



ГИПОКСИЯ В АСПЕКТЕ ФИЗИОЛОГИИ

Мустакимова Фатима Алифгатовна

Ассистент кафедры фармакологии и физиологии.

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт. г. Ташкент.

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.10109964>

ARTICLE INFO

Received: 03rd November 2023

Accepted: 10th November 2023

Online: 11th November 2023

KEY WORDS

Мозг, кислород, функции, аспекты, ткани.

ABSTRACT

В нашей работе отражены аспекты гипоксии на уровне изучения функциональных сдвигов на основе литературных источников.

Гипоксия — это состояние, при котором организм испытывает нехватку кислорода. Его могут вызывать внешние факторы: недостаток движения или закрытые окна в квартире. Но в некоторых случаях гипоксия говорит о серьёзных патологиях и требует тщательного обследования и лечения.

Гипоксия — это состояние, при котором к тканям и органам не поступает количество кислорода, достаточное для того, чтобы они могли поддерживать нормальную жизнедеятельность.

Если насыщение кислородом сильно нарушено, в тканях начинаются необратимые разрушительные процессы, а органы постепенно утрачивают свои функции.

Как отмечают авторы литературных источников, что при недостаточном обеспечении кислородом развивается гипоксия тканей организма. Гипоксия в выраженной степени лежит в основе многих патологических процессов в организме. Кроме того, —гипоксический риск очень высок в ряде профессий, экстремальных состояниях в спорте и в клинической практике. Из всех функциональных систем организма к действию гипоксии наиболее чувствительны центральная нервная система, системы дыхания и кровообращения. Исследования механизмов гипоксии проводились уже в конце 19 века.

Изучение гипоксии связано с именами И.М.Сеченова, П.М.Альбицкого, Л.А.Орбели, Н.Н.Сиротинина, Н.А.Агаджаняна и других ученых. Именно наши ученые явились родоначальниками таких направлений, как проблемы гипоксии в реаниматологии и при критических состояниях, адаптация к гипоксии.

Анализ литературных источников показал, что в конце 20 века начались исследования в области изучения механизмов гипоксии и адаптации к ней, проводившихся на молекулярном уровне. Основным фактором, обуславливающим интерес к изучению метаболических изменений в ткани мозга при гипоксических воздействиях является высокая чувствительность центральной нервной системы к



недостатку кислорода. Из всех систем организма именно ЦНС является наиболее узким звеном, которое определяет предел устойчивости всего организма в гипоксических условиях. В зависимости от интенсивности и продолжительности гипоксии метаболизм нервной системы становится дестабилизированным, что может приводить к патологическим изменениям или к гибели нейронов. В ЦНС наиболее чувствительными к гипоксии являются структуры с интенсивным кровоснабжением. При полной ишемии в коре головного мозга, гиппокампе и в мозжечке уже через 2-3 минуты возникают очаги некроза, а в продолговатом мозге даже через 10-15 минут погибают лишь единичные клетки. Вместе с тем показано, что у людей, умерших от гипоксической комы, и лабораторных животных при гипобарической оксигенации (25мм.рт.ст. 15 минут) очаги некроза в головном мозге не обнаружены в отличие от случаев клинической или экспериментальной ишемии мозга. 17 Гипоксия, возникающая в результате недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе, или при различных патологиях, таких как ишемия, асфиксия, апноэ (временная остановка дыхания) во время сна, церебро-васкулярные расстройства, инфаркт, некоторые нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания, достигнув определенной степени, неизбежно вызывает структурные и функциональные нарушения в различных отделах мозга, и может приводить у человека и животных к выраженным изменениям поведения, затрагивая, прежде всего, процессы, опосредующие обучение и память.

Сто лет тому назад, на рубеже XIX и XX веков, в работах И.М. Сеченова и И.П. Павлова был заложен новый, диалектический по своему характеру, подход к изучению живого организма. Суть этого подхода состоит в осознании нераздельности и единства системы, состоящей из организма и окружающей его среды. И.П. Павлов (Павлов, 1952) отмечал, что «животный организм как система существует среди окружающей природы только благодаря непрерывному уравниванию этой системы с внешней средой, т. е. благодаря определенным реакциям живой системы на падающие на нее извне раздражения, что у более высших животных осуществляется при помощи нервной системы в виде рефлексов». В 1935 году Бауэр сформулировал принцип устойчивого неравновесия биосистем со средой (цит. по: Самойлов, 1999). Соотнесение принципов Павлова и Бауэра приводит к представлению о живой системе, как о системе, способной активно поддерживать неравновесность своего состояния относительно среды и уравнивать внешние воздействия, чреватые нарушением постоянства этого неравновесного состояния. Развивая учение И.П. Павлова, П.К. Анохин (Анохин, 1968) отмечал, что, хотя у высших организмов действие внешних факторов и опосредовано, как правило, нервной системой и рефлекторной деятельностью, но конечным этапом формирования сигнальной связи является, так же как и у низших, протоплазма клеток. Эволюция изменила лишь «средство доставки» информации, но ее конечная обработка осуществляется на одних и тех же путях и даже, видимо, одним и тем же молекулярным способом. Таким образом, происходит предсказанный Павловым еще в конце XIX века переход от «органный» физиологии к «физиологии живой молекулы» (Павлов, 1952). Острая тяжелая гипобарическая гипоксия является мощным стрессовым воздействием, которое индуцирует изменения функционального состояния нейронов мозга и целый ряд молекулярно-клеточных нарушений. Среди этих нарушений, прежде всего, следует



отметить вовлечение в них процессов сигнальной трансдукции, основными звеньями которой являются восприятие сигналов и их передача в нервных сетях.

Зарубежными и отечественными авторами установлено, что в соответствии с современными представлениями, центральная роль в этих процессах принадлежит внутриклеточным регуляторным системам (ВРС), опосредующим гормональные, нейромедиаторные и иные воздействия и управляющим метаболизмом, пролиферацией, ростом, дифференцировкой и гибелью клеток. К ключевым ВРС относятся кальциевая, фосфоинозитидная, циклоаденозин- и циклогуанозинмонофосфатные системы. При этом каждая ВРС работает в тесной взаимной связи и взаимной регуляции с остальными. ВРС являются сложноорганизованными системами и могут включать не только вторичные посредники с их предшественниками, но также специфические протеинкиназы, Ca^{2+} -связывающие белки, протеазы, нуклеазы, ферменты синтеза и распада компонентов внутриклеточной регуляторной системы, ионные каналы, внутриклеточные буферные системы и другие компоненты. Экстраклеточные лиганды, называемые первичными посредниками, или мессенджерами, взаимодействуют с клеточными рецепторами – молекулами белковой природы, которые инициируют образование химических соединений, запускающих внутриклеточные процессы сигнальной трансдукции. Такие промежуточные соединения несут в себе информацию о первичном регуляторном сигнале и являются вторичными его переносчиками, поэтому они получили название вторичных посредников, или мессенджеров (second messenger). Вторичные мессенджеры — это компоненты системы передачи сигнала в клетке, малые сигнальные молекулы; они быстро образуются и далее активируют эффекторные белки, которые опосредуют ответ клетки. К наиболее распространенным вторичным посредникам относятся цАМФ и цГМФ, ионы кальция, инозиттрифосфат, оксид азота и др. Концентрация вторичных посредников в цитозоле может быть повышена различными путями: активацией ферментов, которые их синтезируют, как, например, в случае активации циклаз, образующих циклические формы нуклеотидов (цАМФ, цГМФ), либо путем открытия ионных каналов, позволяющих потоку ионов, в частности, кальция войти в клетку. Эти малые молекулы могут далее связывать и активировать эффекторные молекулы — протеинкиназы, протеазы и другие белки.

Дальнейший анализ литературных данных показал, что одним из важнейших механизмов повреждения клеток мозга при гипоксическом воздействии и последующей реоксигенации является окислительный стресс, обусловленный продукцией активных форм кислорода (АФК) и других свободных радикалов, а также нарушением внутриклеточного окислительно-восстановительного состояния. Термин «активные формы кислорода», соответствующий используемому в англоязычной литературе термину «reactive oxygen species» (ROS), объединяет в себе кислородные свободные радикалы и высокореактивные кислород-содержащие молекулы. АФК играют важную роль во множестве физиологических и патологических процессов: в механизмах сигнальной трансдукции, в окислительном повреждении органов, тканей, клеток и биомолекул, в потенцировании действия ксенобиотиков, в реакциях на гипоксию/реоксигенацию, в реализации фагоцитарных и лимфоцитарных функций, в



регуляции тонуса сосудов, в реакциях на бактериальные и вирусные инфекции, в росте и дифференциации клеток, регуляции клеточной пролиферации, при канцерогенезе, при старении, стимулируют синтез ДНК в клетках и защищают их от цитотоксичности и т.д. Уже в первые часы после гипоксического воздействия окислительный стресс вызывает высвобождение из митохондрий в цитозоль цитохрома C, который способствует запуску процессов гибели клеток по типу апоптоза. Митохондрии являются главным источником свободных радикалов и ключевыми органеллами в запуске апоптоза. В центральной нервной системе ряд ферментов, включающих митохондриальные оксидазы, ксантиноксидазу, миелопероксидазы, цитохром P450 цитоплазмы и моноаминоксидазу, циклооксигеназы, липооксигеназы, NO-синтазу, и НАДФН оксидазу плазматической мембраны, утилизируют молекулярный кислород, продуцируя свободные радикалы в нормальных физиологических условиях. Образовавшиеся таким образом свободные радикалы и активные формы кислорода способны активировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), являющиеся одним из механизмов, ответственных за модификацию состава и физико-химических свойств мембран, с которыми связаны практически все процессы, протекающие в структурах центральной нервной системы, определяющие её чувствительность к внешним и внутренним повреждающим факторам. В условиях существенного сдвига окислительно-восстановительного баланса в сторону восстановления, накопления НАДН и ацидоза, характерных для гипоксического состояния, O₂.- взаимодействует в протонном с образованием HO₂. – ещё одного кислородного свободного радикала, существенно более реактивного по сравнению с O₂.- и способного инициировать перекисное окисление липидов (ПОЛ). Происходящее в ходе гипоксии накопление ненасыщенных жирных кислот, создаёт субстрат для развития цепных реакций ПОЛ. Другим важным фактором усиления ПОЛ является повышение симпатoadреналовых влияний: с одной стороны АФК образуются в процессе биосинтеза и хиноидного распада катехоламинов, с другой – большие количества этих соединений могут вызывать перегрузку цепи переноса электронов и, следовательно, усиление генерации АФК. Кроме того, катехоламины повышают активность липаз, способствуя накоплению жирных кислот и, тем самым, повышая интенсивность ПОЛ. В условиях полной восстановленности дыхательной цепи, вызванной гипоксией, кислород приобретает повышенную способность взаимодействовать с убихинолами, поэтому восстановление кислородного снабжения после тяжёлой гипоксии не только не восстанавливает нормальное состояние, но вызывает ещё большее усиление продукции O₂.- (Болдырев, 1998). При гипоксии отмечаются повышение активности НАДН-оксидазы, усиление расщепления АТФ с образованием ксантина и трансформация ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу. Эти процессы создают предпосылки для мощного повышения образования АФК с началом реоксигенации. Гиперпродукция свободных радикалов приводит к развитию цепных реакций перекисного окисления мембранных липидов, окислению белков и углеводов, повреждению нуклеиновых кислот.

Изучая литературные источники нами обнаружено также, что чрезвычайно актуальной является проблема взаимодействия неспецифической стресс-реакции и специфических механизмов антигипоксической защиты в интегративном ответе



организма на гипоксию. Не вызывает сомнений тот факт, что стресс-реакция является обязательным компонентом ответа организма на экстремальные воздействия вообще и на гипоксию в частности. Однако, мнения относительно ее роли в обеспечении гипоксической устойчивости организма человека и животных расходятся. В ряде исследований указывается на то, что стресс-реакция способствует повышению гипоксической устойчивости, другие авторы, напротив, указывают на отрицательную роль стресс-реакции при острой гипоксии. Вполне вероятно, что значение стресс-реакции в интегративном ответе организма на острую гипоксию может изменяться в динамике гипоксического воздействия по мере усиления стрессогенного эффекта гипоксии на фоне уменьшения резервных возможностей организма. Однако динамический аспект стресс-реакции при гипоксии остается малоизученным.

Таким образом, подводя итог литературного анализа можно отметить, что изучение гипоксии имеет свою актуальность в физиологическом аспекте.

References:

1. Береговкин А.В. Дыхание и газообмен при острой гипоксической пробе / *Авиационная и космическая медицина* / А.В. Береговкин, П.В. Буянов, В.Б. Малкин. - М.: Воениздат, 1963. - С. 72-75.
2. Березовский В.А. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / В.А. Березовский. - Киев: Наукова думка, 1978. - 216 с.
3. Бериташвили И.С. Гагрские беседы / И. С. Бериташвили. - Тбилиси: АН Грузинской ССР, 1949. - 315 с.
4. Болдырева Г.Н. Роль регуляторных структур мозга в формировании ЭЭГ человека / Г.Н. Болдырева, Е.В. Шарова, И.С. Добронравова // *Физиология человека*. -2000. -Т.26. -№ 5. -С. 19-27.
5. Самойлов М.О. Реакции нейронов мозга на гипоксию / М.О. Самойлов. -Л.: Наука, 1985. - 190 с.
6. Пылова С.И. Аденилатциклазная система ткани головного мозга при клинической смерти и в постреанимационном периоде. // *Нейрохимия*. -1988.- Т. 7, № 1. -С. 39-46.
7. Рыбникова Е.А., Хожай Л.И., Тюлькова Е.И., Глущенко Т.С., Ситник Н.А., Отеллин В.А., Самойлов М.О. Влияние гипобарической гипоксии на экспрессию белков ранних генов и структурные изменения нейронов мозга: корректирующий эффект прекодиционирования// *Морфология*. – 2004. Т. 125(2). С. 10-15.
8. Самойлов М.О. Реакции нейронов мозга на гипоксию. Л.: Наука, -1985. -190 с.
9. Тюлькова Е.И., Павлинова Л.И. Метаболизм полифосфоинозитидов мозга при его ишемии// *Нейрохимия*. – 1985. – т. 4(3). – с.306-309.
10. Тюлькова Е.И. Семенов Д.Г., Самойлов М.О. Участие кальциевой и фосфоинозитидной систем внутриклеточной регуляции в адаптации нейронов срезов мозга к гипоксии *in vitro*. // *Бюлл. экспер. биологии и медицины*. -1998. -Т. 125.- С. 259-263



12. Anderson A. Cytochrome oxidase is decreased in piglet hippocampus following hypoxia-ischemia / A. Anderson, M. Oviedo, L.M. Adcock, Y. Yamashita, P.T. Louis, J. Goddard-Finegold // *Metab. Brain Dis.* -1997. -V.12. -№1. -P.61-68.
13. Arnold S. The intramitochondrial ATP/ADP-ratio controls cytochrome c oxidase activity allosterically / S. Arnold , B. Kadenbach // *FEBS Lett.* - 1999. -V.443. - №2. - P.105-108.
14. Ara J. Hypoxic-preconditioning induces neuroprotection against hypoxia-ischemia in newborn piglet brain / J. Ara, S. Fekete, M. Frank, J.A. Golden, D. Pleasure, I. Valencia // *Neurobiol Dis.* -2011. -V.43. -№2. -P.473-485.
15. Bailey D.M. Surviving Without Oxygen: How Low Can the Human Brain Go /D.M. Bailey, C.K. Willie, R.L. Hoiland, A.R. Bain, D.B. MacLeod, D.K. Santoro, D.K. DeMasi, A. Andrijanic, T. Mijacika, O.F. Barak, Z. Dujic, P.N. Ainslie // *High Alt. Med. Biol.* -2017. -V.18. -№1. -P.73-79.
16. Barcroft J. The respiratory function of the blood. Pt. 1: Lessons from high altitudes / J. Barcroft. - Cambridge: Cambridge Univ. press, 1925. - 207 p.
17. Woolley C.S., Gould E., Sakai R.R., Spencer R.L., McEwen B.S. Effects of aldosterone or RU28362 treatment on adrenalectomy-induced cell death in the dentate gyrus of the adult rat // *Brain Res.* - 1991. - V. 554. № 1-2. - P. 312-315.
18. Wyatt JS, Edwards AD, Azzopardi D, Reynolds EO. Magnetic resonance and near infrared spectroscopy for investigation of perinatal hypoxic-ischaemic brain injury.// *Arch Dis Child.* - 1989. - V. 64. - P.953-63.
19. Yassin M, Scholfield CN. NMDA antagonists increase recovery of evoked potentials from slices of rat olfactory cortex after anoxia. // *Br J Pharmacol.* - 1994. - V. 111(4). - P.1221-7.
20. Ye K, Ahn JY. Nuclear phosphoinositide signaling.// *Front Biosci* - 2008. - V. 13. - P. 540–548.
21. York JD. Regulation of nuclear processes by inositol polyphosphates. // *Biochim Biophys Acta* - 2006. - V. 1761. - P. 552–559.