

Ацидоз как фактор, лимитирующий мышечную активность при физических нагрузках, и механизмы его формирования

Александр Розенфельд¹, Ксения Рямова²

АННОТАЦИЯ.

На основе анализа данных литературы показано, что метаболический ацидоз является атрибутом многих экстремальных физиологических и патологических состояний. Установлено, что метаболический ацидоз является основным фактором, ответственным за утомление и ограничение работоспособности при интенсивных физических нагрузках. Согласно сложившимся представлениям, причина метаболического ацидоза при интенсивной мышечной нагрузке сводится к активации гликолиза в силу недостаточной активности кислородзависимых систем энергообеспечения. Вместе с тем развитие и глубина ацидоза зависят от того, какой энергетический источник, потребляющий протон или оставляющий его в среде, обеспечивает воспроизведение АТФ. Теоретический анализ данных литературы, проведенный в работе, свидетельствует о том, что причиной ацидоза является не само накопление недоокисленных продуктов, таких, как лактат и пируват, а гидролиз той части АТФ, ресинтез которой не компенсируется окислительным фосфорилированием.

Ключевые слова: физическая нагрузка, ацидоз, работоспособность, АТФазная реакция, гликолиз, окислительное фосфорилирование.

SUMMARY

Based on the analysis of published data, it was shown that metabolic acidosis is an attribute of many extreme physiological and pathological conditions. It was found that metabolic acidosis is the main factor responsible for the fatigue and performance limitations during intense physical activities. According to prevailing views, metabolic acidosis during intense physical exertion is caused by the activation of glycolysis is due to insufficient activity of oxygen-dependent energy supply. However, the development and the degree of acidosis depend on whether the energy source that produces ATP consumes protons or release protons. Theoretical analysis of the published data that was performed in the study suggests that the cause of the acidosis is not the accumulation of insufficiently oxidized intermediate metabolites such as lactate and pyruvate, but hydrolysis of the ATP molecules, the resynthesis of which is not offset by oxidative phosphorylation.

Keywords: physical load, acidosis, working capacity, ATPase reaction, glycolysis, oxidative phosphorylation.

П

Постановка проблемы. Согласно теории функциональных систем П. К. Анохина, физическую работоспособность следует считать явлением специфическим, имеющим в каждом конкретном случае свои отличительные признаки, проявляющиеся в согласованной деятельности различных функциональных систем организма. Под термином «работоспособность» принято понимать способность человека выполнять работу в течение определенного времени при сохранении количественных и качественных показателей.

Над вопросом поддержания работоспособности в условиях экстремальных нагрузок работают лаборатории многих стран мира. С помощью методов молекулярной биологии и популяционного анализа идентифицируют факторы, лимитирующие работоспособность человека. Таковыми могут являться: недостаток АТФ, глюкозы, гликогена, торможение клеточного дыхания и транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий работающих мышц, разобщение дыхания и фосфорилирования, сдвиги кислотно-основного равновесия и буферной емкости крови и тканей, нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови и другие причины. Соответственно, выявив факторы, ответственные за ограничение двигательной активности, легче наметить пути поддержки и управления физической работоспособностью в экстремальных условиях современного спорта.

Многие исследователи считают, что физическая работоспособность во многом зависит от сбалансированности работы энергопотребляющих и энергоспроизводящих систем организма [3, 11, 24]. Естественно, что в процессе мышечной работы утилизация АТФ существенно ускоряется и требуется мобилизация всех звеньев энергетического обмена для восстановления Na^+/K^+ -баланса, аккумуляции Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом и обеспечения работы АТФазы актомиозинового комплекса. При высокоинтенсивных нагрузках скорость утилизации АТФ превышает ско-

рость ее образования в гликолизе и окислительном фосфорилировании вместе взятых; в результате этого снижается концентрация АТФ, что сопровождается аккумуляцией ряда продуктов метаболизма, таких, как ионы H^+ , Фн, АМФ, АДФ, инозинмонофосфата (ИМФ). Соответственно нарушаются Na^+/K^+ -баланс, Ca^{2+} -цикл, актомиозиновое взаимодействие, уменьшается пул адезилатов, нарастает ацидоз и развивается утомление. Такое утомление стали называть метаболическим, поскольку все изменения касаются интермедиатов и кофакторов, и в случае прекращения мышечной деятельности происходит достаточно быстрое восстановление почти всех метаболических характеристик, энергетики клеток, амплитуды и силы сокращений. Неоднократное повторение высокоинтенсивных нагрузок при увеличении их длительности без достаточного восстановительного периода в промежутках отдыха приводит к истощению внутриклеточных депо субстратов, прежде всего гликогена. Утомление, обусловленное истощением субстратного депо, также относят к метаболическим видам утомления, но оно требует более длительных периодов восстановления.

К неметаболическому виду утомления, согласно данным А. Belcastro, относятся нарушения целостности внутриклеточных структур и такие ультраструктурные изменения, как дезориентация миофибрилл и повреждение цитоскелета клеток [14].

По мнению В. В. Дынника, при рассмотрении лимитирующих звеньев энергетического обмена во время метаболического утомления, прежде всего, следует учитывать соотношение величины развиваемой АТФазной нагрузки (V_a) и времени (T), в течение которого система способна функционировать в стационарном режиме при заданной интенсивности работы [6]. В зависимости от значения этого соотношения можно выделить несколько факторов, ответственных за снижение АТФазной нагрузки, развиваемой системой. Следует отметить, что это снижение является важным

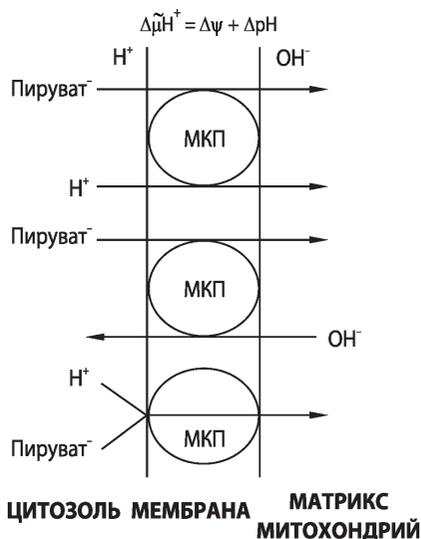


РИСУНОК 1 – Схема эквивалентных механизмов переноса пирувата монокарбоксилатным переносчиком (МКП) из цитозольного пространства в матрикс митохондрий

предохранительным механизмом, защищающим мышцы от перегрузки.

При действии нагрузок сверхмаксимальной интенсивности одним из предохранительных механизмов может быть угнетение АТФаз актомиозина и саркоплазматического ретикулума, определяющих величину АТФазной нагрузки [15].

В одной из своих работ В. И. Дещеревский показал, что лимитирующим звеном при гидролизе АТФ (выше обозначенными АТФазами), является высвобождение АДФ из их активных центров [5]. В стационарном режиме работа при таких нагрузках невозможна, так как выход за пределы диапазона стабилизации АТФ сопряжен с переходом в низкоэнергетическое состояние и гибелью клеток.

В нестационарном режиме функционирование при таком уровне нагрузки возможно только в течение очень короткого времени T , в котором креатинкиназная реакция является основной реакцией в синтезе АТФ (креатинфосфат используется как буфер АТФ). Соответственно скорость синтеза АТФ в энергетике клетки может увеличиться только до своего максимального значения V_{max} , характерного для креатинкиназной реакции [6]. Отсюда очевидно, что чем больше запасы креатинфосфата в клетке, тем больше время T , в течение которого достигается критическая концентрация АДФ, приводящая к снижению скорости АТФазной нагрузки.

Ясно также, что время T стационарного режима работы будет тем больше, чем больше вклад энергетики клетки в продукцию АТФ. Благодаря увеличению мощностей разных систем энергетического обмена в результате адаптации система оказывается способной выдерживать в стационарном режиме такие нагрузки, которые ранее для нее были стрессовыми или вообще недоступными [11].

При действии АТФазных нагрузок, не выводящих энергетику за пределы диапазона стабилизации АТФ, в системе устанавливается стационарный режим работы, наиболее характерный для большинства видов циклических упражнений и спортивных нагрузок. Длительность работы в этом режиме ограничивается другим механизмом, связанным с угнетением АТФаз актомиозина и саркоплазматического ретикулума избытком протонов, накапливающихся в процессе работы в клетке [24]. В связи с этим некоторые исследователи считают, что основным ограничителем работоспособности при субмаксимальных мышечных нагрузках является ацидоз, когда внутриклеточный рН снижается до 6,5–6,3 [12, 40].

Рассмотрим реакции, ответственные за генерацию H^+ , и условия развития ацидоза в работающей мышечной клетке. Так, при рН 7,5 источником ацидоза при окислении углеводов преимущественно становятся различные АТФазные реакции. При рН 6,5, помимо АТФазных реакций, донором ионов водорода становится и гликолиз [20]. Это объясняется тем, что величина pK_2 (константа диссоциации) для второй гидроксильной группы фосфорной кислоты равна 6,78.

Следовательно, при рН 7,5 неорганический фосфат существует преимущественно в виде аниона F_n^{-2} , а при рН 6,5 – в виде аниона F_n^{-1} . При рН 6,8 оба вида фосфата – F_n^{-1} и F_n^{-2} – представлены в равных концентрациях.

Из работ R. Ferrari известно, что физиологический диапазон внутриклеточного рН колеблется от 7,54 до 6,3 [17]. При рН 7,5 источником протона является АТФаза. Гликолиз в целом в этих условиях протонов не потребляет и не продуцирует. Синтез АТФ в митохондриях в реакциях окислительного фосфорилирования идет с поглощением протонов.

При рН 6,5 АТФазы перестают генерировать протон, который «остаётся» на F_n , так как F_n существует в форме F_n^{-1} . Изменение заряда F_n приводит к тому, что протон освобождается в гликолизе на стадии ГАФДГ-ФГК реакции, так как рК для гидроксильных 1-3-дифосфоглицериновой кислоты существенно ниже 6,5. В итоге происходит генерация протона не в АТФазных реакциях, а собственно в реакциях гликолиза.

В стационарных условиях суммарные скорости гидролиза и синтеза АТФ в клетке равны. Часть АТФазной активности, обеспечиваемая ресинтезом АТФ в дыхательной цепи, не генерирует ионов водорода. Другая часть АТФазной нагрузки, связанная с гликолитическим фосфорилированием, оказывается источником протонов.

Но здесь следует обратить внимание на то, что при таком низком рН интенсивность гликолиза минимальна из-за торможения ключевых ферментов гликолиза [37]. Итак, поскольку гликолиз работает «в паре» с АТФазами, то скорость продукции H^+ всей системой, независимо от рН, определяется величиной скорости гликолиза (гликогеннолиза). Отметим, что при нормальных величинах рН ($pH \gg 6,5$) в процессе гликолиза лактат и пируват образуются в форме анионов и источниками H^+ не являются, в чем можно легко убедиться при подробном рассмотрении схемы гликолиза, включающей диссоциацию кислотных групп (рис. 1).

Из представленной схемы видно, что в первой части гликолиза в процессе активации – подготовки молекулы глюкозы к окислению – идет фосфорилирование с затратой АТФ и образованием двух фосфорилированных триоз.

Первая часть гликолиза является генератором ионов водорода, по сути дела, подобно обычной АТФазной реакции. Во второй части гликолиза происходит образование собственно лактата и АТФ и связывание $2H^+$ (в пируваткиназной реакции). В итоге собственно гликолиз избытка H^+ не генерирует. Поэтому снижение уровня лактата в клетке за счет функционирования транспортных челноков, когда вместо лактата конечным продуктом является пируват, едва ли может приводить к уменьшению ацидоза в клетке.

Однако в обычных условиях при эффективной (не лимитированной недостат-

ком кислорода) работе дыхательной цепи имеет место синхронизация деятельности Н-транспортного челнока и транспорта пирувата в матрикс митохондрий. Причем движущей силой для переноса аниона пирувата является трансмембранный электрохимический потенциал ионов водорода $\Delta\psi\text{H}^+$, точнее его рН-составляющая (см. рис. 1).

Поскольку пируват заряжен отрицательно и переносится через внутреннюю мембрану митохондрий по градиенту ионов водорода, постольку транспортной формой пирувата может являться либо нейтральная недиссоциированная молекула, либо симпорт катиона H^+ и аниона пирувата, либо антипорт аниона пирувата и гидроксила; конкретный механизм идентифицировать невозможно [10]. Но результатом в любом случае является одновременное потребление двух протонов и двух анионов пирувата. Следовательно, в тех аэробных ситуациях, когда пируват входит в митохондрии для включения в последующие превращения, гликолиз выполняет функцию поставщика пирувата и водорода (восстановительных эквивалентов) для митохондрий и не влияет на митохондриальный и цитозольный рН, хотя как минимум две молекулы АТФ по-прежнему воспроизводятся в гликолитической оксидоредукции, не захватывающей непосредственно ионов водорода.

Н-челноки позволяют поддерживать высокие скорости гликолиза и утилизации пирувата в митохондриях за счет реокисления гликолитического никотинамиддинуклеотида восстановленного (NADH) и тем самым уменьшают уровень лактата и пирувата в клетке.

Производство ионов водорода будет тем меньше, чем больше вклад аэробного окисления субстратов, точнее окислительного фосфорилирования, в продукцию АТФ, по сравнению с гликолизом (рис. 2). Из приведенной схемы ясно, что причиной ацидоза является не просто накопление недоокисленных продуктов, таких, как лактат (или пируват), а гидролиз той части АТФ, ресинтез которой не компенсируется окислительным фосфорилированием.

Идеальным при окислении глюкозы является случай, когда активности Н-челноков и окислительного фосфорилирования достаточны для того, чтобы окислить весь образующийся в гликолизе пируват [33]. В этом

случае вклад гликолиза (гликогенолиза) в суммарную продукцию АТФ составит только 1/13 часть.

В мышцах животных и миокарде суммарная активность дегидрогеназ малатдегидрогеназного (МДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназного (α -ГФДГ) челноков сопоставима с активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ), с которой они конкурируют за гликолитический NADH [30]. При таких условиях весь пируват не может быть окислен в митохондриях, и вклад гликогенолиза в энергопродукцию, а следовательно, и генерация протона, будет выше.

В анаэробных условиях работа всех клеточных АТФаз сопряжена с функционированием одного гликолиза, поэтому ацидоз развивается быстро. Независимо от рН среды, скорость продукции протона в цитоплазме пропорциональна скорости гликолиза (гликогенолиза). Поскольку для удаления лактата и протона (H^+) из клетки используются различные механизмы, уровень лактата в клетке не всегда может соответствовать рН цитоплазмы [31].

При разных по интенсивности стационарных мышечных нагрузках устанавливается разное соотношение между внутриклеточным рН и содержанием лактата. В покое и в период отдыха после нагрузки значение рН, измеренное разными методами у человека в скелетной покоей мышце, составляет от $7,08 \pm 0,034$ до $7,00 \pm 0,06$. У большинства животных величина внутриклеточного рН колеблется в пределах 7,1–6,8 [34]. После изометрической нагрузки на уровне 68 % максимальной рН снижается до $6,60 \pm 0,13$, и резко возрастает содержание лактата. При этом соотношение между рН и содержанием лактата и пирувата в мышце выражается следующим равенством:

$$\text{pH} = -0,00532 (\text{лактат} + \text{пируват}) + 7,06 \quad [36].$$

При такой же динамической (циклической) нагрузке уменьшение рН связано менее интенсивной зависимостью с изменением содержания лактата и пирувата в мышцах:

$$\text{pH} = -0,00413 (\text{лактат} + \text{пируват}) + 7,06 \quad [37].$$

Это обусловлено тем, что при динамических упражнениях увеличивается объем

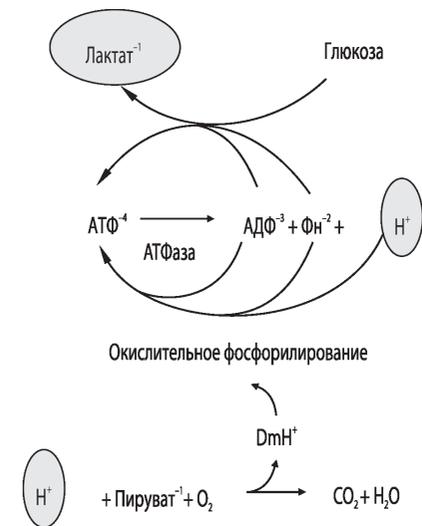


РИСУНОК 2 – Схема образования и элиминации H^+ при обеспечении АТФ-нагрузок за счет субстратного фосфорилирования в реакциях гликолиза или за счет окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий

циркулирующей крови и улучшается доставка кислорода, соответственно уменьшается количество образующегося лактата и увеличивается доля окисляющегося в митохондриях пирувата.

При восстановлении (во время отдыха), после истощающей циклической нагрузки, содержание лактата в мышце уменьшается экспоненциально и достигает 50 % максимального через 9,5 мин отдыха. Начальная скорость снижения лактата составляет 7,7 ммоль за 1 мин на 1 кг сухой массы мышцы [37]. Соотношение между суммарным содержанием лактата и пирувата в начальный период восстановления и величиной рН – линейно:

$$\text{pH} = -0,00521 (\text{лактат} + \text{пируват}) + 7,22 \quad [36, 37].$$

Важным фактором в регуляции внутриклеточного рН является концентрация CO_2 , генерируемая в цикле Кребса и при нейтрализации кислых продуктов бикарбонатами. При мышечной работе, особенно во время циклических нагрузок и в период восстановления, резко активизируется выведение CO_2 из мышц. Общее содержание CO_2 в покое в скелетной мышце снижается с $9,84 \pm 1,39$ до $4,64 \pm 0,76$ ммоль на 1 кг массы через 1 мин после окончания упражнений [34]. Суммарное содержание CO_2 возрастает за время отдыха, но даже через 20 мин после окончания упражнений оста-

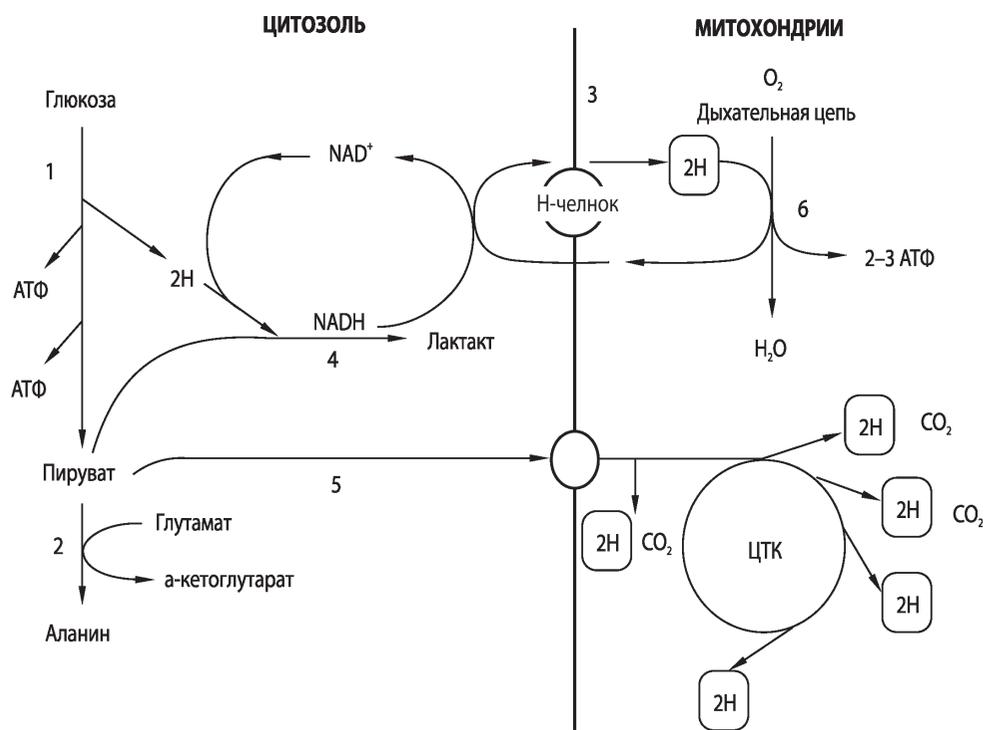


РИСУНОК 3 – Схема взаимосвязи гликолиза и внутримитохондриальных процессов при посредстве Н-челноков: 1 – гликолитическая оксидоредукция; 2 – аланинаминотрансфераза; 3 – Н-транспортные цитозоль-митохондриальные шунты; 4 – лактатдегидрогеназная реакция; 5 – пируватдегидрогеназная реакция; 6 – окислительное фосфорилирование

ется на уровне, ниже наблюдаемого в покое. По оценкам K. Sahlin et al., изменения внутриклеточного рН таковы: 7,1 – в покое; 6,3 – сразу после истощающей циклической нагрузки; 6,6 – через 1 мин; 6,85 – через 8 мин и 7,05 – через 20 мин отдыха [34].

Рассматривая вклад аэробных процессов в продукцию внутриклеточного CO_2 (рис. 3), следует отметить возможность широкого варьирования концентрации CO_2 в зависимости от вклада гликолиза и аэробных окислительных процессов в энергообеспечение, а также в зависимости от глубины гипоксии, развивающейся при физической работе. Теоретический анализ свидетельствует о том, что в случае ограничения доставки кислорода и активации гликолиза на фоне активации цитозоль-митохондриальных Н-челноков может значительно уменьшаться продукция CO_2 .

Для этого достаточно, чтобы скорости гликолитической оксидоредукции (1), Н-челноков (3) и «уборки» пирувата в трансаминазной реакции (2) были равны или хотя бы соизмеримы. В такой ситуации поток пирувата в лактат (4) и в цикл трикарбоновых кислот (5) минимизирован, и дополнительным конечным продуктом окисления глюкозы является аланин. В митохондриях окислительное фосфорилирование в дыхательной цепи обеспечивается за счет потока

восстановительных эквивалентов, поступающих из цитозоля через Н-челноки, а цикл трикарбоновых кислот практически приостановлен и соответственно нет источника CO_2 (см. рис. 3).

Таким образом, в описанных условиях нет ни образования лактата, ни образования CO_2 . Источником АТФ при этом являются гликолиз и окислительное фосфорилирование в соотношении не 1/13 как обычно, а в лучшем случае 1/3, если работает малат-спартатный шунт, поставляющий восстановительные эквиваленты в дыхательную цепь на уровне NAD^+ , что обеспечивает ресинтез трех молекул АТФ при окислительном фосфорилировании. Если велик вклад α -глицерофосфатного шунта, поставляющего восстановительные эквиваленты на флавопротеиды, то в дыхательной цепи прохождение каждой пары водорода обеспечивает ресинтез лишь двух молекул АТФ. При этом соотношение энергопродукции в гликолизе и митохондриях будет 1/2. Следовательно, вклад гликолиза (без продукции лактата) теоретически может достигать 30 %, и ацидоз будет обусловлен в чистом виде образованием протона в АТФазных реакциях, не компенсированных продукцией АТФ в окислительном фосфорилировании. Нельзя не отметить, что эти условия, по-видимому, далеки от стационарных хотя бы потому, что источник глутамата для аланинаминотранс-

феразной реакции не бесконечен. Выход из такого «полуанаэробного» – гипоксического – состояния связан с окислением в цикле трикарбоновых кислот недоокисленных аланина, лактата, пирувата, в результате чего может произойти резкое увеличение продукции CO_2 сверх того, которое можно было бы ожидать при окислении молекулы глюкозы в этот момент. Не исключено, что именно этим обусловлено резкое увеличение концентрации CO_2 в мышечной ткани сразу по окончании интенсивной физической нагрузки, как это наблюдал K. Sahlin et al. [34].

Обилие экспериментальных данных о гиперпродукции аланина при интенсивной мышечной работе дает основание с достаточным вниманием отнестись к приведенным аргументам по поводу того, что продукция пирувата, лактата и CO_2 далеко не полно отражает процесс развития ацидоза. Более того, значительный ацидоз может развиваться при минимальном образовании пирувата, лактата и CO_2 . Возможно, именно в связи с этим в ряде исследований наблюдается значительный дисбаланс между относительно небольшим увеличением концентрации лактата в мышечной ткани и значительной глубиной ацидоза – кислотного сдвига рН [23]. Подобные различия в соотношении рН, содержании лактата и пирувата в мышцах могут быть индикатором степени

использования анаэробных энергетических процессов и соотношения между анаэробными и аэробными энергетическими источниками.

Хотя бывают такие режимы работы, при которых выявляются довольно простые взаимоотношения между изменением концентрации лактата, креатинфосфата и отношением АТФ/АДФ. Так, R. Harris et al. показали, что при интенсивных истощающих нагрузках в мышце имеется линейная зависимость между отношением АТФ/АДФ и содержанием лактата: $\text{АТФ/АДФ} = 7,54 - 0,0196 (\text{лактат})$ [21]. При этом уровень креатинфосфата связан следующей зависимостью с содержанием лактата:

$$\text{КФ} = 34 e^{-0,06 [\text{лактат}]} + 51,6 e^{-0,015 [\text{лактат}]}$$

Так, R. Harris et al. и K. Sahlin et al. полагают, что это отношение существует независимо от типа интенсивности и длительности предыдущих нагрузок [21, 36]. При этом содержание креатинфосфата может поддерживаться на стационарном уровне, величина которого соответствует интенсивности гликолиза, его вкладу в энергопродукцию и потому может иметь достаточно жесткую связь с содержанием лактата и величиной рН. При отдыхе и восстановлении кровотока в мышце идет быстрый ресинтез креатинфосфата. Его содержание в мышце после истощающих (динамических) упражнений восстанавливается с 16 до 90 % исходной величины в покое в течение первых минут отдыха. Это означает, что 55 ммоль креатинфосфата на 1 кг сухой массы образуется из креатина и фосфата. Так как рК для креатинфосфата и Фн 4,5 и 6,8 равны соответственно, то можно рассчитать, что при внутриклеточном рН 6,4 около 22 ммоль H^+ на 1 кг массы образуется в первые минуты вследствие ресинтеза креатинфосфата. Наличие прямой взаимосвязи между величиной рН и состоянием креатинфосфатной и аденилатной систем легко понять, исходя из константы равновесия креатинкиназной реакции.

Таким образом, величина внутриклеточного рН является интегральным показателем состояния энергетического обмена в мышце как при нагрузке, так и в период восстановления. В свою очередь, снижение рН и накопление лактата существенно влияют на энергетический обмен мышечной ткани.

Рассмотрим, как влияет ацидоз на энергообеспечение при АТФазных нагрузках. По данным научных исследований Ф. Голлник, Л. Германсена, R. Maughan, лимитирующим фактором при мышечной нагрузке высокой интенсивности (более 60 % максимальной) является прежде всего снижение рН и накопление лактата [4, 26].

Еще в 1955 г. A. Hill обнаружил, что образование лактата при электростимуляции мышц прекращалось, если рН достигал 6,3. Позднее W. Danforth и M. Ui установили, что это обусловлено тем, что низкий рН ингибирует фосфофруктокиназу [16, 43]. При концентрациях АТФ 7 ммоль если рН уменьшается до 6,4, фосфофруктокиназа практически полностью инактивирована. Это как раз та величина рН, которая была определена K. Sahlin et al. в клетках скелетных мышц после истощающих упражнений [35–37]. Имеется доказательство, что как минимум одной из основных частей механизма торможения фосфофруктокиназы является появление аниона АТФ^{3-} (недиссоциированный по одному кислотному остатку молекулы АТФ), который может быть ингибитором фосфофруктокиназы [25].

Во время мышечного сокращения происходит активация гликогенфосфорилазы, которая образует гексозофосфаты. Последние накапливаются в мышце, если ингибирована фосфофруктокиназа. Величина pK_2 для гексозофосфата – 6,1, т. е. более низкая, чем pK_2 для H_2PO_4 ($\text{pK}_2 = 6,8$) в результате происходит дальнейшее снижение рН. Избыточное накопление фруктозо-6-фосфата частично снимает торможение фосфофруктокиназы низким рН, что способствует дальнейшей продукции лактата [42]. Было установлено, что переход гликогенфосфорилазы-В в гликогенфосфорилазу-А при стимуляции мышцы также тормозится низким рН, что может быть обусловлено торможением киназы фосфорилазы-В и аденилатциклазы [16, 27]. Торможение фосфофруктокиназы низким рН может в некоторой степени сниматься увеличением концентрации фосфата и АМФ [42]. В этой ситуации, когда содержание АТФ относительно высоко и снижен рН, увеличивается дезаминирование АМФ до инозинмонофосфата, так как оптимум рН у АМФ-дезаминазы находится в пределах 6,1–6,5 [39]. Дезаминирование АМФ предотвращает избыточное

накопление АМФ, благодаря чему снижается стимуляция гликолиза и уменьшается дальнейшее развитие ацидоза, временно освобождается ион аммония, который принимает на себя часть избытка H^+ .

Равновесие лактатдегидрогеназной реакции также может зависеть от уровня H^+ . Увеличение отношения лактат/пируват, наблюдаемое после нагрузки, объясняется ростом отношения NADH/NAD^+ и концентрации H^+ . На примере лактатдегидрогеназы ясно, почему рН-зависимость существует для всех реакций, идущих с участием NADH и NAD^+ . О влиянии рН на креатинкиназную реакцию уже упоминалось.

Влияние рН на функцию митохондрий исследовали K. Mitchelson, R. Tobin и др. [28, 41], которые показали, что окислительное фосфорилирование малочувствительно к внемитохондриальному рН в диапазоне 6,5–7,5. Ингибирование окислительного фосфорилирования возникало лишь при рН 6,0. Несоблюдение в этих экспериментах физиологического уровня pCO_2 затрудняет перенос полученных *in vitro* данных на ситуацию *in vivo*. Изменение pCO_2 и концентрации HCO_3^- может влиять на цикл трикарбоновых кислот, и, в частности, рост pCO_2 может тормозить изоцитратдегидрогеназную реакцию и снижать концентрацию α -кетоглутарата и величину рН внутри митохондрий [13]. При снижении рН мобилизуется Ca^{2+} , а увеличение концентрации свободного Ca^{2+} в матриксе приводит к активации α -кетоглутаратдегидрогеназы. Сопровождающееся ростом концентрации лактата снижение рН, по данным H. Senger, может приводить к набуханию митохондрий и разобщению окислительного фосфорилирования [38]. В свою очередь, набухание митохондрий способствует ускорению переноса восстановительных эквивалентов на цитохромном участке дыхательной цепи митохондрий [2]. В сердце и скелетных мышцах рост концентрации протона приводит к нарушению актомиозинового взаимодействия [18]. Как утверждает V. Portzehl et al., при снижении рН с 7,0 до 6,5 на 25 % падает максимальная АТФазная активность актомиозиновой системы [32]. Также показано, что при снижении рН происходит увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, который необходим для получения максимальной активности актомио-

зина. Интересные результаты представлены в работе Y. Nakamura и A. Schwartz, которые показали, что при pH 6,5 связывание Ca^{2+} белками саркоплазматического ретикулума возрастает [29].

Энергетический выход при гидролизе богатых энергией фосфатов определяется в значительной степени значением pH среды. Количество энергии, освобождающейся при гидролизе одной молекулы АТФ до АДФ и Фн зависит от концентрации АТФ, АДФ, Фн, свободного магния и H^+ . При снижении pH изменение свободной энергии реакции гидролиза пиродифосфатов, и АТФ в том числе, уменьшается. Напротив, в кислой среде изменение свободной энергии гидролиза креатинфосфата возрастает [9]. Несмотря на то что запас – депо креатинфосфата – уменьшается до того, как снижается pH, изменение свободной энергии гидролиза креатинфосфата при ацидозе может играть важную роль, поскольку креатинфосфат выполняет в клетке функцию переносчика богатого энергией фосфата между митохондриями и миофибриллами [7]. В связи с ключевой ролью креатинкиназы митохондрий в этом процессе следует отметить, что происходящее при деэнергизации накопление фосфата и протона по-разному влияет на активность

этого фермента. Прирост концентрации фосфата вызывает диссоциацию комплекса креатинкиназы митохондрий, ингибируя его активность [8], а увеличение концентрации протона активирует митохондриальную креатинкиназу, тем самым препятствуя ингибирующему действию фосфата [44].

Расчет, проведенный K. Sahlin et al., свидетельствует о том, что в покое величина свободной энергии при гидролизе одной молекулы АТФ снижается с 54 до 50 кДж после истощающих нагрузок [34]. Это значение было рассчитано по образцам, полученным через 4–6 с после окончания упражнений (время, требующееся для замораживания образцов); истинные значения могут быть еще ниже. Возможно, что в этой ситуации энергии, полученной при гидролизе одной молекулы АТФ, недостаточно для разрыва и образования новой связи между миозином и актином. В таких условиях мышечное сокращение может быть затруднено не в результате дефицита АТФ, а вследствие существенного снижения образования энергии в реакции гидролиза АТФ. Возможно, именно этим объясняется хорошо известное неполное использование АТФ, присутствующего в мышечной клетке, при ишемии и гипоксии [19].

Приведенный материал свидетельствует о том, что уменьшение pH в клетке может тормозить энергопродукцию и утилизацию АТФ, нарушать процесс электромеханического сопряжения и собственно работу контрактильного аппарата. Кроме того, нельзя не отметить, что одним из механизмов патологического воздействия ацидоза является активация перекисного окисления липидов, которое сопровождается образованием или освобождением из белковых компонентов ионов железа (двухвалентного), приводящих к запуску цепной реакции образования свободных радикалов. В целом это может обуславливать повреждение мембранных структур и нарушать работу многих полиферментных систем.

Изложенное позволяет предположить, что, выявив механизмы генерации H^+ и значимость окислительного фосфорилирования в его удалении, можно контролировать уровень развития ацидоза и процессы адаптации спортсменов к разным видам утомления (метаболического и не метаболического). Такой подход создаст предпосылки для конструирования новых педагогических технологий, необходимых для подготовки спортсменов высшей квалификации.

■ Литература

1. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. – М.: Медицина, 1975. – 225 с.
2. Брустовецкий Н. Н. Влияние тоничности среды на скорость дыхания и окислительное фосфорилирование в митохондриях печени активных и гибернирующих сусликов / Н. Н. Брустовецкий, З. Г. Амерханов, Е. В. Гришина, Е. И. Маевский // Биохимия. – 1990. – Т. 55, № 2. – С. 201–209.
3. Волков Н. И. Биохимия мышечной деятельности / Н. И. Волков, Э. Н. Несен, А. А. Осипенко, С. Н. Корсун. – К.: Олимп. лит., 2001. – 504 с.
4. Голлник Ф. Д. Биохимическая адаптация к упражнениям: анаэробный метаболизм / Ф. Д. Голлник, Л. Германсен // Наука и спорт. – Л.: Прогресс, 1982. – С. 24–59.
5. Дещеревский В. И. Математические модели мышечного сокращения / В. И. Дещеревский. – М.: Наука, 1977. – 160 с.
6. Дынник В. В. Иерархия регуляторных механизмов во внутриклеточном обмене // Метаболическая регуляция физиологического состояния. – Пушкино, 1984. – С. 15–18.
7. Сакс В. А. Изучение роли митохондриального изофермента креатинфосфокиназы (Е С2.7.3.2) в процессе переноса энергии в сердечных клетках / В. А. Сакс, В. Н. Люлина, Г. Б. Черноусова // Кардиология. – 1975. – № 3. – С. 103–111.
8. Четверикова Е. П. Креатинкиназная система мышцы (свойства, регуляция и взаимодействие с другими ферментными системами) / Е. П. Четверикова: дис. ... доктора биол. наук. – Пушкино, 1975. – 443 с.

■ References

1. Anokhin P. K. The essays on physiology of functional systems / P. K. Anokhin. – Moscow: Meditsina, 1975. – 225 p.
2. Brustovetsky N. N. Influence of tonicity of the environment on the speed of respiration and oxidative phosphorylation in liver mitochondria of active and hibernating gophers / N. N. Brustovetsky, Z. G. Amerkhanov, E. V. Grishina, E. I. Maievskiy // Biokhimiya. – 1990. – Vol. 55, N 2. – P. 201–209.
3. Volkov N. I. Biochemistry of muscular activity / N. I. Volkov, E. N. Nesen, A. A. Osipenko, S. N. Korsun. – Kiev: Olympic literature, 2001. – 504 p.
4. Gollnik P. D. Biochemical adaptations to exercise: anaerobic metabolism / P. D. Gollnik, L. Hermansen // Sci. and sport. – Leningrad: Progress, 1982. – P. 24–59.
5. Descherevskii V. I. Mathematical models of muscular contraction / V. I. Descherevskii. – Moscow: Nauka, 1977. – 160 p.
6. Dynnik V. V. Hierarchy of regulatory mechanisms in intracellular exchange // Metabolic regulation of physiological state. – Pushchino, 1984. – P. 15–18.
7. Saks V. A. Studying the role of mitochondrial isoenzyme of creatine phosphokinase (E C2.7.3.2) during the process of energy transfer in cardiac cells / V. A. Saks, V. N. Lulina, G. B. Chernousova // Kardiologia. – 1975. – N 3. – P. 103–111.
8. Chetverikova E. P. Creatine kinase system in the muscle (properties, regulation and interaction with other enzyme systems) / E. P. Chetverikova: dis. ... of Dr. of Biological Sciences. – Pushchino, 1975. – 443 p.

9. Шноль С. Э. Физико-химические факторы биологической эволюции / С. Э. Шноль. — М.: Наука, 1979. — 262 с.
10. Шольц К. Ф. Транспорт субстратов в митохондриях / К. Ф. Шольц // Успехи биологической химии. — 1994. — Т. 34. — С. 167–183.
11. Яковлев Н. Н. Биохимия движений. (Молекулярные основы мышечной деятельности) / Н. Н. Яковлев. — Л., 1983. — 189 с.
12. Aalkjaer C. PH and smooth muscle / C. Aalkjaer, H.L. Peng // *Acta Physiol. Scand.* — 1997. — N 161 (4). — P. 557–566.
13. Adler S. The role of pH, pCO₂ and bicarbonate in regulating rat diaphragm citrate content / S. Adler // *J. Clin. Invest.*, 1970. — N 49. — P. 1647–1655.
14. Belcastro A. N. Role of calcium-activated neutral protease (calpain) with diet and exercise / A. N. Belcastro, T. A. Albisser, B. Littlejohn // *Can. J. Appl. Physiol.*, 1996. — N 21, N 5. — P. 328–346.
15. Chaplain R. A. Indication for an Allosteric Effect of Adenosine Diphosphate in Actomyosin gels from Insect Fibrillar Flight Muscle / R. A. Chaplain // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1966. — Vol. 115. — P. 450–461.
16. Danforth W. H. Activation of glycolytic pathway in muscle / W.H. Danforth // *Control of Energy Metabolism* [Chance B., Estabrook R. W., eds.]. — New York: Academic Press, 1965. — P. 287–297.
17. Ferrari R. Metabolic adaptation during a sequence of no flow and low-flow ischemia / R. Ferrari, A. Cargnoni, P. Bernocchi, E. Pasini, S. Curello, C. Ceconi, T.J. Ruigrok // *Circulation.* — 1996. — Vol.15, N 94 (10). — P. 2587–2596.
18. Fuchs F. The interaction of cations with the calcium-binding site of troponin / F. Fuchs, Y. Reddy, F.N. Briggs // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1970. — Vol. 221, N 2. — P. 407–409.
19. Gercken G. Metabolite status of the heart in acute insufficiency due to 1-fluoro-2,4 dinitrobenzene / G. Gercken, V. Schlette. // *Experientia.* — 1978. — Vol. 24. — P. 17–19.
20. Gevers W. Generation of Protons by Metabolic Processes in Heart Cells / W. Gevers // *Mol. and Cell. Cardiol.* — 1977. — Vol. 9, N 11 — P. 869–873.
21. Harris R. C. Phosphagen and lactate contents of m. quadriceps femoris of man after exercise / R. C. Harris, K. Sahlin, E. Hultman // *J. Appl. Physiol.* — 1977. — Vol.43. — P. 852–857.
22. Hill A.V. The influence of the external medium on the internal pH of muscle / A. V. Hill // *Proc. R. Soc. Lond. Biol.* — 1955. — Vol. 144. — P. 1–22.
23. Iwanaga K. Is the intracellular pH threshold an anaerobic threshold from the view point of intracellular events?: a brief review / K. Iwanaga, M. Sakurai, T. Minami, Y. Kato, K. Sairyo, Y. Kikuchi // *Appl. Human Sci.* — 1996. — Vol. 15, N 2. — P. 59–65.
24. Lowenstein J. Acid and Basics. A guide to understanding Acid-Base Disorders / J. Lowenstein. — New York, Oxford: Oxford University Press, 1993. — 154 p.
25. Lowry O.H. Kinetic evidence for multiple binding sites on phosphofructokinase / O. H. Lowry, J. V. Passonneau // *J. Biol. Chem.* — 1966. — Vol. 241. — P. 2268–2279.
26. Maughan R. J. Diet composition and the performance of high-intensity exercise / R. J. Maughan, P. L. Greenhaff, J. B. Leiper, D. Ball, C. P. Lambert, M. J. Gleeson // *Sports Sci.* — 1997. — Vol. 15, N 3. — P. 265–275.
27. Mawarati S. Adenyl cyclase in normal and pathologic human muscle / S. Mawarati, A. Tagaki, L. P. Rowland // *Arch. Neurol.* — 1974. — Vol. 30. — P. 96–102.
28. Mitchelson K. R. Effect of pH and halothane on muscle and liver mitochondria / K. R. Mitchelson, F. J. R. Hird // *Am. J. Physiol.* — 1973. — Vol. 225. — P. 1393–1398.
29. Nakamura N. The influence of hydrogen ion concentration on Ca²⁺ binding and release by skeletal muscle Sarcoplasmic reticulum / N. Nakamura, A. Schwartz // *J. General Physiology* — 1972. — Vol. 59. — P. 22–32.
30. Pette D. — In : Regulation of metabolic processes in mitochondria; Eds. J.M. Tager et al. — Amsterdam: Elsevier, 1966. — P. 28–50.
31. Piiper J. Production of Lactic Acid in Heavy Exercise and Acid-Base Balance / J. Piiper // *Lactate. Physiologic, Methodologic and Pathologic Approach.* — Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1980. — P. 35–46.
9. Shnol S. E. Physical chemical factors of biological evolution / S. E. Shnol. — Moscow: Nauka, 1979. — 262 p.
10. Scholts K. F. Transport of substrates in mitochondria / K. F. Scholts // *Uspekhi biologicheskoi khimii.* — 1994. — Vol. 34. — P. 167–183.
11. Yakovlev N. N. Biochemistry of movement (Molecular basis of muscular activity) / N. N. Yakovlev. — Leningrad, 1983. — 189 p.
12. Aalkjaer C. PH and smooth muscle / C. Aalkjaer, H.L. Peng // *Acta Physiol. Scand.* — 1997. — N 161 (4). — P. 557–566.
13. Adler S. The role of pH, pCO₂ and bicarbonate in regulating rat diaphragm citrate content / S. Adler // *J. Clin. Invest.*, 1970. — N 49. — P. 1647–1655.
14. Belcastro A. N. Role of calcium-activated neutral protease (calpain) with diet and exercise / A. N. Belcastro, T. A. Albisser, B. Littlejohn // *Can. J. Appl. Physiol.*, 1996. — N 21, N 5. — P. 328–346.
15. Chaplain R. A. Indication for an Allosteric Effect of Adenosine Diphosphate in Actomyosin gels from Insect Fibrillar Flight Muscle / R. A. Chaplain // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1966. — Vol. 115. — P. 450–461.
16. Danforth W. H. Activation of glycolytic pathway in muscle / W.H. Danforth // *Control of Energy Metabolism* [Chance B., Estabrook R. W., eds.]. — New York: Academic Press, 1965. — P. 287–297.
17. Ferrari R. Metabolic adaptation during a sequence of no flow and low-flow ischemia / R. Ferrari, A. Cargnoni, P. Bernocchi, E. Pasini, S. Curello, C. Ceconi, T.J. Ruigrok // *Circulation.* — 1996. — Vol.15, N 94 (10). — P. 2587–2596.
18. Fuchs F. The interaction of cations with the calcium-binding site of troponin / F. Fuchs, Y. Reddy, F.N. Briggs // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1970. — Vol. 221, N 2. — P. 407–409.
19. Gercken G. Metabolite status of the heart in acute insufficiency due to 1-fluoro-2,4 dinitrobenzene / G. Gercken, V. Schlette. // *Experientia.* — 1978. — Vol. 24. — P. 17–19.
20. Gevers W. Generation of Protons by Metabolic Processes in Heart Cells / W. Gevers // *Mol. and Cell. Cardiol.* — 1977. — Vol. 9, N 11 — P. 869–873.
21. Harris R. C. Phosphagen and lactate contents of m. quadriceps femoris of man after exercise / R. C. Harris, K. Sahlin, E. Hultman // *J. Appl. Physiol.* — 1977. — Vol.43. — P. 852–857.
22. Hill A.V. The influence of the external medium on the internal pH of muscle / A. V. Hill // *Proc. R. Soc. Lond. Biol.* — 1955. — Vol. 144. — P. 1–22.
23. Iwanaga K. Is the intracellular pH threshold an anaerobic threshold from the view point of intracellular events?: a brief review / K. Iwanaga, M. Sakurai, T. Minami, Y. Kato, K. Sairyo, Y. Kikuchi // *Appl. Human Sci.* — 1996. — Vol. 15, N 2. — P. 59–65.
24. Lowenstein J. Acid and Basics. A guide to understanding Acid-Base Disorders / J. Lowenstein. — New York, Oxford: Oxford University Press, 1993. — 154 p.
25. Lowry O.H. Kinetic evidence for multiple binding sites on phosphofructokinase / O. H. Lowry, J. V. Passonneau // *J. Biol. Chem.* — 1966. — Vol. 241. — P. 2268–2279.
26. Maughan R. J. Diet composition and the performance of high-intensity exercise / R. J. Maughan, P. L. Greenhaff, J. B. Leiper, D. Ball, C. P. Lambert, M. J. Gleeson // *Sports Sci.* — 1997. — Vol. 15, N 3. — P. 265–275.
27. Mawarati S. Adenyl cyclase in normal and pathologic human muscle / S. Mawarati, A. Tagaki, L. P. Rowland // *Arch. Neurol.* — 1974. — Vol. 30. — P. 96–102.
28. Mitchelson K. R. Effect of pH and halothane on muscle and liver mitochondria / K. R. Mitchelson, F. J. R. Hird // *Am. J. Physiol.* — 1973. — Vol. 225. — P. 1393–1398.
29. Nakamura N. The influence of hydrogen ion concentration on Ca²⁺ binding and release by skeletal muscle Sarcoplasmic reticulum / N. Nakamura, A. Schwartz // *J. General Physiology* — 1972. — Vol. 59. — P. 22–32.
30. Pette D. — In : Regulation of metabolic processes in mitochondria; Eds. J.M. Tager et al. — Amsterdam: Elsevier, 1966. — P. 28–50.
31. Piiper J. Production of Lactic Acid in Heavy Exercise and Acid-Base Balance / J. Piiper // *Lactate. Physiologic, Methodologic and Pathologic Approach.* — Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1980. — P. 35–46.

32. Portzehl H. The activation by Ca^{2+} of the ATP-ase of extracted muscle fibrils with variation of ionic strength, pH and concentration of Mg-ATP / H. Portzehl, P. Zaoralek, J. Gaudin // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1969. – Vol. 189. – P. 440–448.
33. Sacktor B. Regulation of intermediary metabolism / B. Sacktor // *Adv. Insect. Physiol.* – 1970. – Vol. 7. – P. 267–347.
34. Sahlin K. Intracellular pH and Energy Metabolism in skeletal Muscle in Man / K. Sahlin // *Acta Physiolog. Scandinav.* – 1978 (Suppl.). – 455 p.
35. Sahlin K. Intracellular pH and bicarbonate concentration as determined in biopsy samples from the quadriceps muscle of man at rest / K. Sahlin, A. Alvestrand, J. Bergstroem, E. Hultman // *Clinic. Science Molec. Medicine* – 1977. – Vol. 53. – P. 459–466.
36. Sahlin K. Creatine Kinase Equilibrium and Lactate Content Compared with Muscle pH in Tissue Samples Obtained after Isometric Exercise / K. Sahlin, R. C. Harris, E. Hultman // *Biochem. J.* – 1975. – Vol. 152. – P. 173–180.
37. Sahlin K. Lactate content and pH in muscle samples obtained after dynamic exercise / K. Sahlin, R. S. Harris, R. Nyliind, E. Hultman // *Pfluegers Archiv.* – 1976. – Vol. 367. – P. 143–149.
38. Senger H. Changes of the oxidative phosphorylation in mitochondria of rat skeletal muscle following strenuous exercise / H. Senger // *Acta biol. Med. Germ.* – 1975. – Band 34. – S. 181–188.
39. Setlow B. Adenilate deaminase. II. Purification and some regulatory properties of the enzyme from calf brain / B. Setlow, J. M. Lowenstein // *J. Biol. Chem.* – 1967. – Vol. 242. – P. 607–615.
40. Smith G. L. A review of the actions and control of intracellular pH in vascular smooth muscle / G. L. Smith, C. Austin, C. Crichton, S. Wray // *Cardiovasc. Res.* – 1998. – Vol. 38, N 2. – P. 316–331.
41. Tobin R. B. pH effects on oxidative phosphorylation of rat liver mitochondria / R. B. Tobin, C. R. Macherer, M. A. Mehlman. // *Am. J. Physiol.* – 1972. – Vol. 6. – P. 83–88.
42. Trividi B. Effect of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase / B. Trividi, W. H. Danforth // *J. Biol. Chem.* – 1966. – Vol. 241. – P. 4110–4114.
43. Ui M. A role of phosphofructokinase in pH-dependent regulation of glycolysis / M. Ui // *Biochim. Biophys. Acta* – 1966. – Vol. 124. – P. 310–322.
44. Veksler V. Ischaemic metabolic factors-high inorganic phosphate and acidosis – modulate mitochondrial creatine kinase functional activity in skinned cardiac fibres / V. Veksler, R. Ventura-Clapier // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1994. – Vol. 26, N 3. – P. 335–339.
32. Portzehl H. The activation by Ca^{2+} of the ATP-ase of extracted muscle fibrils with variation of ionic strength, pH and concentration of Mg-ATP / H. Portzehl, P. Zaoralek, J. Gaudin // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1969. – Vol. 189. – P. 440–448.
33. Sacktor B. Regulation of intermediary metabolism / B. Sacktor // *Adv. Insect. Physiol.* – 1970. – Vol. 7. – P. 267–347.
34. Sahlin K. Intracellular pH and Energy Metabolism in skeletal Muscle in Man / K. Sahlin // *Acta Physiolog. Scandinav.* – 1978 (Suppl.). – 455 p.
35. Sahlin K. Intracellular pH and bicarbonate concentration as determined in biopsy samples from the quadriceps muscle of man at rest / K. Sahlin, A. Alvestrand, J. Bergstroem, E. Hultman // *Clinic. Science Molec. Medicine* – 1977. – Vol. 53. – P. 459–466.
36. Sahlin K. Creatine Kinase Equilibrium and Lactate Content Compared with Muscle pH in Tissue Samples Obtained after Isometric Exercise / K. Sahlin, R. C. Harris, E. Hultman // *Biochem. J.* – 1975. – Vol. 152. – P. 173–180.
37. Sahlin K. Lactate content and pH in muscle samples obtained after dynamic exercise / K. Sahlin, R. S. Harris, R. Nyliind, E. Hultman // *Pfluegers Archiv.* – 1976. – Vol. 367. – P. 143–149.
38. Senger H. Changes of the oxidative phosphorylation in mitochondria of rat skeletal muscle following strenuous exercise / H. Senger // *Acta biol. Med. Germ.* – 1975. – Band 34. – S. 181–188.
39. Setlow B. Adenilate deaminase. II. Purification and some regulatory properties of the enzyme from calf brain / B. Setlow, J. M. Lowenstein // *J. Biol. Chem.* – 1967. – Vol. 242. – P. 607–615.
40. Smith G. L. A review of the actions and control of intracellular pH in vascular smooth muscle / G. L. Smith, C. Austin, C. Crichton, S. Wray // *Cardiovasc. Res.* – 1998. – Vol. 38, N 2. – P. 316–331.
41. Tobin R. B. pH effects on oxidative phosphorylation of rat liver mitochondria / R. B. Tobin, C. R. Macherer, M. A. Mehlman. // *Am. J. Physiol.* – 1972. – Vol. 6. – P. 83–88.
42. Trividi B. Effect of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase / B. Trividi, W. H. Danforth // *J. Biol. Chem.* – 1966. – Vol. 241. – P. 4110–4114.
43. Ui M. A role of phosphofructokinase in pH-dependent regulation of glycolysis / M. Ui // *Biochim. Biophys. Acta* – 1966. – Vol. 124. – P. 310–322.
44. Veksler V. Ischaemic metabolic factors-high inorganic phosphate and acidosis – modulate mitochondrial creatine kinase functional activity in skinned cardiac fibres / V. Veksler, R. Ventura-Clapier // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1994. – Vol. 26, N 3. – P. 335–339.

¹Уральский государственный университет путей сообщения, Екатеринбург, Российская Федерация
²Уральский юридический институт МВД России, Екатеринбург, Российская Федерация
 Letchik45@bk.ru

Поступила 21.01.2016