

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПОКСИЙ. КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОКСИЙ И ПУСКОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ

Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н.

*Саратовский Государственный Медицинский Университет, Саратов*

**В статье представлены обзор данных литературы отечественных авторов, относительно современных представлений о классификациях гипоксий и механизмах их развития. Помимо общеизвестных видов гипоксий экзогенного и эндогенного происхождения авторы указывают на возможность развития гипероксигемической и гипербарической гипоксий, обусловленных повреждением системы тканевого дыхания под влиянием избыточной концентрации активных форм кислорода. Анализ молекулярно-клеточных механизмов гипоксий позволил сделать авторам заключение о том, что независимо от характера инициирующего фактора развития циркуляторной, гемической, гипоксической гипоксии, терминальным звеном этих процессов является формирование тканевой гипоксии.**

Гипоксия - типовой патологический процесс, осложняющий течение различных заболеваний.

Как известно, гипоксия определяет тяжесть течения ишемического поражения сердца, головного мозга, формирование полиорганной недостаточности при ДВС – синдроме [13,20], шоковых [14] и коллаптоидных состояний [4,18,36], является неизменным спутником заболеваний инфекционной и неинфекционной природы [38], а также стрессовых ситуаций [3,8, 10,40].

Тяжесть течения многих заболеваний и их исход в конечном итоге определяется особенностями вторичных неспецифических метаболических расстройств, степенью дестабилизации клеточных мембран, а также возможностями реактивации структурных и ферментных белков в условиях гипоксии.

Вышеизложенное указывает на необходимость дальнейшей детализации механизмов развития гипоксии на молекулярно-клеточном, органном, системном уровнях, а также патогенетического обоснования новых принципов медикаментозной коррекции метаболических и функциональных сдвигов при указанном типовом патологическом процессе.

В соответствии с общепринятыми классическими описаниями происхождения и классификации гипоксических состояний различают гипоксии экзогенного и эндогенного характера [35].

Гипоксии экзогенного характера могут возникать как следствие уменьшения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе при нормальном общем барометрическом давлении (нормобарическая гипоксия) и при общем снижении барометрического давления (гипобариче-

ская гипоксия) [12]. Патогенетической основой развития гипоксии экзогенного типа является артериальная гипоксемия, а в ряде случаев и гипокания, развивающаяся в результате компенсаторной гипервентиляции легких, приводящая к нарушениям кислотно-основного состояния и развитию газового алкалоза.

Для оценки закономерностей развития метаболических сдвигов при различных формах патологии более важны представления о современных принципах классификации гипоксий эндогенного типа по этиологическому фактору. В соответствии с этим различают дыхательную гипоксию, сердечно-сосудистую (циркуляторную гипоксию), гемическую или кровяную гипоксию и тканевую гипоксию [17,25,26].

Циркуляторная гипоксия может носить системный характер и развиваться при недостаточности сердечно-сосудистой системы, при ДВС – синдроме, при шоке различного генеза (кардиогенном, вазогенном, гиповолемическом), коллаптоидных состояниях [11,23,27].

Локальная циркуляторная гипоксия возникает при различных местных нарушениях периферического кровообращения: тромбозе, эмболии сосудов, в зоне ишемии, воспаления, стаза и др. формах патологии [23,39].

Дыхательная (респираторная) гипоксия носит системный характер, связана с недостаточностью газообмена в легких при обструктивных, рестриктивных формах дыхательной недостаточности, а также при внелегочных формах патологии, обусловленных нарушением нервной и гуморальной регуляции дыхания, патологией грудной клетки и дыхательной мускулатуры [24].

Ограничение, затруднение внешнего дыхания при гипоксической гипоксии приводят в ряде случаев к развитию гипоксемии и гиперкапнии, т.е. формирование газового ацидоза, а затем и метаболического [24,39].

В основе гемической гипоксии лежит уменьшение кислородной емкости крови в связи со снижением содержания гемоглобина в крови или его качественными сдвигами, например, при образовании карбоксигемоглобина, метгемоглобина и других врожденных или приобретенных аномалиях этого кислород-транспортующего белка [23,25,26,39].

К настоящему моменту детально описаны механизмы развития следующего варианта патологии дыхания – тканевой гипоксии [35,39]. Последняя возникает в связи с нарушением экстракции кислорода тканями из притекающей крови и неспособностью клеток утилизировать кислород.

Однако пусковые механизмы развития тканевой гипоксии чрезвычайно разнообразны и могут быть связаны со следующими патогенетическими факторами:

1) ингибированием ферментов в процессе специфического и аллостерического связывания его активных центров, конкурентного торможения псевдосубстратами.

2) недостаточностью синтеза ферментов тканевого дыхания при дефиците специфических компонентов, изменениях физико-химических параметров внутренней среды, дефиците макроэргов при гипоксических состояниях любого генеза, поскольку все этапы синтеза ферментных, а также структурных белков в клетке являются энергозависимыми.

Одним из важнейших патогенетических факторов развития тканевой гипоксии является дезинтеграция структуры митохондриальных мембран, возникающая под влиянием различных этиологических факторов бактериально - токсической, иммуноаллергической природы, гормонального дисбаланса, нарушений электролитного баланса, при старении организма [1,23,30].

Тканевая гипоксия, безусловно, возникает вторично при различных видах гипоксий – дыхательной, циркуляторной, гемической, инициирующих развитие ацидоза, активацию процессов липопероксидации, дестабилизацию всех биологических мембран, в том числе и митохондриальных [22].

Общепринятой является точка зрения о том, что в основе развития гипоксии лежат нарушения окислительно-восстановительных реакций в связи с дефицитом кислорода. В то же время высказывается точка зрения о возможности развития субстратного типа гипоксии, обусловленной

недостаточностью субстратов окисления, например, глюкозы для нервных клеток, жирных кислот для миокарда [23,25,26,35,39].

Как следует из вышеизложенного, гипоксия, начинаясь как циркуляторная, дыхательная или гемическая, достаточно быстро приобретает смешанный характер.

В последние годы стали выделять 8 типов гипоксий: наряду с дыхательной, гемической, циркуляторной, тканевой, смешанной гипоксией выделяют так называемые гипероксигемическую и гипербарическую гипоксии [9].

В связи с этим, следует отметить, что острая гипоксемия того или иного генеза, а также гипероксия приводят к повреждению мембран митохондрий, пространственной дезорганизации дыхательных ферментативных ансамблей, локализованных на их внутренней мембране и соответственно к развитию тканевой гипоксии. Так что при многих гипоксических состояниях, сопутствующих различным заболеваниям инфекционной и неинфекционной природы, возникает нарушение экстракции кислорода тканями.

Какая патогенеза метаболических сдвигов, свойственных гипоксическим состояниям, следует отметить, что в организме человека более 90% всего потребляемого кислорода восстанавливается с участием цитохромоксидазы митохондрий [30,31,32,33], и лишь около 10% кислорода метаболизируется в тканях с участием оксигеназ: диоксигеназы и монооксигеназы [19].

Наиболее многочисленны и сложны монооксигеназные реакции, протекающие в эндоплазматическом ретикулуме клеток при участии цитохрома P-450 [10] и обеспечивающие гидроксילирование субстрата (стероидных гормонов, лекарственных препаратов и различных др. соединений) и, как правило, его инактивацию [19].

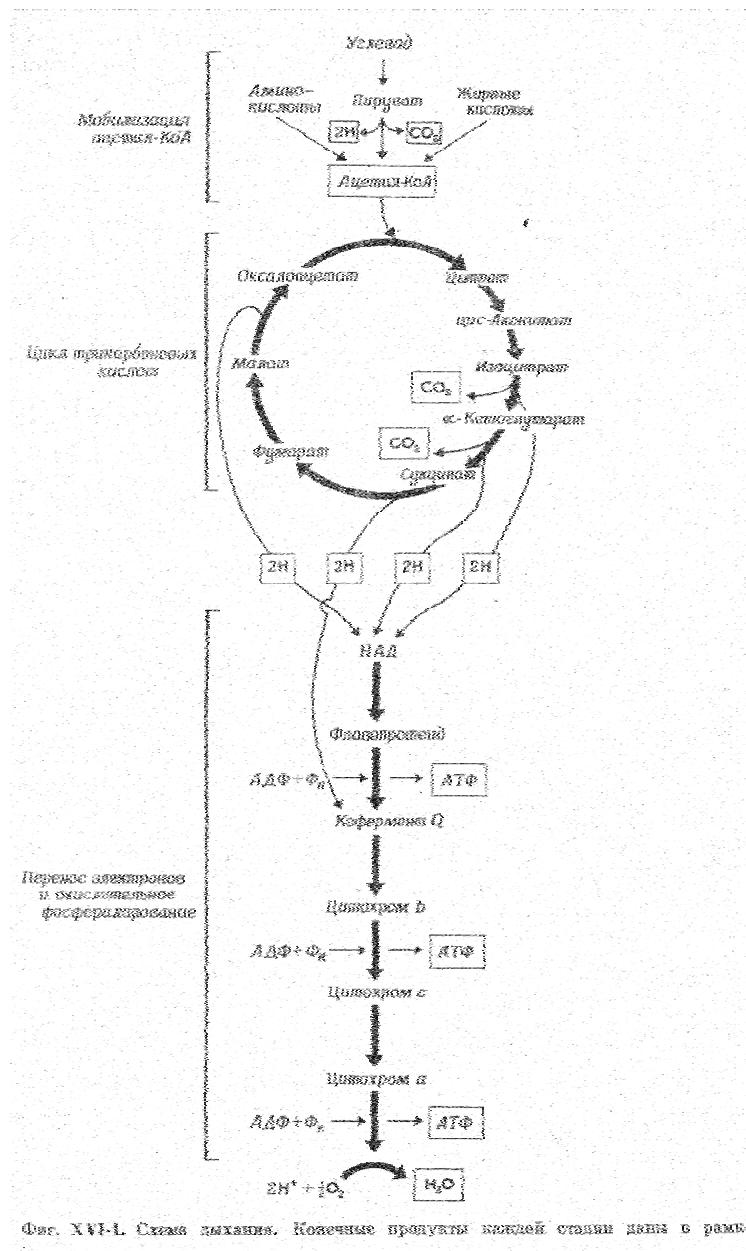
Диоксигеназы катализируют реакции, в которых в молекулу органического субстрата включаются оба атома молекулы кислорода (например, реакция окисления катехола молекулярным кислородом с раскрытием кольца).

В реакциях, связанных с переносом электронов, т.е. в реакциях окисления-восстановления, где как указывалось выше, используется более 90% потребляемого кислорода, атомы водорода, отщепленные дегидрогеназами от субстратов в цикле лимонной кислоты, передают свои электроны в цепь переноса электронов и превращаются также в  $H^+$ . Как известно, помимо 4-х пар атомов водорода, поставляемых каждым оборотом цикла лимонной кислоты, образуются и другие атомы водорода, отщепленные дегидрогеназами от пирувата, жирных кислот и аминокислот в процессе их расщепления до Ацетил-СоА и других продуктов [19,31,32,33,34].

Таким образом, все атомы водорода, отщепляемые дегидрогеназами от субстратов, передают свои электроны в дыхательную цепь к конечному акцептору электронов – кислороду.

Касаясь последовательности транспорта электронов в окислительно-восстановительных реакциях, протекающих на внутренней мембране митохондрий, следует отметить, прежде всего, что от всех НАД-зависимых реакций дегидрирования восстановленные эквиваленты переходят к

митохондриальной НАДН-дегидрогеназе, затем через ряд железосерных ферментов передаются на убихинон М цитохрому b. Далее электроны переходят последовательно на цитохромы c<sub>1</sub> и c, затем на цитохромы a<sub>3</sub> (цитохромоксидазу – медьсодержащий фермент). В свою очередь цитохромоксидаза передает электроны на кислород. Для того чтобы полностью восстановить кислород с образованием 2-х молекул воды требуется 4 электрона и четыре Н<sup>+</sup> [2].



Ленинджер А., 1999 [16].

В трех участках дыхательной цепи дыхание сопряжено с окислительным фосфорилированием и синтезом АТФ. Для того чтобы окислительное фосфорилирование было сопряжено с дыханием, митохондриальная мембрана должна сохранять свою целостность, быть непроницаемой для Н<sup>+</sup> и других ионов.

Как известно, снижение напряжения кислорода в тканях при гипоксии различного генеза лимитирует активность цитохромоксидазы и тем самым транспорт электронов по дыхательной цепи, сопряженной с синтезом АТФ. Полагают, что наиболее чувствительным к дефициту кисло-

рода является начальный НАДН-зависимый участок дыхательной цепи [2,5,6,7].

Для нормального функционирования клеток необходимо, чтобы молекула кислорода, присоединив 4 электрона, полностью восстанавливалась до двух молекул воды [8]. При неполном восстановлении кислорода в случае присоединения только 2-х электронов образуется перекись водорода, а в случае присоединения одного электрона – супероксидный анион-радикал ( $:O_2^{\cdot-}$ ). И перекись водорода и супероксидный анион-радикал крайне токсичны для клеток, повреждая клеточные мембраны в процессе взаимодействия с остатками полиненасыщенных жирных кислот мембран митохондрий [21,27].

Вышеизложенное делает очевидным тот факт, что нарушение сопряжения окислительно-фосфорилирования и дыхания на внутренней мембране митохондрий – чрезвычайно лабильный процесс, нарушение которого может быть связано с действием различных патогенетических факторов, в частности гипоксического и гипероксического [28].

Терминальным звеном развития ряда гипоксий: экзогенной, дыхательной, циркуляторной, гемической является избыточное накопление в ткани ионов водорода, развитие метаболического ацидоза с последующим повышением проницаемости мембран митохондрий и лизосомальных мембран, пространственной дезорганизацией дыхательных ансамблей, дефицитом АТФ [27,29]. В то же время активация лизосомальных фосфолипаз обеспечивает развитие каскада реакций образования простагландинов, лейкотриенов, свободных радикалов с последующей дестабилизацией мембран клеток, в частности митохондриальной [15,37].

Таким образом, тканевая гипоксия в конечном итоге формируется вторично при гипоксиях различного генеза.

В условиях гипероксии, возникающей в процессе реперфузии предварительно ишемизированных тканей, а также при гипербарической оксигенации избыточные концентрации кислорода, не подвергающиеся тетравалентному восстановлению с образованием воды, становятся источником свободных радикалов, образуемых при одно- и трехэлектронном восстановлении кислорода [7].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Агол В.И. Генетически запрограммированная смерть клетки //Соросовский Образовательный Журнал, 1996, №6. – с. 4-16.
2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – 704с. – 448 – 451.
3. Биохимия мозга /Под ред. И.П. Ашмарина и др. Изд. С.- Петербургского университета, 1999.
4. Бульон В.В., Хныченко Л.К., Сапронов Н.С., Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е. Использование цитофлавина для коррекции последствий ишемического повреждения миокарда //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Том 65, №1. с. 27-29.
5. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема //Фармакол. и токсикол. – 1985. – Т. 48. - №4. – с. 9-20.
6. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах //Соросовский Образовательный Журнал. 2000. Т 6, №12. – С. 13-19.
7. Говорова Л.В., Александрова А.Е., Теплов С.И. Изменение АТФ-азной активности мозга и эритроцитов при гипоксии //Вопр. мед. химии. – 1975. – Т. 21. – Вып. 1. - с. 23-26.
8. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. М., 2003.
9. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. /А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – Основы патохимии. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 687с. – с.363-364.
10. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты /Н.К. Зенков, В.З. Лапкин, Е.Б. Меньщикова. – М.: Наука /Интерпериодика, 2001. – 343с.
11. Коган А. Х., Кудрин А.Н. и др. Свободнорадикальные перикисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция. Патофизиология, 1992, №2, С. 5-15.
12. Косолапов В.А., Спасов А.А., Островский О.В. и др. Изучение защитного действия антиоксидантных веществ при гипобарической гипоксии у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных //Антигипоксиканты и актопротекторы: итоги и перспективы. – СПб., 1994. – Вып. 1. – с. 48.
13. Крашутский В.В., Клиническая медицина, №3, 1998. - С. 3-14.
14. Кулагин В.К., Болдина И.Г. Основные принципы борьбы с гипоксией при шоке //Пат. физиол. И эксперим. терапия. – 1981. - №4. – с. 10-15.
15. Лапкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. – М., 2001. – 78с.
16. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. М.: «Мир», 1999. - с.390-422.
17. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Москва. ГЕОТАР, 2003. – Т. 1. – 752 с.

18. Лычаков А.В., Шевчук М.К., Саватеева Т.Н., Колбасов С.Е., Коваленко А.Л. Эффективность цитофлавина при лечении экспериментальной алкогольной кардиомиопатии //Токсикологический вестник. – 2002. - №2. – с. 21-25.
19. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в монооксидазных реакциях. Бюллетень СО РАМН, №4 (118), 2005. – с.7-12.
20. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физиологическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256с.- с. 74-107.
21. Николаев С.М., Кудрин А.Н., Коган А.Х., Баршыков Е.Г. Свободнорадикальное окисление липидов при ишемии миокарда. Издательство Тюменского Государственного университета, 1997. - с. 71-72.
22. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. И.: Мир. 1977. – с. 111-142.
23. Огороков А.И. Диагностика болезней сердца и сосудов /А.И. Огороков //Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. - М.: Мед. лит., 2002. – 464 с.: ил. – с. 92-114.
24. Огороков А.И. Диагностика болезней органов дыхания /А.И. Огороков //Диагностика болезней внутренних органов: Т. 3. - М.: Мед. лит., 2001. – с. 33-54.
25. Патологическая физиология //Под. ред. А.И. Воложина, Г.П. Порядина. – Т. 2. – М.: МЕДпресс, 2000. – 527 с.
26. Патологическая физиология //Ред. А.Д. Адо, В.В. Новицкого. – Томск: Изд-во Том. Унта, 1994. - 468 с.
27. Патологическая физиология и биохимия: Учебное пособие для ВУЗов /- М.: Издательство «Экзамен». 2005. – 480с. – с.140-151.
28. Романова В.Е., Чернобаев Г.Н., Дудченко В.В. и др. Влияние хронической ишемии на энергетический обмен мозга крыс с различной чувствительностью к кислородной недостаточности //Гипоксия в медицине. – М., 1996. - №3. – С. 58.
29. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. – М.: Медицина. 1994. – с. 89-107.
30. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода. //Соросовский Образовательный Журнал, том 7, №6, 2001. – с. 4-10.
31. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: Добро и зло //Соросовский Образовательный Журнал, 1996.№3 – с. 4-16.
32. Скулачев В.П. Законы биоэнергетики //Соросовский Образовательный Журнал, 1997. №1. – с. 9-14.
33. Скулачев В.П. Альтернативные функции клеточного дыхания //Соросовский Образовательный Журнал, 1998. №8. – с. 2-7.
34. Скулачев В.П. Эволюция, митохондрии и кислород //Соросовский Образовательный Журнал, 1999. №9. – с. 1-7.
35. Типовые патологические процессы /Н.П. Чеснокова: Монография /- Издательство Саратовского медицинского университета. 2004. – 400 с.
36. Федоров Б.М. Стресс, кардиологические аспекты. Физиология человека, 1997, Т 23, №2. – с. 89-99.
37. Хачатурьян М.Л., Гукасов В.М. и др. Сравнительная оценка показателей перекисного окисления липидов сердца, печени и мозга крыс с различной устойчивостью к гипоксии //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1996, №2. – с. 138-143.
38. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. – М.: Медицина, 1982. – с. 231-240.
39. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. Учебник для медицинских вузов. – СПб: «Специальная литература», 1998. – с. 247 – 261, с. 286 – 295.
40. Caro A.A. Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP 2 E1/A.A. Caro, A.I. Cererbum //Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – Vol 44. – P. 27-42.

#### **MODERN CONCEPTIONS OF HYPOXIA PATHOGENESIS. HYPOXIA CLASSIFICATION AND THE STARTERS OF ITS DEVELOPMENT**

*Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N.  
Saratov state medical university, Saratov*

The survey of native authors' literature data on the modern conceptions of hypoxia classification and the mechanisms of their development are presented in the article. Besides the generally known types of hypoxia of exogenous and endogenous origin the authors point to the possibility of hyperoxyhemic and hyperbaric hypoxia development, caused by the injuries of cell respiration system under the influence of excess density of reactive oxygen species. The analysis of molecular cellular mechanisms of hypoxia allowed to make the conclusion on the fact that in spite of the initiating factor nature of the development of circulatory, hemic, hypoxic hypoxia, the terminal chain of these processes is the formation of tissue hypoxia.