.1186/s12976-016-0042-5
15. Huikuri H. V., Perkiömäki J. S., Maestri R., and Pinna G. D. P., Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Philos. Trans. Roy. Soc. A.P. Math., Phys. Eng. Sci.*, **367**, 1223–1238 (2009).
16. Voss A., Schulz S., Schroeder R., Baumert M., and Caminal P. P., Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.*, **367**, 277–296 (2009).
17. Aletti F., Bassani T., Lucini D., Pagani M., and Baselli G. P., Multivariate decomposition of arterial blood pressure variability for the assessment of arterial control of circulation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **56**, 1781–1790 (2009).
18. Migeotte P. F. and Verbandt Y. P., A novel algorithm for the heart rate variability analysis of short-term recordings: polar representation of respiratory sinus arrhythmia. *Comput. Biomed. Res.*, **32**, 56–66 (1999).
19. Colombo J., Shoemaker W. C., Belzberg H., Hatzakis G., Fathizadeh P., and Demetriades D. P., Noninvasive monitoring of the autonomic nervous system and hemodynamics of patients with blunt and penetrating trauma. *J. Trauma*, **65**, 1364–1373 (2008).
20. Nozawa M., Yana K., Kaeriyama K., Mizuta H., and Ono T. P., Spontaneous variability analysis for characterizing cardiovascular responses to water ingestion. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, **2009**, 1816–1819 (2009).
21. Javed F., Middleton P. M., Malouf P., Chan G. S. H., Savkin A. V., Lovell N. H., Steel E., and Mackie J. P., Frequency spectrum analysis of finger photoplethys-

- mographic waveform variability during haemodialysis. *Physiol. Meas.*, **31**, 1203–1216 (2010).
22. Jurysta F., Lanquart J.-P., Sputaels V., Dumont M., Migeotte P.-F., Leistedt S., Linkowski P., and van de Borne P. P., The impact of chronic primary insomnia on the heart rate-EEG variability link. *Clin. Neurophysiol.*, **120**, 1054–1060 (2009).
  23. Mendonca G. V., Fernhall B., Heffernan K. S., and Pereira F. D. P., Spectral methods of heart rate variability analysis during dynamic exercise. *Clin. Auton. Res.*, **19**, 237–245 (2009).
  24. Liu C., Liu C., Li L., Zhang Q., and Li B. P., Systolic and Diastolic Time Interval Variability Analysis and Their Relations with Heart Rate Variability. In: *3rd Int. Conf. on Bioinformatics and Biomedical Engineering (ICBBE, 2009)*, 1–4.
  25. Valencia J. F., Vallverdú M., Schroeder R., Voss A., Vázquez R., Bayés de Luna A., and Caminal P. P., Complexity of the short-term heart-rate variability. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, **28**, 72–78 (2009).
  26. Sadiq I. and Khan S. A. P. Fuzzification of the Analysis of Heart Rate Variability Using ECG in Time, Frequency and Statistical Domains. In: *Int. Conf. on Computer Engineering and Applications* (Los Alamitos, CA, USA. IEEE Computer Society, 2010), V. 1, P. 481–485.
  27. Laguna P., Moody G. B., and Mark R. G. P. Power spectral density of unevenly sampled data by least-square analysis. P. performance and application to heart rate signals. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **45**, 698–715 (1998).
  28. Muthuraman M., Galka A., Deuschl G., Heute U., and Raethjen J. P. Dynamical correlation of non-stationary signals in time domain – A comparative study. *Biomed. Signal Processing and Control*, **5**, 205–213 (2010).
  29. Mitra P. P. and Pesaran B. P. Analysis of Dynamic Brain Imaging Data. *Biophys. J.*, **76**, 691–708 (1999).
  30. Martinmaki K., Rusko H., Saalasti S., and Kettunen J. P. Ability of short-time Fourier transform method to detect transient changes in vagal effects on hearts. P. a pharmacological blocking study. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **290**, H2582–2589 (2006).
  31. Shafqat K., Pal S. K., Kumari S., and Kyriacou P. A. P. Time-frequency analysis of HRV data from locally anesthetized patients. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, **2009**, 1824–1827 (2009).
  32. Ivanov P. C., Rosenblum M. G., Peng C. K., Mietus J., Havlin S., Stanley H. E., and Goldberger A. L. P. Scaling behaviour of heartbeat intervals obtained by wavelet-based time-series analysis. *Nature*, **383**, 323–327 (1996).
  33. Torrence C. and Compo G. P. A practical guide to wavelet analysis. *Bull. Am. Meteorolog. Soc.*, **79**, 61–78 (1998).
  34. Fernández J. R., Hermida R. C., and Mojón A. P. Chronobiological analysis techniques. Application to blood pressure. *Philos. Transact. A. Math. Phys. Eng. Sci.*, **367**, 431–445 (2009).
  35. Goya-Esteban R., Mora-Jiménez I., Rojo-Álvarez J. L., Barquero-Pérez O., Pastor-Pérez F., Manzano-Martínez S., Pascual-Figal D., and García-Alberola A. P. Heart Rate Variability on 7-Day Holter Monitoring Using a Bootstrap Rhythmometric Procedure. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **57**, 1366–1376 (2010).
  36. Митиш М. Д., Сюткина Е. В., Яцык Г. В. и Брызгунов И. П. Мониторирование артериального давления у детей с психосоматической патологией (сообщение II. Ритмометрический анализ 48-часовых профилей показателей артериального давления). *Вопр. соврем. педиатрии*, **3** (5), 36–41 (2004).
  37. Липатов И. С. Оценка церебральной гемодинамики плода при плацентарной недостаточности с учетом его суточного биоритмостаза. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*, **15** (4), 42–48 (2015). DOI: 10.17116/rosakush201515442-48
  38. Rangayyan R. M. and Wu Y. P. Analysis of vibroarthrographic signals with features related to signal variability and radialbasis functions. *Ann. Biomed. Eng.*, **37**, 156–163 (2009).
  39. Wu Y. and Krishnan S. Computer-aided analysis of gait rhythm fluctuations in amyotrophic lateral sclerosis. *Med. Biol. Eng. Comput.*, **47**, 1165–1171 (2009).
  40. Agarwal R., Gotman J., Flanagan D., and Rosenblatt B. P. Automatic EEG analysis during long-term monitoring in the ICU. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **107**, 44–58 (1998).
  41. Ruffo M., Cesarelli M., Romano M., Bifulco P., and Fratini A. P. An algorithm for FHR estimation from foetal phonocardiographic signals. *Biomedical Signal Processing and Control*, **5**, 131–141 (2010).
  42. Gamero L. G., Vila J., and Palacios F., Wavelet transform analysis of heart rate variability during myocardial ischaemia. *Med. Biol. Eng. Comput.*, **40**, 72–78 (2002).
  43. Gang Y. and Malik M. P. Heart Rate Variability. Measurements and Risk Stratification. In: *Electrical Diseases of the Heart* (2008), pp. 365–378. DOI: 10.1007/978-1-84628-854-8\_25
  44. Patangay A., Zhang Y., and Lewicke A. P. Measures of cardiac contractility variability during ischemia. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 2009, 4198–4201 (2009).
  45. Goodman L. Oscillatory Behavior of Ventilation in Resting Man. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* (Volume: BME-11, Issue 3, 1964), pp. 1–12.
  46. Hlastala P., Wranne B., and Lenfant C. J. Cyclical variations in FRC and other respiratory variables in resting man. *J. Appl. Physiol.*, **34** (5), 670–676 (1973).
  47. Modarreszadeh M. *Systems analysis of breath-to-breath ventilatory variations in man: role of co2 feedback* (diss. DDP, Case Western Reserve University, 1991), p. 194.
  48. Van den Aardweg J. G. and Karemaker J. M. Influence of chemoreflexes on respiratory variability in healthy subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **165** (8), 1041–1047 (2002).
  49. Yamashiro S. M., Kato T., and Matsumoto T. Altered chemosensitivity to CO<sub>2</sub> during exercise. *Physiol. Rep.* **9** (11), e14882 (2021). DOI: 10.14814/phy2.14882

50. Гришин В. Г., Гришин О. В., Никульцев В. С., Гуляева В. В., Зинченко М. И. и Урюмцев Д. Ю. Частотно-временной анализ колебаний показателя внешнего дыхания и сердечного ритма человека при физической нагрузке. *Биофизика*, **67** (4), 755–762 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922040147
51. Ramirez J. M. and Baertsch N. A. The Dynamic Basis of Respiratory Rhythm Generation: One Breath at a Time. *Annu. Rev. Neurosci.*, **41**, 475–499 (2018). DOI: 10.1146/annurev-neuro-080317-061756
52. Iberall A. S. Human body as an inconstant heat source and its relations to clothes insulation. Part 2 – Experimental Investigation Into Dynamics of the Source. *J. Fluids Eng.*, **82** (1), 96–102 (1960). DOI: 10.1115/1.3662562 (P1), DOI: 10.1115/1.3662494 (P2)
53. Сагайдачный А. А. Методы тепловизионного анализа пространственно-временной динамики температуры тела человека и их использование в диагностике. Автореферат дисс. ... канд. физ.-мат. наук (Саратовский гос. ун-т им. Н.Г. Чернышевского, Саратов, 2010).
54. Papaioanno V. E., Chouvarda I. G., Maglaveras N. K., and Pneumatikos I. A. Temperature variability analysis using wavelets and multiscale entropy in patients with systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit. Care*, **16**, R51, (2012). <http://ccforum.com/content/16/2/R51>
55. Tikhonova I. V., Tankanag A. V., and Chemeris N. K. Time-amplitude analysis of skin blood flow oscillations during the post-occlusive reactive hyperemia in human. *Microvasc. Res.*, **80** (1), 58–64 (2010). DOI: 10.1016/j.mvr.2010.03.010
56. Kvandal P., Landsverk S. A., Bernjak A., Stefanovska A., Kvernmo H. D., and Kirkeboen K. A. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin. *Microvasc. Res.*, **72** (3), 120–127 (2006). DOI: 10.1016/j.mvr.2006.05.006
57. Kvernmo H. D., Stefanovska A., Kirkeboen K. A., and Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc. Res.*, **57** (3), 298–309 (1999). DOI: 10.1006/mvre.1998.2139
58. Yano T., Lian C. S., Arimitsu T., Yamanaka R., Afroundeh R., Shirakawa K., and Yunoki T. Oscillation of oxygenation in skeletal muscle at rest and in light exercise. *Acta Physiol. Hung.*, **100** (3), 312–320 (2013). DOI: 10.1556/APhysiol.100.2013.007
59. Yano T., Lian C. S., Afroundeh R., Shirakawa K., and Yunoki T. Comparison of oscillations of skin blood flow and deoxygenation in vastus lateralis in light exercise. *Biol. Sport.*, **31** (1), 15–20 (2014). DOI: 10.5604/20831862.1083274
60. Söderström T., Stefanovska A., Veber M., and Svensson H. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **284** (5), H1638–H1646 (2003). DOI: 10.1152/ajpheart.00826.2000
61. Aon M. A., Cortassa S., and O'Rourke B. Mitochondrial oscillations in physiology and pathophysiology. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **641**, 98–117 (2008). DOI: 10.1007/978-0-387-09794-7\_8
62. Woods N. M., Cuthbertson K. S. R., and Cobbold P. H. Repetitive transient rises in cytoplasmic free calcium in hormone-stimulated hepatocytes. *Nature*, **319**, 600–602 (1986).
63. Jacob R. Calcium oscillations in endothelial cells. *Cell Calcium*, **12** (2–3), 127–134 (1991). DOI: 10.1016/0143-4160(91)90014-6
64. Prentki M., Glennon M., Thomas A. P., Morris R. L., Matschinsky F. M., and Corkey B. E. Cell-specific patterns of oscillating free  $\text{Ca}^{2+}$  in carbamylcholine-stimulated insulinoma cells. *J. Biol. Chem.*, **263** (23), 11044–11047 (1988).
65. Rooney T. A., Sass E. J., and Thomas A. P. Characterization of cytosolic calcium oscillations induced by phenylephrine and vasopressin in single fura-2-loaded hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, **264** (29), 17131–17141 (1989).
66. Cornell-Bell A. H., Finkbeiner S. M., Cooper M. S., and Smith S. J. Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. *Science*, **247** (4941), 470–473 (1990). DOI: 10.1126/science.1967852
67. Berridge M. J. Calcium oscillations. *J. Biol. Chem.*, **265** (17), 9583–9586 (1990). [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)38704-6/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)38704-6/pdf)
68. Jacob R., Merritt J. E., Hallam T. J., and Rink T. J. Repetitive spikes in cytoplasmic calcium evoked by histamine in human endothelial cells. *Nature*, **335** (6185), 40–45 (1988). DOI: 10.1038/335040a0
69. Romashko D. N., Marban E., and O'Rourke B. Subcellular metabolic transients and mitochondrial redox waves in heart cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95** (4), 1618–1623 (1998). DOI: 10.1073/pnas.95.4.1618
70. Панов А. В. и Жолобак Н. М. *Функциональная биоэнергетика и механизмы старения организма человека*, под ред. С. И. Колесникова (ГЭОТАР-Медиа, М., 2023). DOI: 10.33029/9704-7524-9-BIO-2023-1-3722020
71. Yokota Y., Nakajima H., Wakayama Y., Muto A., Kawakami K., Fukuhara S., Mochizuki N. Endothelial  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations reflect VEGFR signaling-regulated angiogenic capacity *in vivo*. *Elife*, **4**, e08817 (2015). DOI: 10.7554/eLife.08817
72. Серов Д. А. *Осцилляции  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  и  $[\text{NO}]_i$  в эндотелиоцитах как источник низкочастотных колебаний кожной микроциркуляции*. Автореферат дисс. ... канд. биол. наук (ИБК РАН, Пушкино, 2022).
73. Feissner R. F., Skalska J., Gaum W. E., and Sheu Sh.-Sh. Crosstalk signaling between mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  and ROS. *Front. Biosci.*, **14**, 1197–1218 (2009). DOI: 10.2741/3303
74. Glancy B., Willis W. T., Chess D. J., and Balaban R. S., Effect of Calcium on the Oxidative Phosphorylation Cascade in Skeletal Muscle Mitochondria. *Biochemistry*, **52**, 16, 2793–2809 (2013). DOI: 10.1021/bi3015983

75. Yan Y., Wei C. L., Zhang W. R., Cheng H. P., and Liu J. Cross-talk between calcium and reactive oxygen species signaling. *Acta Pharmacol Sin.*, **27** (7), 821–826 (2006).
76. Lu X., Ginsburg K. S., Kettlewell S., Bossuyt J., Smith G. L., and Bers D. M. Measuring local gradients of intramitochondrial  $[Ca^{2+}]$  in cardiac myocytes during sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  release. *Circ. Res.*, **112**, 424–431 (2013). DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.111.300501
77. Mironov S. L. and Richter D. W. Oscillations and hypoxic changes of mitochondrial variables in neurons of the brainstem respiratory centre of mice. *J. Physiol.*, **533** (Pt 1), 227–236 (2001). DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0227b.x
78. Зацепин Е. Н. и Дробот С. В. Модель метаболических механизмов аккумуляции кальция в митохондриях живой клетки, *Докл. БГУИР*, № 7 (117), 148–150 (2018).
79. Kostic M., Katoshevski T., and Sekler I., Allosteric regulation of NCLX by mitochondrial membrane potential links the metabolic state and  $Ca^{2+}$  signaling in mitochondria, *Cell Rep.*, **25**, 3465–3475, (2018). DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.084
80. Pfeiffer D. R., Gunter T. E., Eliseev R., Broekemeier K. M., and Gunter K. K. Release of  $Ca^{2+}$  from mitochondria via the saturable mechanisms and the permeability transition. *IUBMB Life*, **52** (3–5), 205–212 (2001).
81. Takeuchi A., Kim B., and Matsuoka S. The mitochondrial  $Na^{+}$ - $Ca^{2+}$  exchanger, NCLX, regulates automaticity of HL-1 cardiomyocytes. *Sci. Rep.*, **3**, 2766 (2013). DOI: 10.1038/srep02766
82. Belosludtseva N. V., Pavlik L. L., Belosludtsev K. N., Saris N. L., Shigaeva M. I., and Mironova G. D. The Short-Term Opening of Cyclosporin A-Independent Palmitate/ $Sr^{2+}$ -Induced Pore Can Underlie Ion Efflux in the Oscillatory Mode of Functioning of Rat Liver Mitochondria. *Membranes* (Basel), **12** (7), 667 (2022). DOI: 10.3390/membranes12070667
83. Zoratti M. and Szabò I. The mitochondrial permeability transition. *Biochim. Biophys. Acta*, **1241** (2), 139–176 (1995). DOI: 10.1016/0304-4157(95)00003-a
84. Weibel E. R. and Hoppeler H. Exercise-induced maximal metabolic rate scales with muscle aerobic capacity. *J. Exp. Biol.*, **208**, 1635–1644 (2005).
85. Magnus G. and Keizer J. Model of beta-cell mitochondrial calcium handling and electrical activity. II. Mitochondrial variables. *Am. J. Physiol.*, **274** (4), C1174–C1184 (1998). DOI: 10.1152/ajpcell.1998.274.4.C1174
86. Perez-Campo R., Lopez-Torres M., Cadenas S., Rojas C., and Barja G. The rate of free radical production as a determinant of the rate of aging: evidence from the comparative approach. *J. Comp. Physiol. (B)*, **168** (3), 149–158 (1998).
87. Gunter T. E., Gunter K. K., Sheu S. S., and Gavin C. E. Mitochondrial calcium transport: physiological and pathological relevance. *Am. J. Physiol.*, **267** (2, Pt 1), C313–C339 (1994). DOI: 10.1152/ajpcell.1994.267.2.C313
88. Evtodienko Y. V., Teplova V., Khawaja J., and Saris N. E. The  $Ca(2+)$ -induced permeability transition pore is involved in  $Ca(2+)$ -induced mitochondrial oscillations. A study on permeabilised Ehrlich ascites tumour cells. *Cell Calcium*, **15** (2), 143–152 (1994). DOI: 10.1016/0143-4160(94)90053-1
89. Selivanov V. A., Ichas F., Holmuhamedov E. L., Jouaville L. S., Evtodienko I. V., and Mazat J. P. A model of mitochondrial  $Ca(2+)$ -induced  $Ca^{2+}$  release simulating the  $Ca^{2+}$  oscillations and spikes generated by mitochondria. *Biophys. Chem.*, **72** (1–2), 111–121 (1998). DOI: 10.1016/s0301-4622(98)00127-6
90. Cortassa S., Aon M. A., Winslow R. L., and O'Rourke B. A mitochondrial oscillator dependent on reactive oxygen species. *Biophys. J.*, **87** (3), 2060–2073 (2004). DOI: 10.1529/biophysj.104.041749
91. Dupont G., Combettes L., Bird G. S., and Putney J. W. Calcium oscillations. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **3** (3), a004226 (2011). DOI: 10.1101/cshperspect.a004226
92. Finch E. A., Turner T. J., and Goldin S. M. Calcium as a coagonist of inositol 1,4,5-trisphosphate-induced calcium release. *Science*, **252** (5004), 443–446 (1991). DOI: 10.1126/science.2017683
93. Patel A., Simkulet M., Maity S., Venkatesan M., Matzavinos A., Madesh M., and Alevriadou B. R. The mitochondrial  $Ca^{2+}$  uniporter channel synergizes with fluid shear stress to induce mitochondrial  $Ca^{2+}$  oscillations. *Sci. Rep.*, **12** (1), 21161 (2022). DOI: 10.1038/s41598-022-25583-7
94. Katoshevski T., Ben-Kasus Nissim T., and Sekler I. Recent studies on NCLX in health and diseases. *Cell Calcium*, **94**, 102345 (2021). DOI: 10.1016/j.ceca.2020.102345
95. Zamponi N., Zamponi E., Cannas S. A., Billoni O. V., Helguera P. R., and Chialvo D. R. Mitochondrial network complexity emerges from fission/fusion dynamics. *Sci. Rep.*, **8** (1), 363 (2018). DOI: 10.1038/s41598-017-18351-5
96. Kurz F. T., Derungs T., Aon M. A., O'Rourke B., and Armoundas A. A. Mitochondrial networks in cardiac myocytes reveal dynamic coupling behavior. *Biophys. J.*, **108** (8), 1922–1933 (2015). DOI: 10.1016/j.bpj.2015.01.040
97. Aon M. A., Cortassa S., Marban E., and O'Rourke B. Synchronized whole cell oscillations in mitochondrial metabolism triggered by a local release of reactive oxygen species in cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.*, **278** (45), 44735–44744 (2003).
98. Заводник И. Б. Митохондрии, кальциевый гомеостаз и кальциевая сигнализация, *Биомедицинская химия*, **62** (3), 311–317 (2016).
99. Kurz F. T., Derungs T., Aon M. A., O'Rourke B., and Armoundas A. A. Mitochondrial networks in cardiac myocytes reveal dynamic coupling behavior. *Biophys. J.*, **108** (8), 1922–1933 (2015). DOI: 10.1016/j.bpj.2015.01.040
100. Aon M. A., Cortassa S., and O'Rourke B. The fundamental organization of cardiac mitochondria as a net-

- work of coupled oscillators. *Biophys. J.*, **91**, 4317–4327 (2006).
101. Glancy B., Hartnell L. M., Malide D., Yu. Z. X., Combs C. A., and Connelly P. S. Mitochondrial reticulum for cellular energy distribution in muscle. *Nature*, **523** (7562), 617–620 (2015). DOI: 10.1038/nature14614
  102. Rustom A., Saffrich R., Markovic I., Walther P., and Gerdes H. H. Nanotubular highways for intercellular organelle transport. *Science*, **303**, 1007–1010 (2004).
  103. Zurzolo C. Tunneling nanotubes: Reshaping connectivity. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **71**, 139–147 (2021). DOI: 10.1016/j.ceb.2021.03.003
  104. Wang X., Veruki M. L., Bukoreshtliev N. V., Hartveit E., and Gerdes H.-H. Animal cells connected by nanotubes can be electrically coupled through interposed gap-junction channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107** (40), 17194–17199 (2010). DOI: 10.1073/pnas.1006785107
  105. Önfelt B., Nedvetzki S., Benninger R. K. P., Purbhoo M. A., Sowinski S., Hume A. N., Seabra M. C., Neil M. A. A., French P. M. W., and Davis D. M. Structurally distinct membrane nano-tubes between human macrophages support long-distance vesicular traffic or surfing of bacteria. *J. Immunol.*, **177** (12), 8476–8483 (2006).
  106. Yamashita Y. M., Inaba M., and Buszczak M. Specialized intercellular communications via cytonemes and nanotubes. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **34**, 59–84 (2018).
  107. Buckman J. F. and Reynolds I. J. Spontaneous changes in mitochondrial membrane potential in cultured neurons. *J. Neurosci.*, **21** (14), 5054–5065 (2001). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-14-05054.2001
  108. Vergun O., Votyakova T. V., and Reynolds I. J. Spontaneous changes in mitochondrial membrane potential in single isolated brain mitochondria. *Biophys. J.*, **85** (5), 3358–3366 (2003). DOI: 10.1016/S0006-3495(03)74755-9

## Low-frequency Oscillations of Functional Indicators of the Body

O.V. Grishin\*, \*\* and V.G. Grishin\*\*\*

\*Novosibirsk State Medical University, Krasny prosp. 52, Novosibirsk, 630091 Russia

\*\*Novosibirsk State University, ul. Pirogova 2, Novosibirsk, 630090 Russia

\*\*\*Federal Research Center for Information and Computational Technologies, prosp. Akademika Lavrentieva 6, Novosibirsk, 630090 Russia

A number of our studies have shown that low-frequency (LF) oscillations in the functional parameters of the oxygen transport system are stable and synchronized with one another. The literature presents a large number of examples of LF oscillations in various functional parameters that are directly or indirectly related to energy metabolism. In parallel, artificially induced damped and constant spontaneous oscillations related to energy produced by the mitochondria over a range of LF frequencies have been studied for more than 40 years. A parameter study is therefore needed to find the connection between the oscillation amplitudes and the physical characteristics both of the oxygen transport system and mitochondria that operate on common LF range (0.003–0.03 Hz). We believe the nature of all these oscillation amplitudes to be affected by the periodic dynamics of energy dissipation in mitochondria that form an interconnected network. The process of creating these oscillations occurs in two phases. In the 1st phase, the amount of  $\text{Ca}^{2+}$  entering the mitochondria exceeds the amount of  $\text{Ca}^{2+}$  released by mitochondria thereby promoting an increase in oxidative phosphorylation efficiency. In the 2nd phase,  $\text{Ca}^{2+}$  efflux from mitochondria prevails over  $\text{Ca}^{2+}$  influx and is accompanied by inhibition of oxidative phosphorylation. The oscillations remain stable and spontaneous and arise from an “autocatalytic” interaction based on feedback mechanisms. The inertia of the processes of a full cycle (1st and 2nd phases) that lasts 1–3 minutes may be due to the capacity of the phosphate buffer of mitochondria. The structural basis for synchronizing oscillations at the tissue level may be mitochondrial networks of excitable tissues. Synchronization at the organism level between mitochondrial oscillations and fluctuations in parameters associated with energy metabolism can be achieved through a system of tunnel nanotubes.

*Keywords: LF oscillations, oxygen transport system, cellular respiration, mitochondria, calcium ions, mitochondrial membrane potential, oxidative phosphorylation, mitochondrial networks, mitochondrial oscillations*