

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr88951>

Патофизиологические аспекты кислорода, гипоксии и свободнорадикального окисления при критических состояниях

Ю.П. Орлов¹, С.В. Свиридов², Е.Н. Какуля¹¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Кислород является основным регулятором метаболических процессов в организме не только в контексте нормальной физиологии, но и при развитии различных критических состояний.

В последние годы проблема патогенеза целого ряда заболеваний органов и систем обогатилась знанием механизма повреждения клеточных структур. Основным фактором повреждения оказался кислород — тот самый кислород, из-за недостатка которого возникает гибель клеток. Выяснилось, что так называемые активные формы кислорода, имеющие неспаренный электрон, обладают биологическим эффектом, который в зависимости от концентрации может быть регуляторным или, наоборот, токсическим. Соответственно, пробудился интерес и к соединениям, которые в обычных условиях предотвращают токсическое действие активных форм кислорода, — антиоксидантам. Сегодня общепризнано, что окислительный стресс играет важную, если не ключевую роль в патогенезе критических состояний. Таким образом, с одной стороны, избыточная продукция свободных радикалов рассматривается как одно из проявлений защитной реакции организма на воздействие различных факторов окружающей среды и условий жизнедеятельности (инфекции, травмы, токсины, ионизирующее излучение, физическое напряжение, переохлаждение, гипоксия, различного вида стрессы), с другой — повышенная продукция свободных радикалов достаточно быстро приводит к необратимым повреждениям: разрушению мембран эритроцитов с последующим гемолизом, превращению гемоглобина в метгемоглобин, повреждению ДНК, десенситизации рецепторов плазматических мембран, инактивации различных гормонов и ферментов, в том числе ферментов антирадикальной и антиперекисной защиты.

Проблема использования кислорода при критических состояниях в настоящее время широко обсуждается в периодической литературе с акцентированием внимания на его концентрациях, применяемых у пациентов как в операционных, так и в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Кислород, используемый в процессе интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности и гипоксии, должен иметь определённый диапазон значений концентрации. Токсические эффекты кислорода могут проявляться при его длительном использовании в высоких концентрациях, что обуславливает не только его прямой токсический эффект на лёгкие, но и активацию свободнорадикального окисления и избыточной продукции активных форм кислорода.

В обзоре изложены современные данные о физиологической роли кислорода, его участии в процессах метаболизма на фоне воспаления, гипоксии и в условиях активации процессов свободнорадикального окисления. Современный подход к оксигенотерапии и представленные в обзоре данные исследований призывают относиться к кислороду как к лекарственному препарату во избежание проявлений его токсических эффектов.

Ключевые слова: метаболизм; кислород; гипоксия; свободнорадикальное окисление.

Как цитировать

Орлов Ю.П., Свиридов С.В., Какуля Е.Н. Патофизиологические аспекты кислорода, гипоксии и свободнорадикального окисления при критических состояниях // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 2. С. 66–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr88951>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr88951>

Pathophysiological aspects of oxygen, hypoxia and free radical oxidation in critical conditions

Yurii P. Orlov¹, Sergey V. Sviridov², Evgeny N. Kakulya¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Oxygen is the main regulator of metabolic processes in the body not only in the context of normal physiology, but also in the development of various critical conditions.

In recent years, the problem of pathogenesis of a number organs' and systems' diseases has been enriched by knowledge of the mechanism of damage to cellular structures. Oxygen turned out to be the main factor of damage — the very oxygen, due to the lack of which cell death occurs. It turned out that the so-called reactive oxygen species having an unpaired electron have a biological effect, which, depending on the concentration, can be regulatory or, conversely, toxic. Accordingly, interest has also been aroused in compounds that normally prevent the toxic effect of reactive oxygen species — antioxidants. Today it is generally recognized that oxidative stress plays an important and possibly a key role in the pathogenesis of critical conditions. Thus, on the one side, excessive production of free radicals is considered as one of the manifestations of the body's protective reaction to the effects of various environmental factors and living conditions (infections, injuries, toxins, ionizing radiation, physical stress, hypothermia, hypoxia, various types of stress), on the other — increased production of free radicals quickly leads to irreversible damage: destruction of the erythrocytes' membranes with subsequent hemolysis, transformation of hemoglobin into methemoglobin, DNA damage, desensitization of plasma membrane receptors, inactivation of various hormones and enzymes, including antiradical and antiperoxide protection enzymes.

The problem of using oxygen in critical conditions is currently widely discussed in the periodical literature with an emphasis on the oxygen concentrations used in patients, both in operating rooms and in intensive care units. Oxygen used in the intensive care of acute respiratory failure and hypoxia should have a certain concentration range. The toxic effects of oxygen can occur with its prolonged use in high concentrations, which causes not only its direct toxic effect on the lungs, but also in the potentiation of the activation of free radical oxidation and excessive production of reactive oxygen species.

The review presents current data on the physiological role of oxygen, its participation in metabolic processes against the background of inflammation, hypoxia and under conditions of activation of free radical oxidation processes. The recent approach to oxygen therapy and the research data presented in the review urge to relate to oxygen as a drug in order to avoid manifestations of its toxic effects.

Keywords: metabolism; oxygen; hypoxia; free radical oxidation.

To cite this article

Orlov YuP, Sviridov SV, Kakulya EN. Pathophysiological aspects of oxygen, hypoxia and free radical oxidation in critical conditions. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(2):66–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr88951>

Received: 24.11.2021

Accepted: 10.12.2021

Published: 28.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Мы не можем представить свою жизнь без кислорода ($Oxygenium, O_2$). До появления фотосинтезирующих организмов атмосфера практически его не содержала. С их появлением кислород стал побочным продуктом их жизнедеятельности, и теперь, когда организмы, способные окислять органические соединения при помощи O_2 , получили преимущество, мы говорим, что кислород — наша жизнь. Однако вместе с преимуществом кислород принёс новую опасность для организма. Молекулярный кислород, который обладает высокой реакционной способностью в основном состоянии, способен образовывать высокоактивные формы, способные убивать живую клетку.

В последние 10–15 лет проблема патогенеза большого ряда заболеваний органов обогатилась знанием механизма повреждения клеточных структур. Основным фактором повреждения оказался кислород — тот самый кислород, из-за недостатка которого возникает гибель клеток. Выяснилось, что так называемые активные формы кислорода (АФК), имеющие неспаренный электрон, обладают биологическим эффектом, который в зависимости от концентрации АФК может быть регуляторным или, наоборот, токсическим. Соответственно, пробудился интерес и к соединениям, которые в обычных условиях предотвращают токсическое действие АФК, — антиоксидантам. Сегодня общепризнано, что окислительный стресс играет важную, если не ключевую роль в патогенезе критических состояний [1, 2].

КИСЛОРОД И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ

В процессе эволюции жизни на Земле всем живым существам пришлось искать пути приспособления к широкому (от 0 до 35%) диапазону окружающего уровня O_2 . Периоды относительной гипероксии содействовали не только сохранению биоразнообразия и гигантизма, но и несли избыток окислительного стресса, что предусматривало усиление активности антиоксидантной защиты организма от избыточного количества активных радикалов кислорода [3]. Это очень важная деталь: так, увеличивая концентрацию кислорода пациентам, нельзя забывать, что при этом повышаются как число синтезируемых токсичных радикалов, так и напряжённость в системе антиоксидантной защиты. Свободный радикал, как известно, имеет один неспаренный электрон на внешней или внутренней орбите, что наделяет его высокой реакционной способностью. Однако, кроме этого, подобные реакции сопровождаются накоплением большого количества промежуточных продуктов окисления. Поскольку мы живём в кислородной среде, свободные радикалы образуются в организме всегда и являются запрограммированным элементом для защиты тканей от кислорода.

Количество радикалов контролируется антиоксидантной системой, под контролем которой АФК инициируют реакции свободнорадикального окисления как ещё одну форму защиты организма от различного рода ксенобиотиков и бактериальных агентов [4].

Но нет ничего вечного, и система антиоксидантной защиты не является исключением. Свободных радикалов в состоянии декомпенсации синтезируется большое количество, и начинается трансформация защитного элемента в разрушительный. Происходит активация перекисного окисления липидов, что приводит к химической модификации и разрушению различных биомолекул и клеточных мембран. Избыточная продукция АФК и нарушение нормального функционирования антиоксидантной защиты лежат в основе развития окислительного стресса у больных, находящихся в критическом состоянии [2], и этот факт никем уже не оспаривается.

Таким образом, с одной стороны, избыточная продукция свободных радикалов рассматривается как одно из проявлений защитной реакции организма на воздействие различных факторов окружающей среды и условий жизнедеятельности (инфекции, травмы, токсины, ионизирующее излучение, физическое напряжение, переохлаждение, гипоксия, различного вида стрессы), с другой — повышенная продукция свободных радикалов достаточно быстро приводит к необратимым повреждениям: разрушению мембраны эритроцитов с последующим их гемолизом, превращению гемоглобина в метгемоглобин, повреждению ДНК, десенситизации рецепторов плазматических мембран, инактивации различных гормонов и ферментов, в том числе ферментов антирадикальной и антиперекисной защиты [4].

Свободнорадикальное окисление

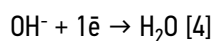
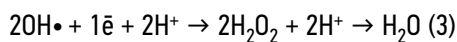
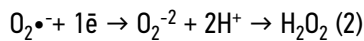
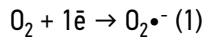
Природа целенаправленно использует цитотоксический эффект кислородных радикалов для уничтожения чужеродных микроорганизмов и собственных дефектных клеток. Трудно переоценить роль АФК в фагоцитозе, антибластомной резистентности, метаболизме арахидоновой кислоты, регенерации тканей и т.д. [4].

Вспомним, что кислород, транспортируемый эритроцитами к клеткам различных органов и тканей, используется только для внутреннего дыхания или сопряжённого окислительного фосфорилирования. В митохондриях при помощи ферментов дыхательной цепи происходит 4-валентное восстановление кислорода с образованием воды и высвобождением энергии, идущей на рефосфорилирование аденозиндифосфата (АДФ). Часть кислорода (около 5%) самопроизвольно восстанавливается одно-, двух- и трёхэлектронным путём, в результате чего образуются реактивные кислородные радикалы: супероксидный анион-радикал (O_2^-), гидроксильный радикал (ОН) и перекись водорода (H_2O_2), которые инициируют реакции перекисного окисления липидов. Это ферментативный путь генерации АФК, протекающий во всех клетках

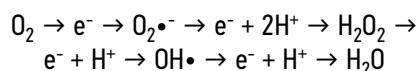
органов и тканей. При этом эндогенные ферменты антиоксидантной защиты успешно нейтрализуют указанные соединения.

В организме человека существуют два пути использования O_2 : для нормальных условий — оксидазный, на случай гипоксии — оксигеназный.

Оксидазный путь связан с окислением в митохондриях энергетических субстратов и реализуется при участии цитохромоксидазы:



Оксигеназный путь, в противоположность оксидазному, протекает с включением одного или двух атомов кислорода в молекулу субстрата, чему способствуют оксигеназы. При этом происходит прямое восстановление кислорода одним или двумя электронами до супероксидного анион-радикала ($O_2^{\bullet-}$) и далее с образованием достаточно токсичных продуктов супероксидного аниона и перекиси водорода:



В процессе реакции (2) одновалентное восстановление H_2O_2 приводит к образованию гидроксильного радикала (OH^{\bullet}) и воды. Таким образом, образовавшиеся в результате реакции радикальные (OH^{\bullet} , $O_2^{\bullet-}$) и нерадикальные (H_2O_2) продукты могут трактоваться как АФК. Молекулярный же кислород, в отличие от продуктов предыдущих реакций, содержит два неспаренных электрона [5].

В настоящее время известны более 10 ферментов, локализованных в различных структурах клетки, которые могут катализировать эти реакции. Наиболее распространённым примером оксигеназного пути использования кислорода является система микросомального окисления, содержащая цитохром P-450. Образование АФК, в частности $O_2^{\bullet-}$, может происходить и в митохондриях, где по пути следования электронов к цитохромоксидазе может возникать сброс одного электрона [4].

Существует несколько факторов, которые способствуют переключению механизмов использования кислорода с оксидазного пути на оксигеназный [7]. В организме при определённых условиях включаются механизмы защиты, так или иначе связанные с изменением потребления кислорода, ведь как избыток, так и его недостаток опасны для клеток. Это важно понимать при проведении интенсивной терапии, когда становится очевидной тонкая грань свободнорадикального окисления.

Во-первых, накопление катехоламинов (поддерживающих спазм прекапилляров в период централизации кровообращения) и продуктов их неполного окисления при любом стрессе способствует интенсивному синтезу супероксидного радикала, необходимого для утилизации недоокисленных продуктов. С другой стороны, избыток супероксидного радикала блокирует катехоламинные рецепторы и потенцирует синтез пироксинитрита, ведущего к вазодилатации [8]. Именно поэтому для сохранения перфузии тканей просто необходимо использовать антиоксиданты на фоне синтетических вазопрессоров.

Во-вторых, избыток восстановленных пиридиннуклеотидов (НАДФ⁺), которые являются донорами электронов при ишемии, гипоксии и реоксигенации, способствует переключению механизмов использования кислорода с оксидазного на более экономичный оксигеназный путь [9], при этом данный вариант также связан с избыточной продукцией свободных радикалов.

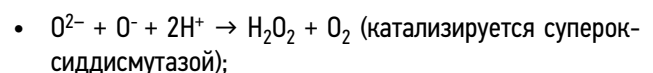
В-третьих, увеличение напряжения кислорода как акцептора электронов при гипербарической оксигенации является, наверное, самым грозным вариантом течения оксигеназного пути, т.к. в этом случае синтез свободных радикалов увеличивается в геометрической прогрессии (не сложно представить, что если в условиях нормального атмосферного давления в 750 мм рт.ст. и при дыхании 21% кислородом 5% используемого кислорода идёт на синтез радикалов, то при 2 атмосферах и 100% концентрации синтез радикалов увеличится более чем в 5 раз [7]).

В-четвёртых, инактивация ферментных и неферментных антиокислительных систем, которые истощаются в условиях гипоксии или гипероксии в период реперфузии, прогрессирует особенно при критических состояниях [10, 11].

В-пятых, происходит накопление металлосодержащих комплексов переменной валентности (т.к. какой-то массив клеток погибает, увеличивается доступность кислорода к остаткам цитохромов, вернее к железу) [12].

Роль ионов железа в активации свободнорадикального окисления

К настоящему времени описаны и другие пути образования АФК, имеющие место при развитии, например, воспаления, — это генерация кислородных радикалов нейтрофильными лейкоцитами в процессе фагоцитоза, реакции превращения ксантина в гипоксантин, синтез простагландинов и лейкотриенов и ряд других. В норме нейтрализация активных форм кислорода происходит в виде цепи строго последовательных реакций:



- $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{HClO} + \text{H}_2\text{O}$ (образование гипохлорита HClO катализируется миелопероксидазой);
- $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$ (разложение перекиси под действием каталазы);
- $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GSH} \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$ (реакция катализируется под действием глутатионпероксидазы).

Это так называемый ферментный путь устранения, или инактивации, активных форм кислорода [4].

Однако, когда в строго регламентированную природой схему устранения свободных радикалов попадает свободное железо, процессы свободнорадикального окисления выходят из-под контроля антиоксидантной системы. В указанном контексте необходимо отметить фундаментальные работы академика РАМН Ю.А. Владимирова и его школы. В процессе изучения происхождения и сущности как первичных, так и вторичных радикалов была отмечена важная патогенетическая роль ионов свободного (несвязанного Fe^{2+}) железа. Доказано, что если первичные радикалы являются физиологическими и выполняют такие жизненно важные функции, как перенос электронов в дыхательной цепи (убихинон), защита от микроорганизмов (супероксид), регуляция кровяного давления (оксид азота), то все вторичные радикалы оказывают только цитотоксическое действие, возможно, за счёт своего образования в биохимических реакциях при участии цитотоксичных свободных ионов железа. Это происходит по причине того, что реакции, протекающие в дыхательной цепи, осуществляются в митохондриях с участием металлосодержащих (в основном железа) ферментов (цитохромы). При повреждении структуры митохондрии (чаще всего при гипоксии и гипероксии) образование АФК, по мнению Ю.А. Владимирова [4], происходит в реакциях:

- Фентона ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \bullet\text{OH}$);
- Хабера–Вайса с ионом железа ($\text{Fe}^{3+} + \bullet\text{O}_2^- \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$);
- Осипова ($\text{Fe}^{2+} + \text{HClO} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{Cl}^- + \bullet\text{OH}$);
- с гидроперекисью липидов, где образуются радикалы гидроксила и липидов ($\text{Fe}^{2+} + \text{LOOH} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \bullet\text{OH}^- + \text{LO}\bullet$).

Как известно, все продукты вышеописанных реакций обладают разрушительной активностью по отношению к белкам, кислотам и клеточным мембранам. Ионы Fe^{3+} , участвующие в указанных реакциях, обладают свойством быстро менять валентность в присутствии кислорода и превращаться в Fe^{2+} , которые также обладают цитотоксическими свойствами, но уже более выраженными [12].

Таким образом, современные представления о процессах свободнорадикального окисления позволили констатировать, что тяжесть различных патологических состояний всегда зависит либо от выраженности защитных механизмов устранения токсичных радикалов, либо от степени дисфункции или декомпенсации антиоксидантной системы. Основная причина патологических процессов в человеческом организме, вызывающих преждевременное старение и развитие многих болезней, — избыточное накопление в организме кислородных свободных радикалов, т.е. оксидантный стресс [12]. За счёт вредного воздействия свободных радикалов повреждаются стенки сосудов, мембраны, окисляются липиды. Сегодня общепризнано, что концентрация свободных радикалов возрастает только за счёт снижения естественной антиоксидантной системы человека [12], что обусловлено следующим мнением: если человек кислородозависим, то тяжесть повреждения клетки, в свою очередь, будет зависеть от интенсивности кислородного обеспечения и состояния энергетического потенциала клетки. В данном случае можно говорить о необходимости использования антиоксидантной протекции, аналогично как и о любом виде протезирования утраченной функции. Более того, устранение дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, сопряжённое с необходимостью использования высоких концентраций кислорода, и увеличение интенсивности кровотока в период реперфузии должны проводиться на фоне антиоксидантной терапии [13]. На сегодняшний день это должно стать аксиомой, в противном случае будет происходить неуправляемая активация синтеза разрушительных радикалов кислорода, природная суть которых — защита клетки.

Антиоксидантная защита

Исторически сложилось так, что жизнь на Земле зародилась в условиях экстремальной гипоксии. Земля сформировалась примерно 4,6 млрд лет назад, и самые ранние формы жизни, по одной из теорий, появились вскоре после периода тяжёлой бомбардировки планеты метеоритами 4 млрд лет назад. В то время атмосфера состояла из газов, выделяющихся из земной коры, в первую очередь азота, углекислого газа, водяного пара и водорода. Для примитивных анаэробных прокариот, которые сначала населяли Землю, даже следы кислорода были высокотоксичными. Через фотохимическое удаление паров воды, высвобождение кислорода и водорода, а затем с помощью фотосинтеза цианобактерий концентрация кислорода в атмосфере поднялась ещё выше, и все организмы были вынуждены приспособиться, чтобы оградить себя от его разрушительной силы [14].

В этих ситуациях и проявляется себя вторая система инактивации АФК — неферментативная, которая включает большое количество различных химических веществ:

восстановленный глутатион, витамин С, витамин Е. Большое значение имеют мочевая кислота, аминокислота таурин и особенно белки, содержащие ионы металлов с переменной валентностью, — трансферрин, лактоферрин, ферритин, церулоплазмин. Связывая ионы металлов (исключительно Fe^{3+} и Fe^{2+}), такие белки существенно снижают вероятность протекания радикалгенерирующих реакций. По мнению большинства исследователей, существующая в организме система антиоксидантной защиты может быть представлена в виде трёх уровней [4, 12].

Первый уровень защиты предусматривает устранение потенциально опасных АФК — супероксидного анион-радикала и перекиси водорода с участием супероксиддисмутазы и каталазы, предотвращая таким образом образование гидроксильного радикала в процессе реакций Фентона и Хабера–Вайса. Однако синтез супероксиддисмутазы тоже как-то лимитирован и рассчитан на определённое количество супероксидного анион-радикала. После её активации так или иначе наступает истощение активности фермента, но синтез радикала продолжается, если не устранена причина для его образования (например, гипоксия). На этом фоне продолжается гибель клеток и входящих в их состав митохондрий, выделяется свободное железо, что уже даёт возможность для реализации реакций Фентона и Хабера–Вайса и синтеза гидроксильного радикала. Таким образом, потенцируется патологический вариант свободнорадикального окисления, и начинается перекисное окисление липидов [4, 12].

Вторая линия защиты начинает действовать в том случае, если образовавшийся гидроксильный радикал индуцировал окисление полиеновых липидов, которые могут быть обезврежены при помощи природного антиоксиданта — витамина Е — или веществ, принимающих участие в регенерации α -токоферола (например, витамин С, убихинон, L-каротин, флавоноиды, производные витамина К). И, наконец, третья линия защиты представлена глутатионпероксидазой, глутатион-S-трансферазой и ферментными системами биорегенерации окисленного глутатиона. Глутатионпероксидаза может быть отнесена и к элементам первой линии обороны, т.к. обладает способностью утилизировать перекись водорода [4, 12]. В связи с этим ферменты антирадикальной защиты можно условно разделить на две группы — прямой (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и косвенной (дегидрогеназы) антирадикальной защиты. Другие авторы склонны делить антиоксидантные ферменты на 3 группы: первая группа включает супероксиддисмутазу и никотинамидадениндинуклеотид в восстановленной форме (НАДН), вторая — каталазу, глутатионзависимые липопероксидазы и фосфолипазу А2; к третьей группе относят ферменты, необходимые для нормального функционирования основных компонентов вышеперечисленных линий антиоксидантной защиты, в том числе участвующих в регенерации витамина Е, аскорбиновой кислоты и глутатиона [4, 12].

Появление свободного железа в плазме крови вполне возможно как при наличии воспалительного процесса, так и в его отсутствие. Можно выделить три источника, из которых Fe^{2+} поступает в плазму крови. В первую очередь, это железо, которое всасывается в кишечнике и поступает в кровь. Во-вторых, это железо, которое попадает в кровь при разрушении клеток (эритроциты) и тканей в процессе физиологического старения и их гибели. В-третьих, имеются сообщения, что активированные нейтрофилы способны восстанавливать железо до Fe^{2+} из ферритина плазмы. Ионы железа присутствуют в биологических жидкостях, где их концентрация не превышает 10 мкмоль/л, а также в тканях — 30–40 мкмоль/кг массы ткани, если учесть, что ткань не подвергалась воздействиям, нарушающим целостность её внутриклеточных мембран [15]. Однако вопрос, в каком конкретно валентном состоянии находятся ионы железа в тканях, остаётся открытым.

В настоящее время не доказано, что цитотоксическим эффектом обладают ионы Fe^{2+} , а не ионы Fe^{3+} . Скорее всего, это несущественно — опасно любое свободное железо в присутствии кислорода. Существенно то, что повреждение биологических мембран и других компонентов клетки с участием ионов Fe^{2+} осуществляется в результате образования свободных радикалов в одной из трёх реакций — Фентона, Хабера–Вайса, Осипова [15, 16].

В биологических системах широко распространены вещества, образующие с ионами железа водорастворимые комплексы, в составе которых железо сохраняет свою каталитическую активность. Примером таких комплексов могут служить НАДФ, АДФ, АТФ, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), цитохром, ферритин, трансферрин. Крайне существенно, что образование субпродуктов цикла Кребса не обходится без участия железа [17]. К этому следует добавить, что большинство участников цикла нуждаются в присутствии железа. По данным J.W. Moffett и R.G. Zika [18], особенно быстро аутоокисление Fe^{2+} происходит в щелочной среде с образованием осадка $\text{Fe}(\text{OH})_3$, и, напротив, в кислой среде $\text{Fe}(\text{OH})_3$ не образуется, а растворы Fe^{2+} достаточно стабильны. Таким образом, метаболический ацидоз, присущий критическим состояниям, является потенцирующим фактором накопления ионов Fe^{2+} железа, а известный в клинической практике метод ощелачивания плазмы крови гидрокарбонатом натрия является патогенетически обоснованным даже при незначительном дефиците оснований.

В организме скрупулёзно создана структура белковых комплексов-антиоксидантов, или комплексонов, для связывания свободного железа. Главное антиоксидантное свойство комплексонов обусловлено тем, что в присутствии комплексообразователей ускоряется процесс окисления ионов Fe^{2+} , и они «выходят из игры». Ю.А. Владимиров выделяет три типа влияния комплексонов на активность железа. Во-первых, это выведение

ионов железа из сферы окислительно-восстановительных реакций. Во-вторых, образование комплексов, не препятствующих участию железа в окислительно-восстановительных реакциях, но препятствующих образованию нерастворимых в воде гидроксидов. В-третьих, изменение восстановительного потенциала ионов железа приводит к ускорению или замедлению скорости окислительно-восстановительных реакций, где примером может служить восстановление молекулярного кислорода в присутствии Fe^{2+} и Десферала. Процесс окисления ионов железа, сопровождающий свободнорадикальные реакции, включает окисление Fe^{2+} кислородом с образованием O^{2-} (реакция Хабера–Вайса), окисление в результате взаимодействия с перекисями (с образованием гидроксильного и органического радикалов в реакции Фентона и Осипова), а также окисление Fe^{2+} ферментативным путём под действием церулоплазмينا, но без образования свободных радикалов [4].

В заключение можно констатировать, что кислород в небольших количествах ещё может быть свободным, но железо всегда должно быть связанным, иначе возникает перспектива неуправляемого окисления и синтез губительных свободных радикалов. Все железосвязывающие белки находятся всегда в железодефицитном состоянии [17]. Это одна из причин, почему железо блокировано в организме мощной, легкодеформируемой мембраной эритроцита и мембранами клетки и митохондрий. Учитывая, что перечисленные выше реакции характерны для любого вида клеток и тканей, можно с большой долей вероятности предположить следующее. При критических состояниях, когда отмечаются спазм сосудов системы микроциркуляции и недостаток кислорода с последующим его избытком (следствие искусственной вентилиации лёгких, реоксигенация при реперфузии), а также некомпенсированный метаболический ацидоз и гибель жизнеспособных клеток, процесс образования свободных радикалов принимает катастрофические размеры. Причиной тому является избыток ионов Fe^{2+} и кислорода. Связь ионов железа с кислородом — взрывоопасная смесь, и природа строго следит за избытком одного и другого, исключая любую возможность сочетания этих двух элементов в свободном состоянии. Вот почему человеку всегда нужны антиоксиданты, тем более когда он находится в критическом состоянии, которое всегда сопровождается дефицитом антиоксидантов.

Гипоксия как типовой патологический процесс

Таким образом, антиоксидантные механизмы можно представить в виде каскада. На верхней ступени (в состоянии здоровья) системы иммунитета и антиоксидантной защиты справляются с различными агрессивными внешними факторами (в первую очередь, кислород) и потоком первого радикала, супероксидного O^{2-} . Состояние нормоксии всегда сопровождается появлением некоторого

количества O^{2-} , которое нам просто необходимо в повседневной жизни, где траты ферментов (супероксиддисмутаза и каталаза) на устранение O^{2-} , H_2O_2 и белков, связывающих ионы железа, до определённого уровня покрываются их синтезом в печени.

При критическом состоянии всегда развивается гипоксия в каком-либо из её вариантов, которая сопровождается расстройствами микроциркуляции или же является следствием этих расстройств, и здесь уже начинается защита — синтез повышенного количества ферментов и белков, т.к. синтез O^{2-} возрастает. Антиоксидантная система старается блокировать синтез АФК, в первую очередь O^{2-} , и не допустить образования гидроксильного радикала в реакциях Фентона и Хабера–Вайса, т.к. для этого есть условия — появляется большое количество ионов железа, ведь часть клеточного массива погибает, и увеличивается гибель эритроцитов в сосудах микроциркуляции. Супероксиддисмутаза нейтрализует O^{2-} , каталаза — H_2O_2 , увеличивается синтез трансферрина и активность церулоплазмينا [17]. Здесь уже равновесие в отношении антиоксиданты/прооксиданты нарушается, т.к. расход антиоксидантов увеличивается, и их пул в системном кровотоке и на уровне тканей уменьшается, как и увеличивается количество прооксидантов.

На этой степени каскада все будет зависеть от общего состояния организма и таких факторов, как возраст; состояние печени; частота стрессов, перенесённых ранее системой антиоксидантной защиты; время воздействия и мощности агрессии какого-либо патологического фактора [19]. Гипоксия и опосредованная ею клеточная гибель генерируют и воспалительный ответ, что ещё больше усиливает каскад критических событий на уровне клетки [20]. Кроме того, ткани в условиях гипоксии снижают свои функции, сокращая тем самым общий кровоток и приводя к дальнейшему обострению глобальной тканевой гипоксии. На этом фоне происходит увеличение вентилиации (т.е. больше кислорода идёт на производство O^{2-}), увеличивается скорость кровотока и возрастает расход кислорода на поддержание возросшей скорости метаболических процессов [12].

Процесс окисления в тканях идёт быстрее. По всей видимости, в данной ситуации возникает необходимость антиоксидантной протекции, т.к. начинается сочетанное воздействие двух мощных патогенетических факторов — кислорода и железа.

Уже в XVIII веке благодаря британскому естествоиспытателю Дж. Пристли было известно, что организм «бьётся» не только свободного железа, но и избыточного количества кислорода: «Как свеча сгорает гораздо быстрее в этом воздухе, чем в обычном, так и мы можем прожить нашу жизнь слишком быстро». Вполне возможно, что для продления жизни природа придумала и гипоксию, и условия жизни при 21% концентрации кислорода.

Как ни странно, но жизнь зародилась в аноксии [14]. Многие организмы, независимо от эволюционирующих

разнообразий дыхательной системы с целью получения кислорода из окружающей среды, пришли к жёсткой зависимости от кислорода для своего выживания. Наверное, сегодня существует необходимость и в пересмотре отношения врачебного сообщества к гипоксии. На современном этапе гипоксия рассматривается как патология, сопровождающая критические состояния и обуславливающая активные мероприятия (повышение концентрации кислорода, дыхательного объёма и т.д.) у постели больного с клиническими признаками гипоксии [21]. При этом врачи забывают, что все процессы жизнедеятельности прямо связаны с гипоксией, которая является самым мощным потенцирующим фактором в организме человека и побуждает организм сначала адаптироваться к гипоксии, а только потом искать пути её нивелирования.

Гипоксемия является общим следствием или причиной любого критического состояния. Гипоксемия в критических состояниях может быть вызвана гиповентиляцией, вентиляционно-перфузионным несоответствием, шунтированием крови справа налево или ограничением диффузии через альвеолярно-капиллярную мембрану. Гипоксемия может также возникать в результате дыхания в условиях низкого напряжения кислорода, например на большой высоте. Тканевая гипоксия (снижение клеточных или митохондриальных объёмов кислорода) может возникнуть вследствие гипоксемии или снижения доставки кислорода, а также ввиду снижения сердечного выброса или снижения количества эритроцитов (анемия). Гипоксия тканей может возникать и в ассоциации с синдромом системной воспалительной реакции, что обусловлено снижением тканевой доставки кислорода, связанным с микроциркуляторной дисфункцией; может произойти за счёт изменений клеточных энергетических путей и дисфункции митохондрий, в результате чего снижается возможность использовать имеющийся кислород (клеточная дизоксия) [20].

Компенсация к гипоксемии и тканевой гипоксии может оказаться пагубной как в случае острой асфиксии, так и в долгосрочной перспективе. Например, при болезни Монге (хроническая горная болезнь) у туземцев или при длительном проживании на высоте свыше 2500 м чрезмерный эритроцитоз в сочетании с гипоксической лёгочной вазоконстрикцией может привести к высокому давлению в лёгочной артерии и правых отделах сердца, что обусловит развитие сердечной недостаточности [22].

Механизмы, с помощью которых происходит адаптация к гипоксии, мало изучены. Кроме того, исследовать эти механизмы в контексте критического заболевания крайне сложно. Тяжелобольные пациенты значительно различаются, т.к. образуют неоднородные по возрасту, физическому состоянию, сопутствующим заболеваниям и конкретно провоцирующей болезни (травма, инфекция, ишемические события и др.) группы. Кроме того, многие патологические и физиологические процессы возникают одновременно, и тогда отделить причины от последствий

тканевой гипоксии бывает крайне сложно [20]. Именно поэтому можно предположить, что гипоксические адаптивные процессы, скорее всего, будут общими для гипоксии в любых тканях, независимо от причины, и у любых существ, зависящих от кислорода.

Тканевая гипоксия может инициировать и поддерживать многие аспекты критических состояний. Гипоксические эпителиальные клетки активируют фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин-8 (IL-8), в результате чего происходит патологическое увеличение проницаемости сосудов и высвобождение IL-6 — основного цитокина острофазового ответа. Гипоксия и опосредованная ею клеточная гибель генерируют воспалительный ответ, что ещё больше усиливает каскад критических событий на уровне клетки. Кроме того, ткани миокарда в условиях гипоксии снижают свою сократительную функцию, сокращая тем самым общий кровоток и приводя к глобальной тканевой гипоксии [23]. Однако понимание врачом сути любого критического состояния должно учитывать ряд вопросов: знаком ли человеческий организм с этим состоянием, как долго оно ему известно, есть ли у организма какие-либо пути борьбы с этим состоянием? Суть этих вопросов и их актуальность далеко не философские. Опыт жизни человека, не говоря уже о других млекопитающих существах в «доврачебную эру», очень большой, и недооценивать его нельзя. Более того, нужно изучать все аспекты, относящиеся к гипоксии, что в течение длительного времени с успехом и делает наука патофизиология.

В начале XX в., после обширных исследований овечьего фетального кровообращения, Дж. Баркрофт (1872–1947) постулировал, что среда, в которой развивается человеческий зародыш, может быть сопоставима, скорее всего, с переживаемой гипоксией на вершине горы Эверест взрослым человеком. Британский физиолог назвал эту интригующую гипотезу «Эверест в период внутриутробного развития»: чтобы выжить в условиях гипоксической матки, плод должен разрабатывать сложные физиологические стратегии, сопоставимые с условиями, в которых альпинисты покоряют великие гималайские вершины [24].

Через 100 лет, в 2009 г., М.Р. Grocott и соавт. [25] опубликовали сенсационный материал (статья «Газы артериальной крови и содержание кислорода у альпинистов на горе Эверест»), позволивший несколько по-другому посмотреть на проблему гипоксии и гипероксии. Так, в 2007 г. четверо альпинистов, спускаясь с вершины Эвереста (8848 м), сделали анализ газов артериальной крови друг у друга на высоте 8400 м над уровнем моря. Их среднее артериальное парциальное давление кислорода было 3,28 кПа (или 24,6 мм рт.ст.) при артериальной сатурации кислорода 54%, в то время как они дышали без дополнительного кислорода. Один человек в группе имел показатель напряжения кислорода 2,55 кПа (или 19,1 мм рт.ст.) — самый низкий уровень PaO_2 , когда-либо зарегистрированный у взрослого человека [25].

Этап адаптации к гипоксии как ступень эволюции человека

Адаптация к гипоксии — это эволюционно сформировавшаяся ответная реакция организма, направленная на сохранение его жизнедеятельности в условиях дефицита кислорода. Она контролируется как центральными, так и межклеточными и внутриклеточными регуляторными механизмами, необходимыми для поддержания внутриклеточного уровня кислорода, структуры и функции клетки, а также её метаболизма и в первую очередь синтеза энергии и энергозависимых процессов [26]. При этом различают две стадии формирования механизмов адаптации — фазу индукции адаптации и фазу формирования геномзависимых реакций долгосрочной адаптации.

Фаза индукции адаптации — это период генерализованного ответа на первое действие раздражителя, включающий как неспецифическую стресс-реакцию (активация адренергической и гипофизарно-адреналовой систем), так и мобилизацию специфических для гипоксии срочных компенсаторных реакций, которые обеспечивают формирование срочной защитной реакции организма от гипоксического воздействия. Эта фаза характеризуется, как правило, увеличением срочной толерантности (резистентности) организма к гипоксии, которая в постгипоксический период сравнительно быстро возвращается к исходному уровню [26]. Тем не менее в зависимости от силы первичного воздействия в этот период активируются множественные соподчинённые сигнальные системы, отражающие срочные функциональные резервы организма и составляющие основу для формирования отсроченных геномзависимых защитных эффектов долгосрочной адаптации [27].

В отличие от этого периода, отсроченная или долгосрочная адаптация формируется при длительном или многократном гипоксическом воздействии на организм [26]. Она сопровождается экспрессией мРНК, специфических белков и генов и характеризуется переходом на новый уровень регуляции кислородного гомеостаза. Функциональными показателями завершения этого периода является формирование механизмов, обеспечивающих оптимизацию масс-переносящих свойств крови, увеличение мощности работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем, экономию энергетического обмена и эффективность утилизации энергии в клетках. При этом происходят снижение вентиляции и температуры тела, потеря веса, увеличение показателя гематокрита. Кроме всего, понижается скорость дыхания, нарастает сродство гемоглобина к кислороду, увеличивается концентрация гемоглобина в результате активации эритропоэза. Биохимические трансформации на уровне клетки реализуются путём изменения кинетических свойств ферментов окислительного метаболизма, которым сопутствует увеличение эффективности окислительного фосфорилирования. В результате появляются новые популяции мелких митохондрий с набором ферментов, позволяющих им работать

в этом новом режиме. Изменение качества доставки кислорода происходит путём ремоделирования сосудов, которое направлено на уменьшение расстояния между капиллярами (ангиогенез), а энергетическое обеспечение утилизации кислорода — за счёт увеличения гликолиза и транспорта глюкозы (основного субстрата) через гистогематические барьеры [26].

Регуляция всех этих процессов осуществляется на транскрипционном уровне и модулируется индуцируемым при гипоксии специфическим белковым фактором — HIF-1 (hypoxia inducible factor), который выполняет функцию транскрипционного активатора и ключевого регулятора самых различных клеточных и системных ответов на гипоксию. Молекулярная структура HIF-1 достаточно хорошо изучена. Это гетеродимерный редокс-чувствительный белок, состоящий из двух субъединиц: индуцибельно экспрессируемой в цитозоле практически всех клеток млекопитающих кислородчувствительной субъединицы HIF-1 α и конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF-1 β [27]. Активность HIF-1 зависит от наличия субъединицы HIF-1 α , которая синтезируется в реакциях, контролируемых сигнальными системами, активируемыми через рецептор тирозинкиназы, специфический сукцинатзависимый рецептор GPR-91 и др. Его агонистами являются тирозингидроксилаза, цитокины, в том числе факторы роста, например инсулиноподобный фактор, а также сукцинат [26].

В нормоксических условиях внутриклеточный уровень субъединицы HIF-1 низок, т.к. большая его часть подвергается протекающей в цитозоле протеасомной деградации. При гипоксии, напротив, создаются предпосылки инактивации, что способствует стабилизации и аккумуляции HIF-1 α , индукции транскрипционных процессов, транслокации HIF-1 α в ядро, экспрессии HIF-1-зависимых генов-мишеней и синтезу защитных адаптивных белков. Таким образом, активность HIF-1 регулируется путём гипоксической трансдукции сигнала, который основан на уникальной кислородозависимой посттрансляционной модификации [27].

Согласно одной из гипотез, во время гипоксического воздействия активируется генерация АФК, преимущественно митохондриального происхождения, связанная с их образованием в области II и III митохондриальных комплексов и подавлением электронтранспортной функции дыхательной цепи на терминальном её участке. Считается, что этот процесс может усиливаться в постгипоксический период и приводить к развитию постгипоксического окислительного стресса, инактивации пролил-гидроксилазных реакций, ответственных за протеасомальную деградацию HIF-1 α , что и приводит к его стабилизации и аккумуляции [26].

В дальнейшем было раскрыто, что биохимическим эквивалентом гипоксии является изменение концентрации субстратов в основных метаболических путях клеток, а снижение энергопродукции в них есть следствие

нарушения фосфорилирующих процессов и химических синтезов энергии.

АТФ образуется в митохондриях с помощью гликолиза в процессе окислительного фосфорилирования и осуществляется за счёт переноса электронов из цикла Кребса по цепи транспорта электронов через NADH и FADH₂. Цепь состоит из четырёх ферментных комплексов (комплексы I–IV) и двух транспортёров (убихинон и цитохром С). В то время как электроны перемещаются вниз по цепочке, протоны перекачиваются по внутренней митохондриальной мембране, создавая электрический потенциал мембраны. Этот «хемиосмотический градиент» предоставляет энергию для АТФ-синтазы в комплекс V [28].

АТФ не синтезируется вне цикла Кребса и без кислорода. Кислород не усвоится без энергетического эквивалента. Это единый жизненный цикл.

Таким образом, субстрат для передачи электронов и последующей выработки АТФ синтезируется в основном из глюкозы (через гликолиз) или β-окисления жиров через цикл Кребса и при участии сукцината в электрон-транспортной цепи. Но неполное восстановление кислорода (митохондрии используют приблизительно 98% общего объёма потребляемого кислорода) способствует увеличению производства супероксидного радикала (в основном на комплексе I, но также комплексе III) [26]. И чем больше задолженность клетки в кислороде, тем больше митохондрии продуцируют АФК, и больше требуют участия антиоксидантов (например, супероксиддисмутазы, глутатион), чтобы защититься от повреждений, вызванных АФК. Так формируется антиоксидантная недостаточность собственных митохондриальных ферментов.

На сегодняшний день установлено, что реализация срочной адаптации (которая длится от нескольких часов до нескольких суток) к гипоксии осуществляется только за счёт мобилизации энергоресурсов: их централизации, интенсификации катаболизма углеводов, жиров и белков, а также подавления анаболических процессов в тканях. Например, при тяжёлом шоке эти процессы не могут в полной мере компенсировать снижение общей энергопродукции и теплопродукции, что влечёт за собой развитие гипотермии — последнего защитного механизма. Раньше считали, что аэробный синтез энергии является мишенью для гипоксии за счёт кинетических особенностей цитохромоксидазы, т.е. причина энергодефицита кроется в терминальном звене дыхательной цепи. Но сегодня уже доказано, что причиной снижения синтеза энергии при гипоксии являются изменения активности митохондриальных ферментов на субстратном (II) участке дыхательной цепи, где ведущую роль играет HIF-1 (гипоксия-индуцированный фактор), синтез которой начинается по сигналу от сукцинатзависимого рецептора GPR91. По мнению авторитетного исследователя в области гипоксии Л.Д. Лукьяновой, ключевым моментом в развитии гипоксии всегда является нарушение субстратного звена в дыхательной цепи митохондрий, а именно дефицит сукцината, который

обеспечивает функционирование II участка дыхательной цепи [26]. И это уже не гипотеза, а аксиома, которая подерживается многими исследователями.

Сегодня довольно широко освещена роль сукцината в поддержании функционирования клеток в структуре гипоталамуса — центра регуляции всех основных процессов жизнеобеспечения. Этой теме посвящён уникальный обзор Т.Т. Chen и соавт. «Поддержание гипоталамусом гомеостаза при старении: центральные и периферические роли сукцината» [29], где аргументированно говорится о месте сукцината в механизме старения человека. Старение, по мнению авторов, это фенотип в результате накопления генетических, клеточных и молекулярных повреждений. Старение — это необратимое явление, которое характеризуется прогрессирующим снижением всех физиологических функций. У обоих полов наблюдается потеря тонуса мышц и прочности костей, снижение уровня энергии, ослабление иммунитета, вырождение когнитивных способностей и увеличение жировых отложений, что вторично приводит к увеличению риска метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Многие факторы определяются как причина или следствие возрастного снижения различных функций. Гипоталамус является не только источником этих факторов, но местом синтеза ряда гормонов, ответственных за общий гомеостаз в организме [29]. В обзоре постулируется, что сукцинат — это один из самых известных метаболитов цикла Кребса. Окисление сукцината в митохондриях обеспечивает максимально мощный выход энергии в единицу времени. Внутри митохондрий сукцинат синтезируется по команде триггера — сукцинатзависимого рецептора (SUCN1 или GPR91), осуществляющего опосредованный сигнальный путь во многих периферических тканях, включая гипоталамус. Одним из действий сукцината является стабилизация клеточных структур в условиях гипоксии и стресса путём индуцирования регулятора гипоксии (HIF-1α) [29], о котором речь уже шла выше.

Данные обзора дают возможность предположить, что сукцинат обладает мощным потенциалом для восстановления частично потерянных функций, связанных не только с механизмом клеточного, органного старения (другими словами, износом органа), но и системного старения. Считается, что старение является многофакторным и кумулятивным процессом с множеством участников, взаимодействующих друг с другом в каскаде, поэтому трудно определить одну специфическую причину. Но вполне возможно, что основная причина лежит на поверхности — это гипоксия и активация свободнорадикального окисления.

Обобщая представленный материал, можно сделать несколько выводов.

В ответ на острую гипоксию происходит активация сложных механизмов на уровне генов, берущих начало от сукцинатзависимого рецептора GPR91 и сигнальной молекулы «в лице» сукцината, посредством чего начинается

формирование срочной резистентности и увеличение уровня HIF-1 α . Активация сукцинатзависимого рецептора GPR91 и HIF-1 α влечёт увеличение интенсивности окислительного фосфорилирования для синтеза АТФ. Синтез макроэргов происходит в условиях более экономных (укорочение комплексов в дыхательной цепи за счёт торможения работы I комплекса), т.к. при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме как от молекулы янтарной кислоты, потому что при окислении янтарной кислоты водород поступает на значительно более близкий к кислороду участок дыхательной цепи [26–29]. Организму так удобно и экономно в энергетическом плане.

Торможение работы I комплекса обусловлено ещё и тем, что именно в нём происходит наиболее активный синтез супероксидного анион-радикала, что является эквивалентом защитной реакции в условиях гипоксии. Комплекс I, как опасный участок, как бы выпадает из обоймы дыхательной цепи, и опасность увеличивается в период реоксигенации и реперфузии [26]. Следствием «экономии» является увеличение интенсивности работы II комплекса в дыхательной цепи митохондрий, истощение резервов синтеза эндогенного сукцината. Это ключевая биохимическая «поломка», которая приводит не только к замедлению митохондриального синтеза АТФ, но и к расстройству всего обмена веществ в органелле в целом (митохондриальная дисфункция)» [30]. Она может быть локальной (повреждение гепатоцитов), но с увеличением опасности гипоксии сформируется полиорганная митохондриальная дисфункция [31, 32]. Возможно, что это и есть переход физиологической, или привычной, подконтрольной гипоксии в гипоксию патологическую.

Гипоксия путём различных механизмов способствует включению в первую очередь факторов защиты в виде увеличения синтеза и активности ферментов антиоксидантной защиты, т.к. главная задача для клетки — устранить O_2^- , чтобы избежать синтеза более опасных радикалов кислорода, таких как гидроксильный радикал. По всей видимости, это второй механизм — истощение всех механизмов срочной адаптации — приводит к развитию патологической гипоксии как типовому патологическому процессу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипоксия — вечный спутник человека, т.к. каждый его вдох потенцируется гипоксией. Наверное, количество вдохов, отпущенное природой, так или иначе связано с ролью сукцинатов в обеспечении процессов тканевого дыхания. Каждая клетка дышит, устаёт, умирает. Ей на смену приходит другая, которая, в принципе, и «рождается» от утечки кислорода в виде свободных радикалов. Поддержание тканевого дыхания — это энергозатратный процесс, требующий присутствия кислорода и определённого количества субстрата в виде сукцината,

синтез которого также лимитирован. Можно представить, как идут траты сукцината у часто болеющих людей, т.к. любой воспалительный (острый или хронический) процесс потенцирует увеличение интенсивности метаболических процессов. Болеющий человек, таким образом, и «живёт» быстрее, т.к. тратит огромное количество энергии и кислорода для её синтеза на поддержание тканевого дыхания.

Но в чём существенная разница причинно-следственной связи, скажем, для врача, оказывающего неотложную медицинскую помощь? Важны ли для него суть и понимание биохимических трансформаций на уровне тканей, и будет ли такое понимание влиять на выбор той или иной лечебной тактики? Гипоксия всегда будет определяющим фактором, что, в свою очередь, будет требовать от врача её коррекции, и в каждом случае — принятия решения о необходимости использования оксигенотерапии.

Оксигенотерапия может сыграть отрицательную роль, т.к. избыток кислорода приведёт к ещё более выраженной вазоконстрикции, т.к. уже включён механизм ранней адаптации к гипоксии, заблокирован I комплекс дыхательной цепи, интенсивно работает II комплекс и идёт интенсивный расход сукцината для синтеза АТФ в условиях гликолиза. В этих условиях любая концентрация кислорода выше привычного 21% будет реализовываться в ускоренном синтезе $\bullet O_2^-$ и его трансформации при участии оксида азота в пироксинитрит, который приведёт к тотальной вазодилатации, артериальной гипотензии, снижению сердечного выброса, усугублению ишемии за счёт уменьшения кровенаполнения коронарных сосудов и углублению гипоксии миокарда. Наверно, с учётом этих событий и назначают как можно быстрее пациентам со спазмом коронарных сосудов препараты группы нитратов, как бы замещая эндогенный оксид азота (который связался с анион-радикалом с образованием пироксинитрита) на экзогенный. Так решается проблема ишемии. Однако, решает ли подобная тактика проблему гипоксии? Ведь механизм ранней адаптации уже запущен, включён механизм гликолиза, и митохондриальная дыхательная цепь работает в условиях дефицита кислорода без участия I комплекса, в отличие от условий нормоксии. Мы решили проблему доставки кислорода путём улучшения состояния сосудистых магистралей, изменив тонус сосудистой стенки. Мало того, мы запустили механизм реперфузии и реоксигенации. Таким образом, создавая избыток кислорода, мы «перенапрягаем» процессы ранней адаптации к гипоксии, потенцируем синтез радикалов (O_2^-), расходует эндогенные антиоксиданты. Для тканей, страдающих от недостатка кислорода, необходимо, чтобы поступающий кислород в большем, чем в период ишемии, количестве усвоился, но при этом им требуется столько кислорода, сколько им нужно, и не больше. Следовательно, необходимо создать условия в виде привычной энергетике, вернее, энергетического субстрата в виде сукцината, чтобы вернуть процесс на привычные рельсы

аэробного окислительного фосфорилирования и снять нагрузку с «уставшего» II комплекса. Речь идёт о заместительной терапии, т.к. эндогенный сукцинат очень дорог. И цена его в условиях избытка кислорода только возрастает, т.к. возрастает и его расход, ведь кислород нужно ещё и усвоить.

Всё наше тело — сложный антиоксидантный механизм, адаптированный к постепенному увеличению концентрации кислорода в атмосфере (в течение 4 млрд лет) до 40% в палеозойскую эру. Человек жил в течение последних 300 000 лет, дыша атмосферой с концентрацией кислорода 21%. Только человек, находясь в отделении реанимации и интенсивной терапии, подвергается воздействию чистого кислорода и гипероксемии. Это приводит к увеличению количества свободных радикалов с системными эффектами (повреждение клеток и ДНК, сужение сосудов, микрососудов, повреждение лёгких и т.д.). Продолжать игнорировать кислородный избыток уже неэтично, учитывая количество доступных данных. Анестезиологам-реаниматологам пора, наконец, достичь понимания сути кислородной терапии и обеспечить правильную дозу кислорода для лечения гипоксемии с целью избежать гипероксемии и отлучить пациентов от кислорода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bosco G., Paganini M., Giacomini T.A., et al. Oxidative stress and inflammation, MicroRNA, and hemoglobin variations after administration of oxygen at different pressures and concentrations: a randomized trial // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, N 18. P. 9755. doi: 10.3390/ijerph18189755
2. Douin D.J., Anderson E.L., Dylla L., et al. Association between hyperoxia, supplemental oxygen, and mortality in critically injured patients // *Critical Care Explorations*. 2021. Vol. 3, N 5. P. e0418. doi: 10.1097/CCE.0000000000000418
3. Hsia C.C., Schmitz W.A., Lambert M., et al. Evolution of air breathing: oxygen homeostasis and the transitions from water to land and sky // *Compr Physiol*. 2013. Vol. 3, N 2. P. 849–915. doi: 10.1002/cphy.c120003
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва: Наука, 1972. 252 с.
5. Карбышев М.С., Абдуллаев Ш.П. Биохимия оксидативного стресса: учебно-методическое пособие / под ред. А.В. Шестопалова. Москва, 2018. 60 с.
6. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники. Серия биофизика. Т. 29. Москва, 1992. 250 с.
7. Лыско А.И., Дудченко А.М. Каталитические антиоксиданты: потенциальные терапевтические средства для коррекции патологий, вызываемых оксидативным стрессом // *Патогенез*. 2013. Т. 11, № 3. С. 22–28.
8. Semenza G.L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor // *Genes Dev*. 2000. Vol. 14, N 16. P. 1983–1991.
9. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции //

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. Ю.П. Орлов, Е.Н. Какуля — поиск и анализ литературных данных, написание текста статьи; С.В. Свиридов — общее руководство и редактирование текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. Yu.P. Orlov, E.N. Kakulya — search and analysis of literature data, writing the text of the article; S.V. Sviridov — guidance and editing the text of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011. № 1. С. 3–19.

10. Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug // *Crit Care*. 2009. Vol. 13, N 1. P. 205. doi: 10.1186/cc7151

11. Koskenkorva-Frank T.S., Weiss G., Koppenol W.H., Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress // *Free Radic Biol Med*. 2013. Vol. 65. P. 1174–1194. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.001

12. Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms // *Redox Biol*. 2013. Vol. 1, N 1. P. 244–257. doi: 10.1016/j.redox.2013.01.014

13. Morel O., Perret T., Delarche N., et al. Pharmacological approaches to reperfusion therapy // *Cardiovasc Res*. 2012. Vol. 94, N 2. P. 246–252. doi: 10.1093/cvr/cvs114

14. Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы: эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты. Санкт-Петербург: Игра, 2000. 294 с.

15. Vinchi F., Tolosano E. Therapeutic approaches to limit hemolysis driven endothelial dysfunction: scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis // *Oxid Med Cell Longev*. 2013. Vol. 2013. P. 396527. doi: 10.1155/2013/396527

16. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Ночная Ю.А., Руднов В.А. Анемия воспаления: особенности, необходимость и возможность коррекции. Обзор литературы // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019. № 1. С. 20–35. doi: 10.21320/1818-474X-2019-1-20-35

17. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. Учебник для студентов медицинских вузов. Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2001. 688 с.
18. Moffett J.W., Zika R.G. Reaction kinetics of hydrogen peroxide with copper and iron in seawater // *Environ Sci Technol*. 1987. Vol. 21, N 8. P. 804–810. doi: 10.1021/es00162a012
19. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Проблемы адаптации и учение о здоровье. Москва: РУДН, 2006. 284 с.
20. Литвицкий П.Ф. Гипоксия // *Вопросы современной педиатрии*. 2016. Т. 15, № 1. С. 45–58. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1499
21. Ke Z.W., Jiang Y., Bao Y.P., et al. Intensivists' response to hyperoxemia in mechanical ventilation patients: the status quo and related factors // *World J Emerg Med*. 2021. Vol. 12, N 3. P. 202–206. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.007
22. Azad P., Stobdan T., Zhou D., et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology // *J Mol Med (Berl)*. 2017. Vol. 95, N 12. P. 1269–1282. doi: 10.1007/s00109-017-1584-7
23. Pham K., Parikh K., Heinrich E.C. Hypoxia and inflammation: insights from high-altitude physiology // *Front Physiol*. 2021. Vol. 12. P. 676782. doi: 10.3389/fphys.2021.676782
24. Longo L.D. Sir Joseph Barcroft: one victorian physiologist's contributions to a half century of discovery // *J Physiol*. 2016. Vol. 594, N 5. P. 1113–1125. doi: 10.1113/JP270078
25. Grocott M.P., Martin D.S., Levett D.Z., et al.; Caudwell Xtreme Everest Research Group. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 360, N 2. P. 140–149. doi: 10.1056/NEJMoa0801581
26. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. Москва: РАН, 2019. 215 с.
27. Hirota K. Basic biology of hypoxic responses mediated by the transcription factor HIFs and its implication for medicine // *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, N 2. P. 32. doi: 10.3390/biomedicines8020032
28. Hirota K. An intimate crosstalk between iron homeostasis and oxygen metabolism regulated by the hypoxia-inducible factors (HIFs) // *Free Radic Biol Med*. 2019. Vol. 133. P. 118–129. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.018
29. Chen T.T., Maevsky E.I., Uchitel M.L. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015. Vol. 6. P. 7. doi: 10.3389/fendo.2015.00007
30. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multiorgan failure // *Virulence*. 2014. Vol. 5, N 1. P. 66–72. doi: 10.4161/viru.26907
31. Singer M., de Santis V., Vitale D., Jefcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation // *Lancet*. 2004. Vol. 364, N 9433. P. 545–548. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3
32. Hirota K. Hypoxia-dependent signaling in perioperative and critical care medicine // *J Anesth*. 2021. Vol. 35, N 5. P. 741–756. doi: 10.1007/s00540-021-02940-w

REFERENCES

1. Bosco G, Paganini M, Giacom TA, et al. Oxidative stress and inflammation, MicroRNA, and hemoglobin variations after administration of oxygen at different pressures and concentrations: a randomized trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18):9755. doi: 10.3390/ijerph18189755
2. Douin DJ, Anderson EL, Dylla L, et al. Association between hyperoxia, supplemental oxygen, and mortality in critically injured patients. *Critical Care Explorations*. 2021;3(5):e0418. doi: 10.1097/CCE.0000000000000418
3. Hsia CC, Schmitz WA, Lambert M, et al. Evolution of air breathing: oxygen homeostasis and the transitions from water to land and sky. *Compr Physiol*. 2013;3(2):849–915. doi: 10.1002/cphy.c120003
4. Vladimirov YA, Archakov AI. Lipid peroxidation in biological membranes. Moscow: Nauka; 1972. 252 p. (In Russ).
5. Karbyshev MS, Abdullaev ShP. Biochemistry of oxidative stress: an educational and methodical manual. Ed. by A.V. Shestopalov. Moscow; 2018. 60 p. (In Russ).
6. Vladimirov YuA, Azizova OA, Deev AI. Free radicals in living systems. Results of science and technology. Biophysics series. Vol. 29. Moscow; 1992. 250 p. (In Russ).
7. Lysko AI, Dudchenko AM. Catalytic antioxidants: potential therapeutic agents for the correction of pathologies caused by oxidative stress. *Pathogenesis*. 2013;11(3):22–28. (In Russ).
8. Semenza GL. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. *Genes Dev*. 2000;14(16):1983–1991.
9. Lukyanova LD. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in systemic regulation. *Pathological Physiology Experimental Therapy*. 2011(1):3–19. (In Russ).
10. Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Crit Care*. 2009;1(1):205. doi: 10.1186/cc7151
11. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:1174–1194. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.001
12. Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox Biol*. 2013;1(1):244–257. doi: 10.1016/j.redox.2013.01.014
13. Morel O, Perret T, Delarche N, et al. Pharmacological approaches to reperfusion therapy. *Cardiovasc Res*. 2012;94(2):246–252. doi: 10.1093/cvr/cvs114
14. Yankovsky OY. Oxygen toxicity and biological systems: evolutionary, ecological and biomedical aspects. Saint Petersburg: Game; 2000. 294 p. (In Russ).
15. Vinchi F, Tolosano E. Therapeutic approaches to limit hemolysis driven endothelial dysfunction: scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:396527. doi: 10.1155/2013/396527
16. Orlov YP, Govorova NV, Nocturnal YA, Rudnov VA. Anemia of inflammation: features, necessity and possibility of correction. Literature review. *Bulletin Intensive Therapy Named After A.I. Saltanov*. 2019;(1):20–35. (In Russ). doi: 10.21320/1818-474X-2019-1-20-35
17. Zaichik AS, Churilov LP. Fundamentals of pathochemistry. Textbook for medical university students. Saint Petersburg: ALBI; 2001. 688 p. (In Russ).

18. Moffett JW, Zika RG. Reaction kinetics of hydrogen peroxide with copper and iron in seawater. *Environ Sci Technol.* 1987;21(8):804–810. doi: 10.1021/es00162a012
19. Aghajanyan NA, Bayevsky RM, Berseneva AP. Problems of adaptation and the doctrine of health. Moscow: RUDN; 2006. 284 p. (In Russ).
20. Litvitsky PF. Hypoxia. *Issues Modern Pediatrics.* 2016;15(1):45–58. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v15i1.1499
21. Ke ZW, Jiang Y, Bao YP, et al. Intensivists' response to hyperoxemia in mechanical ventilation patients: The status quo and related factors. *World J Emerg Med.* 2021;12(3):202–206. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.007
22. Azad P, Stobdan T, Zhou D, et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology. *J Mol Med (Berl).* 2017;95(12):1269–1282. doi: 10.1007/s00109-017-1584-7
23. Pham K, Parikh K, Heinrich EC. Hypoxia and inflammation: insights from high-altitude physiology. *Front Physiol.* 2021;12:676782. doi: 10.3389/fphys.2021.676782
24. Longo LD. Sir Joseph Barcroft: one victorian physiologist's contributions to a half century of discovery. *J Physiol.* 2016;594(5):1113–1125. doi: 10.1113/JP270078
25. Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, et al.; Caudwell Xtreme Everest Research Group. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med.* 2009;360(2):140–149. doi: 10.1056/NEJMoa0801581
26. Lukyanova LD. Signaling mechanisms of hypoxia. Moscow: RAS; 2019. 215 p. (In Russ).
27. Hirota K. Basic biology of hypoxic responses mediated by the transcription factor HIFs and its implication for medicine. *Biomedicines.* 2020;8(2):32. doi: 10.3390/biomedicines8020032
28. Hirota K. An intimate crosstalk between iron homeostasis and oxygen metabolism regulated by the hypoxia-inducible factors (HIFs). *Free Radic Biol Med.* 2019;133:118–129. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.018
29. Chen TT, Maevsky EI, Uchitel ML. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:7. doi: 10.3389/fendo.2015.00007
30. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multiorgan failure. *Virulence.* 2014;5(1):66–72. doi: 10.4161/viru.26907
31. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jefcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet.* 2004;364(9433):545–548. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3
32. Hirota K. Hypoxia-dependent signaling in perioperative and critical care medicine. *J Anesth.* 2021;35(5):741–756. doi: 10.1007/s00540-021-02940-w

ОБ АВТОРАХ

* **Какуля Евгений Николаевич**, к.м.н.;
адрес: Россия, 644119, Омск, ул. Перелета, д. 9;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-6051>;
eLibrary SPIN: 5953-4315; e-mail: vrach2248@yandex.ru

Орлов Юрий Петрович, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6747-998X>;
eLibrary SPIN: 3811-7817; e-mail: orlov-up@mail.ru

Свиридов Сергей Викторович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;
eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: sviridov.ru@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Evgeny N. Kakulya**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 9 Pereleta street, 644119, Omsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-6051>;
eLibrary SPIN: 5953-4315; e-mail: vrach2248@yandex.ru

Yurii P. Orlov, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6747-998X>;
eLibrary SPIN: 3811-7817; e-mail: orlov-up@mail.ru

Sergey V. Sviridov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;
eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: sviridov.ru@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author