

Тканевая гипоксия без гипоксемии при метаболическом синдроме: многоуровневая модель нарушения доставки и утилизации кислорода

Автор: Дмитрий Варзегов, научная группа BIONECTICA, Красноярск

Введение: клинический парадокс

Пациент с ожирением и метаболическим синдромом проходит обследование. Пульсоксиметрия показывает сатурацию 97%. Газовый состав артериальной крови — в пределах референсных значений: парциальное давление кислорода ($p\text{aO}_2$) около 90 мм рт. ст. С позиции классической респираторной физиологии гипоксия отсутствует.

Однако тот же пациент предъявляет жалобы на хроническую усталость, лабораторно выявляется повышенный уровень лактата в крови, а биопсия скелетной мышцы демонстрирует снижение плотности митохондрий и эктопическую липидную инфильтрацию мышечных волокон [1, 2]. Ткани демонстрируют метаболический профиль, характерный для кислородного голодания.

Данный клинический парадокс определяется как тканевая гипоксия без гипоксемии. Суть феномена: доставка кислорода к митохондриям нарушена не на этапе лёгочного газообмена или транспорта гемоглобином, а на одном или нескольких участках функционального кислородного каскада — пути от эритроцита до внутренней мембраны митохондрии.

Накопленные за последние два десятилетия данные позволяют выделить несколько уровней, на которых формируется это «кислородное голодание в изобилии». В настоящем обзоре мы последовательно рассматриваем пять таких уровней. Первые два механизма имеют высокую степень экспериментальной и клинической обоснованности; третий и четвёртый остаются дискуссионными гипотезами, требующими прямой экспериментальной верификации. Пятый уровень — патобиомеханический — представляет собой клинически значимый модифицирующий фактор, потенцирующий нарушения на всех остальных уровнях. Такое разделение позволяет не только систематизировать известные факты, но и очертить направления практического анализа состояния конкретного пациента.

Уровень 1. Снижение деформируемости эритроцитов: гликация мембранных белков и капиллярная гипоперфузия

Уровень доказательности — высокий.

Эритроцит не является пассивным контейнером для гемоглобина. Для прохождения через капилляр диаметром 5–7 мкм (при собственном диаметре 7–8 мкм) красная клетка должна претерпевать обратимую деформацию. Данная способность — деформируемость — обеспечивается белками мембранного цитоскелета, прежде всего спектрин-актиновой сетью, и текучестью липидного бислоя.

В основополагающей работе Brownlee [3] показано, что в условиях хронической гипергликемии глюкоза неферментативно связывается не только с гемоглобином (HbA1c), но и с аминными группами мембранных белков эритроцита. Образующиеся конечные продукты гликирования (advanced glycation end-products, AGE) формируют поперечные сшивки, увеличивающие жёсткость мембраны. Дополнительный вклад в ригидность вносит изменение липидного состава мембраны — повышение соотношения холестерин/фосфолипиды — и окислительное повреждение цитоскелетных белков, опосредованное накоплением метилглиоксаля, главного прекурсора AGE [4, 5].

Жёсткий эритроцит функционально неполноценен. Он застревает на входе в капилляр, создавая агрегацию эритроцитов по типу монетных столбиков (сладж-феномен), либо шунтируется через артерио-венозные анастомозы в обход капиллярного русла. Как следствие — капиллярная гипоперфузия: оксигенированная кровь течёт, но минует обменную поверхность. Наиболее страдают ткани с высокой плотностью узких капилляров: скелетные мышцы, миокард, печень [6].

Исследование Vaia и соавторов [7] подтверждает, что снижение деформируемости эритроцитов коррелирует со степенью инсулинорезистентности (НОМА-IR) и является независимым предиктором микроциркуляторных нарушений при ожирении.

Пульсоксиметр и стандартная гемоксиметрия при этом не регистрируют отклонений: они измеряют насыщение гемоглобина кислородом в циркулирующей крови, но не долю перфузируемых капилляров.

Важно отметить, что проблема не ограничивается механической обструкцией. Снижение деформируемости эритроцитов создаёт гемореологический порочный круг: ригидные клетки, с трудом проходя через микрососуды, генерируют патологически высокое напряжение сдвига на эндотелии. Это механически стимулирует выработку эндотелина-1 — одного из самых мощных эндогенных вазоконстрикторов [8]. Возникает сопряжение двух уровней: жёсткий эритроцит не только закупоривает капилляр, но и активно побуждает его к спазму.

Клиническим следствием данного феномена является «сладкая ишемия» — хорошо документированный факт худшей переносимости ишемии и бóльшего размера инфаркта миокарда у пациентов с диабетом. Их ткани страдают от хронической гипоксии уже в состоянии покоя, что исчерпывает компенсаторный резерв микроциркуляции, поэтому любое дополнительное снижение перфузии становится критическим [9].

Статус: механизм считается установленным. Связь «гипергликемия → накопление метилглиоксаля → гликация мембран → ригидность эритроцита → капиллярная гипоперфузия» многократно воспроизведена в эксперименте и подтверждена клиническими наблюдениями.

Уровень 2. Нарушение микроциркуляторной регуляции: симпатическая гиперактивация и capillary rarefaction

Уровень доказательности — высокий, с тканеспецифичными оговорками.

Вегетативная нервная система осуществляет динамический контроль просвета микрососудов, адаптируя локальный кровоток к метаболическим потребностям ткани. При ожирении и метаболическом синдроме развивается хроническая гиперактивация симпатической нервной системы. В обзоре Grassi и соавторов [10] патофизиологические механизмы этого феномена систематизированы следующим образом: гиперинсулинемия стимулирует симпатические центры гипоталамуса; гиперлептинемия активирует лептиновые рецепторы в дугообразном ядре и ядре солитарного тракта; висцеральное ожирение через механическую компрессию почечных артерий и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы поддерживает симпатический тонус.

Симпатическая гиперактивация при метаболическом синдроме не является однородной: в одних сосудистых бассейнах (почки, скелетные мышцы) наблюдается выраженная вазоконстрикция, тогда как в других (жировая ткань) симпатический ответ может быть ослаблен [10]. Формируется мозаичная картина гипоперфузии. Итогом становится функциональное «выключение» значительной части капиллярного русла из перфузии.

Хроническая гипоперфузия запускает структурную перестройку микроциркуляторного русла — capillary rarefaction (разрежение капиллярной сети). Это активный процесс, опосредованный подавлением VEGF-сигналинга, накоплением ангиостатина и эндотелина-1 [11]. Данные капилляроскопии подтверждают снижение плотности капилляров у пациентов с метаболическим синдромом [12].

Таким образом, проблема не исчерпывается вазоконстрикцией прекапиллярных сфинктеров: регуляторный дисбаланс охватывает терминальные артериолы и перициты, а при длительном течении приводит к необратимой структурной редукции обменной поверхности [13].

Статус: реальность симпатической гиперактивации и её вклад в микроциркуляторные нарушения хорошо документированы. Механизмы capillary rarefaction активно исследуются. Следует избегать упрощённых трактовок, сводящих явление исключительно к феномену вазоспазма.

Уровень 3. AGE-модификация внеклеточного матрикса: диффузионный барьер или опосредованная патология?

Уровень доказательности — гипотеза.

Однако не все капилляры, открытые для перфузии, эффективно участвуют в газообмене. Даже в перфузируемом сосуде кислород должен преодолеть структурный и биохимический барьер внеклеточного матрикса, состояние которого при метаболическом синдроме также патологически изменено. Возникает вопрос: может ли гликированный внеклеточный матрикс создавать дополнительное сопротивление диффузии кислорода?

Коллаген и эластин при хронической гипергликемии подвергаются неферментативной гликации с формированием необратимых AGE-сшивок. Semba и соавторы [14] продемонстрировали, что накопление AGE в коллагене кожи и сосудистой стенки служит независимым предиктором артериальной жёсткости и микроциркуляторных нарушений. Verzijl и соавторы [15] в эксперименте показали, что AGE-сшивки напрямую увеличивают жёсткость коллагеновой сети *in vitro*.

Логично предположить, что сшитый коллаген формирует более плотный и извилистый матрикс, способный замедлять диффузию газов за счёт увеличения коэффициента извилистости (*tortuosity*). Однако данное предположение сталкивается с серьёзным контраргументом.

Кислород — малая неполярная молекула. Коэффициент диффузии O₂ в концентрированных белковых растворах (20–30%) снижается на 30–50% по сравнению с водой, однако остаётся достаточно высоким для преодоления расстояний порядка нескольких микрон за миллисекунды. Большинство биофизических моделей не подтверждает способность коллагеновых сшивок самих по себе создавать значимый диффузионный барьер для O₂.

Более вероятен опосредованный механизм, реализующийся по двум направлениям. Первое направление — классическое: гликированные белки межклеточного пространства связываются с рецепторами RAGE на поверхности эндотелия, активируя провоспалительные каскады (NF-κB), усиливая окислительный стресс и нарушая эндотелий-зависимую вазодилатацию. AGE-сшитый матрикс удерживает гликированные белки плазмы, поддерживая хроническое воспаление [14, 16]. Hudson и Lippman [17] в своём обзоре детально охарактеризовали роль RAGE-сигналинга в персистенции воспалительного ответа.

Второе направление менее изучено. Гликированный матрикс обладает повышенной аффинностью к белкам плазмы, формируя плотную белковую «шубу» вокруг капилляра [18]. В таких локусах молекула O₂ вынуждена диффундировать через среду с микрозонами высокой концентрации белка, что может увеличивать локальную неоднородность диффузионного пути. Кроме того, AGE-модифицированный матрикс функционирует как ловушка для растворимых AGE-лигандов и HMGB1: эти молекулы связываются с матриксом, не достигая клеточных RAGE-рецепторов, что дезорганизует сигнальное поле и нарушает локальную регуляцию микроциркуляции [19].

Статус: факт накопления AGE-сшивок и их корреляция с сосудистой патологией доказаны. Гипотеза о прямом диффузионном барьере для O_2 остаётся спекулятивной и требует верификации путём прямого измерения pO_2 в тканях с различной степенью гликации матрикса (метод тушимости флуоресценции, Oxphor-сенсоры) [20]. Опосредованные механизмы — через RAGE-сигналинг и дезорганизацию сигнального поля матрикса — представляются более обоснованными.

Уровень 4. Митохондриальная дисфункция и феномен псевдогипоксии

Уровень доказательности — активно разрабатываемая концепция с высоким уровнем экспериментальной поддержки.

Четвёртый уровень локализован внутри клетки. Принципиальный тезис, обосновываемый в данном разделе, состоит в следующем: тканевая гипоксия при метаболическом синдроме — это не дефицит кислорода как такового, а дефицит макроэргических фосфатных связей (АТФ) в условиях нормального или даже избыточного pO_2 [20]. Хроническое воспаление и липотоксичность создают режим «метаболического торможения», когда митохондрия функционально отключается от дыхания, несмотря на доступность терминального акцептора электронов.

Данная формулировка требует разграничения с двумя несостоятельными, но распространёнными упрощениями.

Первое — концепция макромолекулярной скученности (macromolecular crowding), постулирующая, что цитозоль представляет собой не разбавленный раствор, а плотную взвесь белков и метаболитов, занимающую 30–40% объёма [21]. Можно предположить, что при метаболическом синдроме внутриклеточная среда «сгущается» дополнительно из-за лактат-ацидоза и накопления липидных метаболитов (ацил-СоА, церамиды), и это замедляет диффузию O_2 к митохондриям. Данная аналогия, однако, проблематична. Эффект макромолекулярной скученности значим для крупных молекул: он изменяет константы белок-белковых взаимодействий, ускоряет агрегацию, влияет на ферментативную кинетику [21]. Но для малых двухатомных газов (O_2 , CO_2) пространство между макромолекулами остаётся достаточным, чтобы не создавать значимого диффузионного сопротивления. «Загустевший цитозоль» как причина тканевой гипоксии — скорее метафора, нежели физический факт.

Второе упрощение — интерпретация повышенного лактата как однозначного маркера анаэробного метаболизма. При гиперинсулинемии до 30% гиперлактатемии может быть обусловлено ускорением аэробного гликолиза (эффект Варбурга), а не переключением на анаэробный путь. Это ограничивает ценность лактата как суррогатного маркера тканевой гипоксии в данной популяции пациентов.

Реальная картина внутриклеточных нарушений значительно сложнее и связана с прямым метаболическим повреждением митохондрий. Липидные метаболиты, накапливающиеся при ожирении и инсулинорезистентности, вызывают не физическое экранирование митохондрий от кислорода, а структурное и функциональное повреждение дыхательной цепи: церамиды и диацилглицеролы разобщают окислительное фосфорилирование и ингибируют комплексы I и III электрон-транспортной цепи [22]; ацил-CoA открывает митохондриальные поры переходной проницаемости (mPTP), снижая мембранный потенциал; подавление PGC-1 α — главного регулятора митохондриального биогенеза — ведёт к снижению плотности митохондрий, что подтверждается данными биопсии мышц [1, 23].

Ключевым молекулярным механизмом, объясняющим парадокс «гипоксии без гипоксемии», является феномен псевдогипоксии. Накопление сукцината при нарушении цикла Кребса стабилизирует фактор HIF-1 α в условиях нормоксии, создавая ситуацию активации гипоксического ответа без снижения pO_2 (Formentini et al. [24]). Таким образом, митохондрии «задыхаются» не от нехватки кислорода, а от поломки собственного дыхательного аппарата. Косвенные маркеры (лактат, снижение плотности митохондрий) регистрируют этот процесс, но интерпретация их как признаков классической тканевой гипоксии требует осторожности.

Статус: идея о вкладе макромолекулярной скученности в тканевую гипоксию является слабо обоснованным предположением. Гораздо более вероятным объяснением служит прямое метаболическое повреждение митохондрий в сочетании с феноменом псевдогипоксии. Концепция «метаболического торможения» митохондрий активно разрабатывается и находит всё больше экспериментальных подтверждений.

Уровень 5. Патобиомеханика тканей: постуральная компенсация, фасциальная фиксация и контрактуры

Уровень доказательности — клинически обоснованная концепция, требующая дальнейшей экспериментальной верификации в контексте тканевой гипоксии.

Преыдущие четыре уровня описывают гипоксию в логике «от молекулы к ткани». Однако существует и противоположный вектор влияния — «от макробиомеханики к микроциркуляции», который не может быть сведён ни к гемореологии, ни к вегетативной регуляции, ни к биохимии матрикса.

В работах Д.Е. Мохова и соавторов (СЗГМУ им. И.И. Мечникова) обосновывается концепция, согласно которой длительное статическое напряжение тканей, возникающее в результате компенсации постурального дисбаланса, приводит к формированию контрактур — стойкого, труднообратимого укорочения мышечно-фасциальных структур [25]. В отличие от острого мышечного спазма, который разрешается при снятии провоцирующего стимула, контрактура представляет собой состояние тканевой фиксации, поддерживаемое перестройкой соединительнотканного каркаса. Данный феномен детально описан в контексте остеопатической диагностики и мануальной терапии, где фасциальные структуры рассматриваются как единая тенсегрители-система, способная передавать и фиксировать механическое напряжение на значительном удалении от первичного источника дисбаланса [25].

Каким образом это значимо для тканевой гипоксии? Сокращённая, фиксированная в патологическом паттерне ткань создаёт зоны постоянно повышенного интерстициального давления. Данное давление механически экранирует часть капиллярного русла, потенцируя гипоперфузию независимо от состояния сосудистой стенки и реологических свойств крови. Иными словами, проблема локализована не в сосуде и не в крови — она локализована в механическом окружении сосуда. Экспериментальные исследования Schleip и соавторов [26] демонстрируют, что фасциальные структуры способны к активному сокращению за счёт наличия миофибробластов, а их хроническое напряжение поддерживается нейрогенными и гуморальными механизмами. Langevin и соавторы [27] показали, что снижение сдвиговой деформации тораколумбальной фасции коррелирует с хроническим болевым синдромом и локальной гипомобильностью тканей.

Важно подчеркнуть отличие этого механизма от описанных выше. Патобиомеханическая контрактура:

- не связана с гликацией мембран эритроцитов (Уровень 1);

- не вызвана симпатической гиперактивацией и не устраняется вегетативной коррекцией (Уровень 2);
- не опосредуется AGE-сшивками коллагена, хотя и может ими потенцироваться (Уровень 3);
- не является следствием митохондриальной дисфункции, хотя и усугубляет её исход (Уровень 4).

По сути, это самостоятельный, биомеханический уровень нарушения кислородного каскада. Он локализован вне сосуда и вне клетки — в тенсегрити-структуре ткани, поддерживающей геометрию микроциркуляторного русла.

Практическое значение данного уровня состоит в том, что он требует принципиально иного терапевтического подхода. Если проблема локализована на уровнях 1–4, мишенями являются гемореология, вегетативная регуляция, воспаление или метаболизм митохондрий. Если же значим вклад патобиомеханики, то без мануальной коррекции, остеопатических техник или иных методов, направленных на устранение постурального дисбаланса и декомпрессию тканей, фармакологическая терапия может оказаться неэффективной [25].

Статус: клинические наблюдения, связывающие постуральный дисбаланс и формирование контрактур с локальными микроциркуляторными нарушениями, накоплены в остеопатической и мануальной медицине. Однако прямые инструментальные исследования, количественно связывающие степень тканевой фиксации с локальным pO_2 (например, методом тушимости флуоресценции [20]), единичны. Данное направление требует систематической экспериментальной проработки.

Функциональный кислородный каскад и потенциал модели для практического анализа

Пять описанных механизмов интегрируются в единую модель функционального кислородного каскада — последовательности этапов, на каждом из которых парциальное давление кислорода ступенчато снижается. Первый этап локализован в просвете капилляра: снижение деформируемости эритроцитов ведёт к гипоперфузии. Второй этап охватывает сосудистую стенку: симпатическая вазоконстрикция и структурное разрежение

капиллярной сети редуцируют обменную поверхность. Третий этап разворачивается в интерстиции: AGE-модификация матрикса нарушает вазомоторику и дезорганизует сигнальное поле (роль прямого диффузионного барьера не доказана). Четвёртый этап локализован на отрезке «цитозоль — митохондрия»: прямое повреждение дыхательной цепи и феномен псевдогипоксии. Пятый этап — патобиомеханический: постуральная фиксация тканей создаёт зоны повышенного интерстициального давления, механически экранирующие капиллярное русло.

Принципиально, что эффекты на каждом уровне не суммируются аддитивно, а взаимодействуют мультипликативно: гипоперфузия на уровне капилляра усугубляет последствия митохондриальной дисфункции, хроническое воспаление (AGE-RAGE-сигналинг) потенцирует и сосудистые, и митохондриальные нарушения, а патобиомеханическая фиксация тканей способна поддерживать гипоперфузию даже при нормализации вегетативного тонуса и реологических параметров крови.

Практическая ценность модели состоит в том, что она предлагает инструмент дифференцированной оценки — своеобразную «систему координат» для анализа обстановки у конкретного пациента. Встречаясь с клинической картиной тканевой гипоксии при нормальной сатурации, врач может последовательно оценить вклад каждого уровня:

- Есть ли лабораторные признаки гликации мембран эритроцитов (HbA1c, маркеры окислительного стресса)? Работает ли микроциркуляция в режиме «сладкой ишемии»?
- Есть ли клинические или инструментальные признаки симпатической гиперактивации (вариабельность сердечного ритма, суточный профиль артериального давления)?
- Есть ли основания предполагать выраженное накопление AGE (длительность и степень гипергликемии, данные биопсии кожи)?
- Есть ли лабораторные маркеры митохондриальной дисфункции (лактат, соотношение лактат/пируват, снижение плотности митохондрий)?
- Имеется ли постуральный дисбаланс, пальпаторно определяемые контрактуры, асимметрия мышечного тонуса?

Ответы на эти вопросы не просто уточняют диагноз — они прямо определяют выбор терапевтической стратегии. При доминировании нарушений на уровнях 1 и 2 оправдано внимание к гемореологии и вегетативной регуляции. При значимом вкладе уровня 4 — метаболическая поддержка митохондрий и коррекция липотоксичности. При выявлении патобиомеханического компонента (уровень 5) в план должны быть включены методы

мануальной коррекции, остеопатического воздействия или ЛФК, направленные на устранение постурального дисбаланса и декомпрессию тканей. Назначение антиоксидантов и метаболических препаратов пациенту, у которого ведущей проблемой является фасциальная фиксация, может не дать ожидаемого клинического результата.

Модель также может быть экстраполирована на две клинически значимые области за пределами метаболического синдрома.

Во-первых, нейродегенеративные заболевания. При болезни Альцгеймера и сосудистой деменции регистрируются одновременно и микроциркуляторные нарушения (капиллярная гипоперфузия, соответствующие уровням 1 и 2), и митохондриальная дисфункция нейронов (уровень 4), причём на доклинических стадиях сатурация крови остаётся нормальной. Модель позволяет формализовать вклад каждого уровня в суммарный энергодефицит нейрона.

Во-вторых, постковидный синдром. Эндотелиопатия, вызванная персистенцией вирусных частиц и аутоантителами, нарушает регуляцию микроциркуляции (уровень 2); гликация мембран эритроцитов может усугубляться на фоне метаболических сдвигов (уровень 1); митохондриальная дисфункция — один из наиболее обсуждаемых механизмов персистирующей утомляемости у постковидных пациентов (уровень 4); AGE-модификация матрикса при системном воспалении может поддерживать порочный круг (уровень 3); наконец, длительная гиподинамия и вынужденное положение тела формируют патобиомеханические фиксации, потенцирующие гипоперфузию (уровень 5). Модель даёт структуру для дифференцированного анализа этих перекрывающихся процессов.

Открытые вопросы и методологические ограничения

Картина не является завершённой. Необходимо зафиксировать ключевые лакуны.

Первое: прямое измерение тканевого pO_2 in vivo у пациентов с метаболическим синдромом остаётся технически сложной задачей. Электрод Кларка травматичен и неизбежно повреждает капилляры в зоне измерения, особенно в тканях с микроразрывами фиброза и воспаления, что искажает реальную картину локального pO_2 . Метод тушимости фосфоресценции (Pd-порфириновые сенсоры) не внедрён в рутинную клиническую

практику [20]. Без прямых замеров термин «тканевая гипоксия» остаётся отчасти интерпретацией косвенных признаков.

Второе: лактат как маркер гипоксии требует дифференцированной оценки. Как отмечено выше, при гиперинсулинемии до 30% гиперлактатемии может быть обусловлено ускорением аэробного гликолиза, а не переключением на анаэробный метаболизм.

Третье: количественный вклад каждого уровня в итоговую тканевую гипоксию неизвестен. Интуитивно привлекательная гипотеза о мультипликативном синергизме механизмов не подкреплена количественными оценками.

Четвёртое: патобиомеханический уровень (уровень 5) на сегодняшний день наименее инструментально изучен в контексте тканевой гипоксии. Корреляция между степенью постуральной фиксации, локальным интерстициальным давлением и тканевым pO_2 не охарактеризована количественно. Исследования с применением Oxphor-сенсоров в тканях с документированными контрактурами и без них могли бы существенно прояснить реальный вклад этого механизма.

Пятое: терапевтические следствия неоднозначны. Разные уровни требуют принципиально разных вмешательств — от гемореологической терапии до мануальной коррекции, — и ошибка в определении ведущего уровня будет означать неэффективность лечения даже при правильном диагнозе.

Заключение

Из пяти рассмотренных механизмов два первых — гликация мембран эритроцитов и нарушение микроциркуляторной регуляции — являются доказанными факторами тканевой гипоксии при метаболическом синдроме. Третий механизм (AGE-сшивки коллагена как прямой диффузионный барьер) правдоподобен, но не подтверждён прямыми измерениями и, вероятнее, реализуется опосредованно — через RAGE-сигналинг и дезорганизацию сигнального поля матрикса. Четвёртый механизм (макромолекулярная скученность) в его упрощённом изложении является некорректной физической аналогией; реальная проблема лежит в прямом митохондриальном повреждении липидными метаболитами и в феномене псевдогипоксии. Пятый механизм

— патобиомеханическая фиксация тканей — представляет собой клинически значимый модифицирующий фактор, способный поддерживать гипоперфузию независимо от состояния сосудистой стенки и реологических свойств крови.

Признание границ доказанного не ослабляет аргументацию, а усиливает её. Именно честное картирование неизвестного задаёт направления для будущих экспериментов — от прямых измерений тканевого pO_2 до количественной оценки вклада патобиомеханики в микроциркуляторные нарушения.

Главный практический вывод обзора состоит в следующем: встречаясь с пациентом, у которого имеются клинические признаки тканевой гипоксии при нормальной сатурации, врач нуждается в инструменте анализа, позволяющем локализовать уровень ведущего дефекта. Предложенная многоуровневая модель предлагает именно такой инструмент — не давая окончательных ответов, но задавая систему координат для дифференцированной оценки обстановки. Гемореология, вегетативная регуляция, состояние матрикса, функция митохондрий и биомеханика тканей — каждый из этих уровней может быть ведущим у конкретного пациента, и каждый требует своего терапевтического подхода. Умение различить их — практический навык, в формировании которого данная модель может оказаться полезной.

Литература

1. Petersen K.F., Befroy D., Dufour S. et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance // *Science*. 2003. Vol. 300. P. 1140–1142. DOI: 10.1126/science.1082889.
2. Lowell B.B., Shulman G.I. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes // *Science*. 2005. Vol. 307. P. 384–387. DOI: 10.1126/science.1104343.
3. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. Vol. 414. P. 813–820. DOI: 10.1038/414813a.
4. Rabbani N., Thornalley P.J. Methylglyoxal, glyoxalase 1 and the dicarbonyl proteome // *Amino Acids*. 2012. Vol. 42. P. 1133–1142. DOI: 10.1007/s00726-010-0783-0.
5. Shin S., Ku Y.H., Ho J.X. et al. Progressive impairment of erythrocyte deformability as indicator of microangiopathy in type 2 diabetes mellitus // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2007. Vol. 36. P. 253–261.

6. McMillan D.E. The effect of diabetes on blood flow properties // *Diabetes*. 1983. Vol. 32 (Suppl. 2). P. 56–63. DOI: 10.2337/diab.32.2.S56.
7. Vaya A., Rivera L., de la Espriella R. et al. Erythrocyte deformability in morbid obesity // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2010. Vol. 44. P. 275–280. DOI: 10.3233/CH-2010-1275.
8. Martini J., Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M. Mechanotransduction and the homeostatic significance of maintaining blood viscosity in hypotension, hypertension and haemorrhage // *Journal of Internal Medicine*. 2006. Vol. 259. P. 364–372. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01624.x.
9. Levy B.I., Schiffrin E.L., Mourad J.J. et al. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus // *Circulation*. 2008. Vol. 118. P. 968–976. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.763730.
10. Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F. et al. Sympathetic activation in cardiovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications // *Journal of Hypertension*. 2010. Vol. 28 (Suppl. 1). P. S3–S8. DOI: 10.1097/01.hjh.0000388494.82301.1d.
11. Frisbee J.C. Obesity, insulin resistance, and microvascular adaptation // *Microcirculation*. 2017. Vol. 24. e12342. DOI: 10.1111/micc.12342.
12. Debbabi H., Uzan L., Mourad J.J. et al. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients // *American Journal of Hypertension*. 2006. Vol. 19. P. 477–483. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.10.021.
13. Goligorsky M.S. Microvascular rarefaction: the decline and fall of blood vessels // *Organogenesis*. 2010. Vol. 6. P. 1–10. DOI: 10.4161/org.6.1.10427.
14. Semba R.D., Najjar S.S., Sun K. et al. Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women // *Journals of Gerontology, Series A*. 2010. Vol. 65. P. 963–975. DOI: 10.1093/gerona/gdq082.
15. Verzijl N., DeGroot J., Ben Z.C. et al. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage // *Arthritis & Rheumatism*. 2002. Vol. 46. P. 114–123. DOI: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<114::AID-ART10025>3.0.CO;2-P.
16. Bierhaus A., Humpert P.M., Morcos M. et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products // *Journal of Molecular Medicine*. 2005. Vol. 83. P. 876–886. DOI: 10.1007/s00109-005-0688-7.
17. Hudson B.I., Lippman M.E. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease // *Annual Review of Medicine*. 2018. Vol. 69. P. 349–364. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-085215.
18. Brownlee M., Vlassara H., Cerami A. Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein // *Diabetes*. 1985. Vol. 34. P. 938–941. DOI: 10.2337/diab.34.9.938.

19. Sims G.P., Rowe D.C., Rietdijk S.T. et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer // *Annual Review of Immunology*. 2010. Vol. 28. P. 367–388. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132603.
20. Wilson D.F., Vinogradov S.A., Grosul P. et al. Oxygen pressures in the interstitial space and their measurement by phosphorescence quenching // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2011. Vol. 701. P. 287–293. DOI: 10.1007/978-1-4419-7756-4_39.
21. Ellis R.J. Macromolecular crowding: obvious but underappreciated // *Trends in Biochemical Sciences*. 2001. Vol. 26. P. 597–604. DOI: 10.1016/S0968-0004(01)01938-7.
22. Summers S.A. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity // *Progress in Lipid Research*. 2006. Vol. 45. P. 42–72. DOI: 10.1016/j.plipres.2005.11.002.
23. Mootha V.K., Lindgren C.M., Eriksson K.F. et al. PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes // *Nature Genetics*. 2003. Vol. 34. P. 267–273. DOI: 10.1038/ng1180.
24. Formentini L., Sánchez-Aragó M., Sánchez-Cenizo L., Cuezva J.M. Mitochondrial complex I and succinate dehydrogenase in the control of HIF-1 α // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012. Vol. 1817. P. 1447–1453. DOI: 10.1016/j.bbabi.2012.02.022.
25. Мохов Д.Е., Трегубова Е.С., Белаш В.О. Остеопатия: постуральные и миофасциальные нарушения. Учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. 144 с.
26. Schleip R., Findley T.W., Chaitow L., Huijing P.A. (eds). *Fascia: The tensional network of the human body*. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, 2012. 535 p.
27. Langevin H.M., Fox J.R., Koptiuch C. et al. Reduced thoracolumbar fascia shear strain in human chronic low back pain // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011. Vol. 12. P. 203. DOI: 10.1186/1471-2474-12-203.

Сведения об авторе:

Дмитрий Варзегов — руководитель исследовательской группы BIONECTICA (Красноярск).
Область научных интересов: митохондриальная биохимия, механизмы окислительного стресса, молекулярные основы метаболических заболеваний.