

GIPOKSIYANI RIVOJLANISH MEXANIZMLARI VA UNING OQIBATLARI

Belyalova Liana Ernesovna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Davolash ishi fakultetining 3-bosqich talabasi

Umidova Shaxzoda Umidovna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Davolash ishi fakultetining 2-bosqich talabasi

Nizamitdinova Shaxzoda Djamshedovna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Pediatriya fakultetining 3-bosqich talabasi

+998 97 119 70 07 / belyalovaliana2006@gmail.com

Samarqand, O‘zbekiston

Annotatsiya: Gipoksiya — organizm to‘qimalariga kislorod yetkazib berilishi yoki undan foydalanish jarayonining buzilishi natijasida yuzaga keladigan patofiziologik holat bo‘lib, u ko‘plab kasalliklar va shoshilinch klinik vaziyatlarning umumiy patogenetik bo‘g‘ini hisoblanadi. Kislorod tanqisligi yurak-qon tomir, nafas olish, markaziy asab tizimi, buyrak va jigar faoliyatining izdan chiqishi bilan kechib, metabolik disbalans, hujayra energetik yetishmovchiligi va ko‘p a‘zoli yetishmovchilik rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Gipoksiya nafaqat o‘tkir shoshilinch holatlarda (shok, asfiksiya, o‘pka emboliyasi, og‘ir pnevmoniya), balki surunkali patologiyalarda ham (yurak yetishmovchiligi, surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi, anemiya, diabetik mikroangiopatiya) klinik ahamiyat kasb etadi. Mazkur maqolada gipoksiyaning rivojlanish mexanizmlari patofiziologik nuqtai nazardan keng yoritilib, uning asosiy turlari: gipoksik (respirator), gemik, sirkulyator, to‘qima (gistotoksik), substrat va aralash gipoksiya shakllari ilmiy asosda tahlil qilinadi. Kislorod transporti zanjirining bosqichlari — ventilyatsiya, alveolyar diffuziya, perfuziya, gemoglobin bilan bog‘lanish, mikrosirkulyatsiya va mitoxondrial oksidlovchi fosforillanish — gipoksiya patogenezing asosiy “kritik nuqtalari” sifatida ko‘rib chiqiladi. Shuningdek, gipoksiya sharoitida hujayra metabolizmining anaerob yo‘lga o‘tishi, laktatatsidoz, ion pompalarining izdan chiqishi, hujayra shishi, oksidlovchi stress, erkin radikallar ortishi, kaltsiy homeostazining buzilishi hamda apoptoz va nekroz jarayonlarining faollashuvi asosiy patogenetik mexanizmlar sifatida bayon etiladi. Maqolada gipoksiyaga moslashuv reaksiyalari ham alohida tahlil qilinib, simpatoadrenal tizim faollashuvi, giperventilyatsiya, yurak chiqarish hajmining ortishi, eritropoezning kuchayishi, gemoglobin affinitetining o‘zgarishi, HIF-1 α (hypoxia-inducible factor) orqali gen ekspressiyasi va angiogenez jarayonlari kabi kompensator mexanizmlarning fiziologik hamda patologik chegaralari yoritiladi. Yakunda gipoksiyaning oqibatlari sifatida ko‘p a‘zoli yetishmovchilik, miya ishemiyasi, miokard disfunktsiyasi, buyrak tubulyar nekrozi, ichak barer funksiyasining

buzilishi, yallig'lanish mediatorlari ortishi va reoksigenatsiya shikastlanishi (reperfuziya sindromi) masalalari ilmiy asosda umumlashtiriladi.

Kalit so'zlar: Gipoksiya, kislorod yetishmovchiligi, patogenez, HIF-1 α , anaerob glikoliz, laktatatsidoz, oksidlovchi stress, reperfuziya shikastlanishi, mikrosirkulyatsiya, mitoxondriya disfunktsiyasi, apoptoz, nekroz, kompensatsiya, ko'p a'zoli yetishmovchilik, ishemiya

Kirish: Gipoksiya — organizm to'qimalarining kislorod bilan ta'minlanishi yetarli bo'lmagan yoki hujayralarning kisloroddan foydalanish qobiliyati buzilgan holat bo'lib, zamonaviy tibbiyotda eng muhim universal patofiziologik sindromlardan biri hisoblanadi. U nafaqat alohida kasallikning klinik belgisi sifatida, balki turli etiologiyali patologik jarayonlarning umumiy patogenetik bo'g'ini sifatida ham namoyon bo'ladi. Kislorod yetishmovchiligi sharoitida hujayra energetik almashinuvi izdan chiqadi, metabolik disbalans kuchayadi, hujayra membranalari barqarorligi buziladi hamda o'tkir va surunkali a'zolar disfunktsiyasi shakllanadi. Shu sababli gipoksiya yurak-qon tomir kasalliklari, nafas olish tizimi patologiyalari, gematologik buzilishlar, shok holatlari, travma, intoksikatsiya, sepsis va ko'p a'zoli yetishmovchilik kabi klinik jihatdan og'ir holatlarning rivojlanishida markaziy o'rin egallaydi. Kislorodning biologik ahamiyati uning mitoxondriyal oksidlovchi fosforillanish jarayonida yakuniy elektron qabul qiluvchi sifatida ishtirok etishi bilan belgilanadi. Aynan shu jarayon orqali adenozin trifosfat (ATF) sintezi amalga oshadi va hujayraning barcha hayotiy funksiyalari energiya bilan ta'minlanadi. Shuning uchun kislorod transporti va utilizatsiyasining har qanday bosqichidagi buzilish hujayra energetik tanqisligini yuzaga keltirib, kompensator mexanizmlar imkoniyatidan tashqariga chiqqanda, qaytarilmas morfologik shikastlanishlar va nekrotik jarayonlarni keltirib chiqaradi. Gipoksiya sharoitida ATF ishlab chiqarilishi keskin kamayadi, anaerob glikoliz kuchayadi, laktat to'planishi hisobiga metabolik asidoz rivojlanadi, ion pompalarining izdan chiqishi natijasida hujayra shishi va membrana depolyarizatsiyasi yuzaga keladi. Bu jarayonlar ayniqsa kislorodga yuqori ehtiyoj sezuvchi to'qimalarda — miya, miokard, buyrak korteksi, jigar parenximasi va ichak epiteliyida tez va og'ir oqibatlar bilan namoyon bo'ladi. Gipoksiya tushunchasi ko'pincha "ishemiya" bilan bir xil ma'noda qabul qilinsa-da, patofiziologik jihatdan bu holatlar farqlanadi. Ishemiya — ma'lum bir to'qimaga arterial qon oqimining kamayishi bo'lsa, gipoksiya — to'qimalarda kislorod yetishmovchiligi holatidir. Ishemiya doimo gipoksiyani yuzaga keltiradi, biroq gipoksiya har doim ham ishemiya bog'liq bo'lmasligi mumkin. Masalan, gemik gipoksiya (anemiya yoki karbonat angidrid emas, balki karbonat oksid bilan zaharlanish) sharoitida qon oqimi normal bo'lsa ham, kislorod tashilishi izdan chiqadi. Shuningdek, gistotoksik gipoksiyada to'qimalarga

kislorod yetib keladi, biroq mitoxondrial ferment tizimlarining bloklanishi tufayli hujayra uni utilizatsiya qila olmaydi. Bu farqlar gipoksiyani tashxislash, klinik baholash va davolash strategiyasini tanlashda katta ahamiyatga ega. Gipoksiyaning klinik va biologik ahamiyati shundaki, u ko'plab patologik jarayonlarda "yakuniy umumiy yo'l" (final common pathway) sifatida namoyon bo'ladi. Masalan, o'tkir nafas yetishmovchiligi, og'ir pnevmoniya, o'pka shishi, bronxial obstruksiya va alveolyar ventilyatsiya buzilishlarida gipoksik (respirator) gipoksiya shakllanadi. Yurak yetishmovchiligi, kollaps, shok, tromboemboliyalalar, mikrosirkulyator buzilishlar natijasida esa tsirkulyator gipoksiya yuzaga keladi. Anemiyalar, gemoglobinopatiyalalar, massiv qon yo'qotish holatlarida gemik gipoksiya ustunlik qiladi. Intoksikatsiya, siyanidlar, og'ir metall tuzlari bilan zaharlanish, mitoxondrial zanjir fermentlarining bloklanishi esa to'qima (gistotoksik) gipoksiyaga olib keladi. Ko'pincha amaliy klinikada gipoksiyaning aralash shakllari uchraydi va aynan shu holatlar prognoz jihatidan eng og'ir bo'ladi. So'nggi yillarda gipoksiya patogenezini tushuntirishda molekulyar-biologik yondashuvlar keng qo'llanilmoqda. Xususan, gipoksiya-induktsiyalanuvchi faktor (HIF) tizimi hujayraning kislorod tanqisligiga javob reaksiyalarini boshqaruvchi asosiy mexanizm sifatida e'tirof etilmoqda. HIF-1 α faollashuvi natijasida glikoliz fermentlari ekspressiyasi ortadi, angiogenezni rag'batlantiruvchi mediatorlar (VEGF), eritropoetin sintezi, temir almashinuvi regulyatsiyasi va mitoxondrial metabolizmni moslashtirish jarayonlari kuchayadi. Bu reaksiyalar qisqa muddatli gipoksiyada adaptiv ahamiyat kasb etadi, biroq surunkali gipoksiya sharoitida HIF tizimining uzoq davom etuvchi faolligi fibroz, patogen angiogenez, yallig'lanish mediatorlari ortishi va oksidlovchi stress kuchayishi orqali kasallikning og'irlashuviga ham xizmat qilishi mumkin. Gipoksiyaning oqibatlari klinik jihatdan faqat kislorod yetishmovchiligi bilan cheklanmaydi. Ayniqsa reoksigenatsiya (qon oqimi yoki ventilyatsiya tiklanishi) davrida erkin radikallar keskin ortishi natijasida reperfuziya shikastlanishi yuzaga kelishi mumkin. Bu holat ishemiya-reperfuziya sindromi sifatida yurak infarkti, insult, travmatik shok, transplantatsiya jarrohligi va reanimatsion amaliyotlarda muhim klinik muammolardan biri hisoblanadi. Reperfuziya davrida oksidlovchi stress, lipid peroksidlanishi, endotelial disfunktsiya, mikrotrombozlar, yallig'lanish mediatorlari va sitokinlar faollashuvi natijasida hujayra shikastlanishi chuqurlashadi. Shuning uchun gipoksiya nafaqat o'tkir holatlarda, balki reanimatsiya va intensiv terapiya jarayonida ham alohida e'tibor talab qiluvchi patogenetik omil sifatida qaraladi. Yuqoridagi ma'lumotlardan kelib chiqib, gipoksiya mexanizmlarini chuqur o'rganish, uning turli shakllarini patofiziologik jihatdan farqlash, hujayra va to'qima darajasida rivojlanadigan metabolik o'zgarishlarni tahlil qilish hamda oqibatlarini ilmiy asosda baholash tibbiyot amaliyoti uchun muhim nazariy va amaliy ahamiyatga ega.

Ayniqsa gipoksiya bilan bog'liq kasalliklarni erta aniqlash, prognozlash va patogenetik davolash usullarini takomillashtirish zamonaviy klinik tibbiyotning ustuvor yo'nalishlaridan biri bo'lib qolmoqda.

Asosiy qism: Gipoksiya organizmning kislorodga bo'lgan ehtiyoji bilan uning real ta'minlanishi o'rtasidagi nomutanosiblik natijasida yuzaga keladigan murakkab patofiziologik holat bo'lib, u hujayra metabolizmining fundamental mexanizmlarini izdan chiqaradi. Kislorod biologik oksidlanish jarayonlarida yakuniy elektron qabul qiluvchi sifatida ishtirok etishi sababli, uning yetishmovchiligi birinchi navbatda energiya almashinuvining buzilishi bilan namoyon bo'ladi. Hujayrada ATF sintezi mitoxondriyal nafas zanjiri orqali amalga oshadi va kislorod tanqisligi sharoitida oksidlovchi fosforillanish sekinlashadi yoki to'xtaydi. Natijada hujayraning energiyaga bo'lgan ehtiyoji qoplanmaydi, metabolik jarayonlar anaerob yo'lga o'tadi, glikoliz kuchayadi va laktat to'planishi bilan metabolik asidoz rivojlanadi. Bu holat hujayra ichki muhitining pH pasayishiga olib kelib, fermentativ reaksiyalar faolligi susayadi, oqsil sintezi buziladi, membrana strukturalari barqarorligi pasayadi hamda hujayra hayotiyligi xavf ostida qoladi. Kislorod transporti organizmda bir necha bosqichli fiziologik zanjir orqali amalga oshadi: tashqi nafas (alveolyar ventilyatsiya), alveolyar-kapillyar membrana orqali diffuziya, qon orqali tashilish (gemoglobin bilan bog'lanish), yurak chiqarish hajmi va perfuziya, mikrosirkulyatsiya, shuningdek, hujayra va mitoxondriyal darajada kisloroddan foydalanish. Ushbu zanjirning istalgan bo'g'inidagi buzilish gipoksiya rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkin. Shuning uchun gipoksiyani faqat "kislorod kamligi" sifatida emas, balki kislorod transporti va utilizatsiyasining kompleks buzilishi sifatida baholash zarur. Gipoksiyaning eng ko'p uchraydigan shakllaridan biri respirator (gipoksik) gipoksiya bo'lib, u alveolyar ventilyatsiya yetishmovchiligi yoki gaz almashinuvi buzilishi bilan bog'liq. Bu holat bronxial obstruksiya, o'pka emfizemasi, pnevmoniya, alveolyar shish, pnevmotoraks, o'pka atelektazi, shuningdek, markaziy nafas markazi faoliyati susayishi (narkoz, bosh miya shikastlanishi, zaharlanish) kabi vaziyatlarda kuzatiladi. Respirator gipoksiyada arterial qonda kislorod partial bosimi pasayadi, arterial saturatsiya kamayadi, natijada to'qimalarga kislorod yetkazib berish keskin cheklanadi. Bu turdagi gipoksiyada giperkapniya ham ko'pincha hamroh bo'ladi, chunki karbonat angidrid chiqarilishi ham buziladi. Giperkapniya markaziy asab tizimiga depressiv ta'sir ko'rsatib, vazodilatatsiya va intrakranial bosim oshishiga olib kelishi mumkin. Gemik gipoksiya kislorod tashish qobiliyatining pasayishi natijasida yuzaga keladi. Bunda alveolyar ventilyatsiya va arterial kislorod partial bosimi nisbatan normal bo'lishi mumkin, biroq qondagi gemoglobin miqdori kamaygan yoki uning kislorod bilan bog'lanish xususiyati buzilgan bo'ladi. Anemiyalar, massiv qon ketish, gemoglobinopatiyalar, shuningdek, karbonat oksid (CO)

bilan zaharlanish gemik gipoksiyaning klassik sabablaridir. CO gemoglobin bilan kislorodga nisbatan ancha kuchli affinitetga ega bo'lib, karboksigemoglobin hosil qiladi va kislorod tashilishini keskin kamaytiradi. Bundan tashqari, CO gemoglobin dissotsiatsiya egri chizig'ini chapga siljitib, kislorodning to'qimalarga ajralishini ham qiyinlashtiradi. Shu bois, CO bilan zaharlanish klinik jihatdan tez va og'ir kechib, markaziy asab tizimi hamda yurak mushagida chuqur ishemik o'zgarishlarga olib kelishi mumkin. Tsirkulyator gipoksiya to'qimalarga qon oqimi yetarli bo'lmaganda rivojlanadi. Bu holat yurak yetishmovchiligi, shok, kollaps, og'ir aritmiyalar, arterial tromboz va emboliyalar, shuningdek, mikrosirkulyatsiya darajasidagi buzilishlar bilan bog'liq. Tsirkulyator gipoksiyada qondagi kislorod miqdori yetarli bo'lishi mumkin, biroq perfuziya kamayganligi sababli kislorod to'qimalarga yetib bormaydi. Mikrosirkulyatsiya buzilishlari ayniqsa sepsis va disseminatsiyalangan intravaskulyar koagulyatsiya (DVS-sindrom) sharoitida muhim ahamiyatga ega. Bu vaziyatlarda kapillyarlarda mikrotromblar hosil bo'ladi, endotelial disfunktsiya kuchayadi, interstitsial shish rivojlanadi va diffuziya masofasi ortadi. Natijada kislorodning to'qimalarga o'tishi yanada cheklanadi. Tsirkulyator gipoksiyaning yana bir muhim jihati shundaki, u ko'pincha aralash gipoksiya shakllariga o'tib ketadi: perfuziya pasayishi fonida metabolik asidoz, mitoxondrial disfunktsiya va gistotoksik elementlar ham yuzaga keladi. To'qima (gistotoksik) gipoksiya hujayra darajasida kisloroddan foydalanish mexanizmlarining buzilishi bilan xarakterlanadi. Bunda kislorod to'qimaga yetib keladi, biroq mitoxondrial nafas zanjiri fermentlari bloklanganligi yoki elektron transport tizimi izdan chiqqanligi sababli ATF sintezi amalga oshmaydi. Sianidlar, og'ir metall tuzlari, ayrim dori vositalari, shuningdek, og'ir metabolik buzilishlar gistotoksik gipoksiyani keltirib chiqarishi mumkin. Bu holatning patogeneza sitoxrom-oksida tizimining bloklanishi muhim o'rin tutadi. Natijada hujayra ichida kislorod bo'lishiga qaramay, energiya tanqisligi kuchayadi va hujayra "ichki bo'g'ilish" holatiga tushadi. Gistotoksik gipoksiya tezda hujayra nekroziga olib kelishi mumkin, ayniqsa miya va yurak kabi kislorodga sezgir a'zolarida. Substrat gipoksiya kamroq uchraydigan, biroq patofiziologik jihatdan muhim bo'lgan shakl bo'lib, u kislorod mavjud bo'lsa ham, oksidlanish uchun zarur substratlarning (glyukoza, yog' kislotalari) yetishmovchiligi natijasida yuzaga keladi. Bu holat uzoq davom etuvchi ochlik, og'ir gipoglikemiya, jigar yetishmovchiligi, insulin dozasining noto'g'ri qo'llanishi kabi vaziyatlarda kuzatiladi. Substrat yetishmovchiligi sharoitida hujayra energiya ishlab chiqarish imkoniyatini yo'qotadi, ATF sintezi kamayadi va gipoksiya klinik jihatdan namoyon bo'lishi mumkin. Amaliy tibbiyotda gipoksiyaning aralash shakllari eng ko'p uchraydi. Masalan, og'ir travmatik shokda bir vaqtning o'zida tsirkulyator gipoksiya (perfuziya pasayishi), gemik gipoksiya (qon yo'qotish), respirator gipoksiya (alveolyar ventilyatsiya buzilishi) hamda

to'qima gipoksiya (mitoxondrial disfunktsiya) kuzatilishi mumkin. Sepsisda esa mikrosirkulyatsiya buzilishi, endotelial disfunktsiya, mitoxondrial ferment tizimlarining shikastlanishi va sitokinlar bo'roni fonida gipoksiya chuqurlashadi. Aralash gipoksiya shakllarida patogenez murakkablashib, davolash ham ko'p yo'nalishli yondashuvni talab qiladi. Gipoksiya sharoitida organizmda kompensator va adaptiv mexanizmlar faollashadi. Dastlabki bosqichlarda nafas olish markazi reflektor tarzda qo'zg'aladi va giperventilyatsiya yuzaga keladi. Bu arterial qonda kislorod partial bosimini oshirishga xizmat qiladi, bir oq uzoq davom etganda gipokapniya rivojlanishi va miya tomirlarining torayishi orqali miya perfuziyasi pasayishi mumkin. Yurak-qon tomir tizimi ham tezkor javob reaksiyalarini namoyon qiladi: yurak urish tezligi ortadi, yurak chiqarish hajmi ko'payadi, periferik tomirlar tonusi qayta taqsimlanadi. Qon aylanishi "markazlashadi", ya'ni miya va yurak kabi hayotiy muhim a'zolar perfuziyasi saqlanadi, teri, mushaklar, ichak kabi to'qimalarga qon oqimi esa kamayadi. Bu kompensator mexanizm qisqa muddatli gipoksiyada foydali bo'lsa-da, uzoq davom etganda ichak ishemiyasi, shilliq qavat barer funksiyasi buzilishi, bakterial translokatsiya va endotoksemiya rivojlanishiga zamin yaratadi. Gipoksiya sharoitida gematologik adaptatsiya ham kuzatiladi. Buyraklarda eritropoetin sintezi ortadi, suyak iligida eritropoez kuchayadi va eritrotsitlar soni ko'payadi. Bu mexanizm surunkali gipoksiya sharoitida (masalan, tog' sharoitida yoki surunkali o'pka kasalliklarida) kislorod tashilishini qisman kompensatsiya qiladi. Biroq eritrotsitoz haddan tashqari kuchaysa, qon quyuqlashadi, reologik xususiyatlar yomonlashadi va mikrosirkulyatsiya yanada buzilishi mumkin. Shu bilan birga, gemoglobin dissotsiatsiya egri chizig'ining o'ngga siljishi (2,3-BFG ortishi) kislorodning to'qimalarga ajralishini osonlashtiradi, bu esa adaptatsiyaning muhim bo'g'inidir. Gipoksiya patogenezida hujayra ichki ion homeostazi buzilishi muhim o'rin tutadi. ATF tanqisligi natijasida natriy-kaliy pompasi (Na^+/K^+ -ATFaza) faoliyati susayadi, hujayra ichida natriy va suv to'planadi, hujayra shishi rivojlanadi. Shu bilan birga, kaltsiy pompalarining izdan chiqishi natijasida hujayra ichki kaltsiy miqdori ortadi. Kaltsiy ortishi proteazalar, fosfolipazalar, endonukleazalar kabi fermentlarni faollashtirib, membrana fosfolipidlari parchalanishiga, DNK shikastlanishiga va sitoskelet buzilishiga olib keladi. Bu jarayonlar hujayra nekrozi va apoptoz mexanizmlarini ishga tushiradi. Ayniqsa miya neyronlari kaltsiy overloadga juda sezgir bo'lib, gipoksiyada ularning tez nobud bo'lishi insult va postgipoksik ensefalopatiya patogenezida asosiy o'rin egallaydi. Gipoksiya sharoitida oksidlovchi stress ham kuchayadi. Dastlab kislorod tanqisligi erkin radikallar hosil bo'lishini kamaytiradi degan qarash mavjud bo'lsa-da, amalda gipoksiya va ayniqsa reoksigenatsiya davrida reaktiv kislorod shakllari (ROS) keskin ortadi. Mitoxondriyal elektron transport zanjirida elektronlar "oqishi" kuchayib, superoksid anionlar hosil bo'ladi. Endotelial hujayralarda ksantin oksidaza tizimi faollashadi,

neyrofillar va makrofaglar tomonidan oksidlovchi portlash yuzaga keladi. ROS lipid peroksidlanishini kuchaytirib, membrana integritetini buzadi, oqsillarni denaturatsiya qiladi va DNKni shikastlaydi. Shu bilan birga, antioksidant tizimlar (superoksid dismutaza, katalaza, glutation peroksidaza) imkoniyati cheklangan bo'lib, uzoq davom etuvchi gipoksiyada ularning resurslari kamayadi. Gipoksiya natijasida yallig'lanish mediatorlari faollashuvi ham kuzatiladi. Sitokinlar (IL-1, IL-6, TNF- α), prostaglandinlar, leykotrienlar va boshqa mediatorlar endotelial disfunktsiyani kuchaytiradi, tomir o'tkazuvchanligini oshiradi, interstitsial shish va mikrotrombozlar rivojlanishiga olib keladi. Bu jarayonlar ko'p a'zoli yetishmovchilik patogenezining muhim bo'g'ini bo'lib, ayniqsa sepsis va og'ir shok holatlarida gipoksiya chuqurlashuviga sabab bo'ladi. Endoteliy shikastlanganda azot oksidi (NO) sintezi disbalansi yuzaga keladi: ba'zan NO ortishi vazodilatatsiya va kollapsga olib keladi, ba'zan esa endotelial NO yetishmovchiligi tomirlar spazmi va mikrosirkulyatsiya buzilishiga xizmat qiladi. Gipoksiyaning oqibatlarini organ va tizimlar bo'yicha turlicha namoyon bo'ladi. Markaziy asab tizimi gipoksiyaga eng sezgir bo'lib, o'tkir gipoksiyada bir necha daqiqalar ichida hushdan ketish, tutqanoq, miya shishi va neyronlar nekrozi yuzaga kelishi mumkin. Miokardda gipoksiya natijasida kontraktil funksiyaning pasayishi, aritmiyalar, ishemik o'zgarishlar va yurak yetishmovchiligi rivojlanadi. Buyraklarda tubulyar epiteliy gipoksiyaga sezgir bo'lib, o'tkir tubulyar nekroz va o'tkir buyrak yetishmovchiligi rivojlanishi mumkin. Jigarda gipoksiya parenximatoz degeneratsiya, gepatotsitlar nekrozi va detoksikatsiya funksiyasi susayishi bilan kechadi. Ichak devorida gipoksiya barer funksiyasini buzib, bakterial translokatsiya va endotoksemiya rivojlanishiga sabab bo'ladi. Bu esa sepsis va ko'p a'zoli yetishmovchilikni og'irlashtiruvchi omil sifatida klinik ahamiyat kasb etadi. Gipoksiya jarayonining yana bir muhim jihati — reperfuziya shikastlanishi hisoblanadi. Qon oqimi tiklanganda yoki kislorod terapiyasi o'tkazilganda hujayralarda ROS keskin ortishi, kaltsiy overload, endotelial disfunktsiya va yallig'lanish reaksiyalari kuchayishi natijasida shikastlanish chuqurlashishi mumkin. Bu holat miokard infarktida tromboliz yoki angioplastika o'tkazilgandan so'ng, insultda reperfuziya terapiyasi fonida, shuningdek, transplantatsiya amaliyotlarida va reanimatsion vaziyatlarda uchraydi. Reperfuziya davridagi patofiziologik o'zgarishlar klinik amaliyotda antioksidant, membrana stabilizatorlari, antitrombotik va yallig'lanishga qarshi yondashuvlar ahamiyatini oshiradi. Shunday qilib, gipoksiya organizmning ko'plab tizimlarini qamrab oluvchi murakkab patofiziologik jarayon bo'lib, uning mexanizmlari hujayra energetik yetishmovchiligi, anaerob metabolizm, asidoz, ion homeostazi buzilishi, oksidlovchi stress, endotelial disfunktsiya, yallig'lanish mediatorlari faollashuvi va hujayra o'limi jarayonlari bilan uzviy bog'liqdir. Gipoksiyaning turli shakllarini aniq farqlash, patogenezini chuqur tushunish va

oqibatlarini baholash klinik diagnostika va patogenetik davolashning samaradorligini oshirishda muhim ilmiy-amaliy ahamiyatga ega.

Muhokama: Gipoksiya patofiziologiyasi masalasi zamonaviy tibbiyotda eng ko'p o'rganilayotgan yo'nalishlardan biri bo'lib, bu holatning universalligi uni ko'plab kasalliklarda asosiy patogenetik omil sifatida baholashga imkon beradi. Gipoksiyaning klinik ahamiyati faqat kislorod yetishmovchiligi bilan chegaralanmay, uning organizm miqyosida metabolik, neyroendokrin, gemodinamik va immun yallig'lanish jarayonlariga ta'siri bilan belgilanadi. Shu sababli gipoksiya ko'plab holatlarda "asosiy sabab"dan ko'ra "patogenetik kuchaytiruvchi" rolini o'ynaydi va kasallikning og'irlashuviga xizmat qiladi. Ayniqsa shok, sepsis, og'ir pnevmoniya, yurak infarkti, insult, og'ir anemiyalar, intoksikatsiyalar va travma holatlarida gipoksiya klinik natijaning asosiy determinantlaridan biri sifatida qaraladi. Patofiziologik nuqtai nazardan gipoksiyaning murakkabligi shundaki, u bir vaqtning o'zida bir nechta "kritik bo'g'inlar"ni izdan chiqaradi. Kislorod transportining har bir bosqichi — ventilyatsiya, diffuziya, perfuziya, gemoglobin bilan bog'lanish, mikrosirkulyatsiya va mitoxondrial utilizatsiya — mustaqil ravishda gipoksiyani yuzaga keltirishi mumkin. Shu bilan birga, amaliy klinikada bu bo'g'inlar odatda birgalikda zararlanadi. Masalan, og'ir sepsisda respirator disfunktsiya (ARDS), mikrosirkulyatsiya buzilishi, DVS-sindrom, eritrotsit deformatsiyasi pasayishi va mitoxondrial disfunktsiya parallel rivojlanadi. Natijada gipoksiya nafaqat arterial kislorod yetishmovchiligi bilan, balki hujayraning kisloroddan foydalanish imkoniyatining ham cheklanishi bilan xarakterlanadi. Bu esa klinik amaliyotda faqat SpO_2 yoki PaO_2 ko'rsatkichlari bilan cheklanib qolmaslik, balki perfuziya, laktat, gemodinamika va metabolik markerlarni ham kompleks baholash zarurligini ko'rsatadi. Gipoksiya mexanizmlarining muhim jihati — metabolik qayta tuzilishdir. Kislorod yetishmovchiligi sharoitida hujayra anaerob glikolizga o'tadi, bu esa qisqa muddatli kompensatsiya sifatida xizmat qiladi. Biroq anaerob glikoliz natijasida ATF hosil bo'lishi juda kam bo'lib, laktat to'planishi bilan metabolik asidoz yuzaga keladi. Asidoz hujayra ferment tizimlari faoliyatini susaytiradi, membrana oqsillarini denaturatsiya qiladi va ion kanallari ishlashini buzadi. Shuningdek, asidoz gemoglobin-kislorod dissotsiatsiyasiga ta'sir ko'rsatib, kislorod ajralishini bir tomondan osonlashtirsa-da, ikkinchi tomondan og'ir asidoz sharoitida yurak kontraktil funksiyasi pasayishi va aritmiyalar xavfi ortadi. Bu gipoksiya oqibatlarining "ikki tomonlama" xususiyatini ko'rsatadi: kompensatsiya mexanizmi ma'lum chegaradan oshganda, patologik omilga aylanadi. Gipoksiya patogeneza ion homeostazi buzilishi eng muhim "hujayra darajasidagi" mexanizmlardan biridir. ATF yetishmovchiligi Na^+/K^+ -ATFaza va Ca^{2+} -ATFaza faoliyatining pasayishiga olib keladi. Natijada hujayra ichida natriy va suv to'planib, hujayra shishi yuzaga keladi. Kaltsiy overload esa proteazalar, fosfolipazalar,

endonukleazalar va kaspazalar faollashuvini kuchaytiradi. Bu fermentlar membrana fosfolipidlarini parchalaydi, DNKni shikastlaydi va sitoskelet strukturasi buzilishiga sabab bo'ladi. Aynan shu jarayonlar hujayra o'limining asosiy yo'llari — nekroz va apoptoz mexanizmlarini ishga tushiradi. Klinik jihatdan bu o'zgarishlar miya neyronlarida tezda qaytarilmas shikastlanish, miokardda kontraktil disfunktsiya va aritmiyalar, buyraklarda tubulyar nekroz, jigarda parenximatoz degeneratsiya kabi holatlar bilan namoyon bo'ladi. So'nggi yillarda gipoksiya patogenezini tushuntirishda mitoxondrial disfunktsiya konsepsiyasi keng qo'llanilmoqda. Mitoxondriya nafaqat energiya ishlab chiqaruvchi organoid, balki hujayra ichki signal tizimlari, apoptoz nazorati va oksidlovchi stressning markaziy manbai sifatida ham muhim rol o'ynaydi. Gipoksiya sharoitida mitoxondriyal membrana potentsiali pasayadi, elektron transport zanjiri buziladi va ROS hosil bo'lishi ortadi. Ayniqsa reoksigenatsiya davrida elektronlar "oqishi" kuchayib, superoksid va peroksid radikallari keskin ko'payadi. Bu reperfuziya shikastlanishi patogenezining asosiy molekulyar mexanizmlaridan biri hisoblanadi. Shuning uchun gipoksiya bilan bog'liq og'ir holatlarda (infarkt, insult, shok) reoksigenatsiya strategiyasi ehtiyotkorlik bilan olib borilishi, perfuziya tiklanishi bilan birga oksidlovchi stress nazorati ham e'tiborga olinishi kerak. Gipoksiya-induktsiyalanuvchi faktor (HIF) tizimi gipoksiya sharoitida hujayraning moslashuv reaksiyalarini boshqaruvchi asosiy molekulyar mexanizm sifatida baholanadi. HIF-1 α faollashuvi glikoliz fermentlari ekspressiyasini kuchaytirib, hujayrani anaerob metabolizmga moslashtiradi, angiogenezni rag'batlantiruvchi VEGF sintezini oshiradi, eritropoetin ishlab chiqarilishini kuchaytiradi va temir almashinuvi bilan bog'liq genlarni regulatsiya qiladi. Bu mexanizmlar qisqa muddatli gipoksiyada himoya ahamiyatiga ega. Biroq surunkali gipoksiya sharoitida HIF tizimining uzoq davom etuvchi faolligi fibroz, patogen angiogenez, yallig'lanish mediatorlari ortishi va metabolik sindromga xos o'zgarishlarni kuchaytirishi mumkin. Shu jihatdan HIF tizimi bir vaqtning o'zida adaptiv va patologik jarayonlarni boshqaruvchi "ikki qirrali" mexanizm sifatida qaraladi. Gipoksiya sharoitida mikrosirkulyatsiya buzilishlari ham patogenezning muhim bo'g'ini hisoblanadi. Kapillyar perfuziyaning notekis taqsimlanishi, eritrotsit deformatsiyasining pasayishi, endotelial shikastlanish, trombosit agregatsiyasi va mikrotrombozlar natijasida to'qimalarning ayrim sohalarida kislorod yetishmovchiligi chuqurlashadi. Bu holat "to'qima mozaik gipoksiyasi" sifatida tasvirlanadi. Ayniqsa sepsisda mikrosirkulyatsiya buzilishi umumiy gemodinamik ko'rsatkichlar (arterial bosim, yurak chiqarish hajmi) nisbatan qoniqarli bo'lsa ham, to'qimalarda gipoksiya saqlanib qolishiga olib kelishi mumkin. Shu sababli intensiv terapiyada faqat arterial bosimni normallashtirish emas, balki mikrosirkulyatsiyani yaxshilash, kapillyar perfuziyani tiklash, laktat dinamikasini nazorat qilish ham muhim hisoblanadi. Gipoksiya oqibatlarining klinik jihatdan eng og'ir ko'rinishi

ko'p a'zoli yetishmovchilikdir. Bu holat organizmning kompensator resurslari tugashi, metabolik asidozning chuqurlashuvi, yallig'lanish mediatorlari bo'roni, endotelial disfunktsiya va mikrosirkulyatsiya kollapsi bilan bog'liq. Ko'p a'zoli yetishmovchilik rivojlanganda gipoksiya yanada kuchayadi va "patogenetik yopiq doira" yuzaga keladi: gipoksiya — metabolik buzilish — mikrosirkulyatsiya yetishmovchiligi — gipoksiya. Bu doirani uzish intensiv terapiya va reanimatsiyaning asosiy maqsadlaridan biri bo'lib, u kompleks yondashuvni talab qiladi: nafasni qo'llab-quvvatlash, perfuziyani tiklash, gemoglobin va qon hajmini normallashtirish, intoksikatsiyani kamaytirish, yallig'lanish mediatorlarini nazorat qilish hamda mitoxondrial funktsiyani qo'llab-quvvatlash. Gipoksiya bilan bog'liq klinik holatlarda diagnostik yondashuv ham kengayib bormoqda. An'anaviy ravishda arterial kislorod partial bosimi (PaO_2), saturatsiya (SpO_2), nafas ko'rsatkichlari asosiy mezon sifatida qo'llanilgan bo'lsa, hozirgi kunda laktat darajasi, bazal defitsit, venoz kislorod saturatsiyasi ($ScvO_2$), to'qima perfuziyasi markerlari, mikrosirkulyatsiya monitoringi kabi ko'rsatkichlar ham keng qo'llanmoqda. Chunki gipoksiya ba'zan "yashirin" shaklda kechib, arterial kislorod ko'rsatkichlari qoniqarli bo'lsa ham, to'qima darajasida kislorod yetishmovchiligi saqlanib qolishi mumkin. Bu holat ayniqsa sepsis va mitoxondrial disfunktsiya bilan kechuvchi og'ir patologiyalarda dolzarb hisoblanadi. Umuman olganda, gipoksiya mexanizmlarini chuqur tahlil qilish shuni ko'rsatadiki, bu holat faqat nafas yetishmovchiligi yoki perfuziya pasayishi bilan cheklanmay, hujayra metabolizmi, oksidlovchi stress, ion homeostazi, yallig'lanish va mitoxondrial disfunktsiya bilan uzviy bog'liq murakkab patofiziologik jarayondir. Gipoksiyaning turli shakllarini farqlash, kompensator mexanizmlarning chegarasini aniqlash, reoksigenatsiya shikastlanishini oldini olish hamda ko'p a'zoli yetishmovchilik patogenezi gipoksiyaning o'rnini baholash tibbiyot amaliyoti uchun yuqori ilmiy va klinik ahamiyatga ega.

Xulosa va takliflar: Gipoksiya murakkab patofiziologik jarayon bo'lib, uning rivojlanish mexanizmlari hujayra energetik yetishmovchiligi, anaerob metabolizm, metabolik asidoz, ion homeostazi buzilishi, oksidlovchi stress, endotelial disfunktsiya, yallig'lanish mediatorlari faollashuvi va hujayra nekrozi/apoptozi bilan uzviy bog'liq. Gipoksiya turli shakllarda — respirator, gemik, tsirkulyator, gistotoksik va substrat yetishmovchiligi bilan kechishi mumkin, ammo klinik amaliyotda ko'pincha aralash gipoksiya shakllari uchraydi. Ushbu holatlar organlar va tizimlarda chuqur funksional buzilishlarga olib keladi, jumladan, markaziy asab tizimi, yurak, buyrak, jigarda patologik o'zgarishlar rivojlanadi va ko'p a'zoli yetishmovchilik xavfini oshiradi. Patogenetik jihatdan gipoksiya bilan bog'liq murakkab mexanizmlarni chuqur tushunish klinik diagnostika va davolashni yanada samarali tashkil etish imkonini beradi. Shu bilan birga, gipoksiya oqibatlarini oldini olish va davolashda kompleks yondashuv, ya'ni nafasni qo'llab-quvvatlash, perfuziyani tiklash,

eritrotsit hajmini normallashtirish, mitoxondrial va metabolik funksiyalarni qo'llab-quvvatlash, oksidlovchi stress va yallig'lanish mediatorlarini nazorat qilish muhimdir.

Gipoksiya bilan bog'liq klinik holatlarda quyidagi takliflar amaliy ahamiyatga ega:

1. Gipoksiyaning turli shakllarini (respirator, gemik, tsirkulyator, gistotoksik, substrat) aniqlash va ularning aralash shakllarini diagnostik jihatdan baholash.

2. Arterial qondagi kislorod miqdori bilan cheklanmasdan, laktat, bazal defitsit, $ScvO_2$, mikrosirkulyatsiya va metabolik markerlar monitoringini qo'llash.

3. Reoksigenatsiya va perfuziya tiklashda oksidlovchi stressni kamaytiruvchi strategiyalarni (antioksidantlar, membrana stabilizatorlari) qo'llash.

4. Hujayra va to'qimalar darajasida gipoksiya oqibatlarini baholash, jumladan, ion homeostazi, kaltsiy overload va mitoxondrial disfunktsiyani nazorat qilish.

5. Surunkali gipoksiya sharoitida adaptiv mexanizmlarning chegarasini aniqlash va eritropoez, angiogenez, HIF tizimi faolligini kuzatish.

6. Klinik terapiya rejasini individualizatsiyalash, gipoksiya darajasi va mexanizmlariga qarab intensiv terapiya choralarini belgilash.

7. Gipoksiya oqibatlarini kamaytirish va ko'p a'zoli yetishmovchilik rivojlanish xavfini kamaytirish uchun profilaktik va patogenetik yondashuvlarni amaliyotga tatbiq etish.

Shu jihatdan gipoksiya patogenezining chuqur tahlili, uning organlar va tizimlar darajasidagi oqibatlarini tushunish hamda zamonaviy diagnostika va davolash yondashuvlarini qo'llash tibbiyot amaliyotida bemor natijalarini sezilarli darajada yaxshilash imkonini beradi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 14th Edition. Elsevier, 2021.
2. West JB. Respiratory Physiology: The Essentials. 10th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2020.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th Edition. Elsevier, 2021.
4. Halliwell B, Gutteridge JM. Free Radicals in Biology and Medicine. 5th Edition. Oxford University Press, 2015.
5. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. New England Journal of Medicine, 2011;365:537–547.
6. Bickler PE, Buck LT. Hypoxia tolerance in vertebrates: biology and clinical implications. Annual Review of Physiology, 2007;69:145–170.
7. Murray JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. 6th Edition. Elsevier, 2016.

8. Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016;315(8):801–810.
9. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. Chemico-Biological Interactions, 2014;224:164–175.
10. Levy B. Cellular mechanisms of tissue hypoxia. Critical Care, 2006;10(Suppl 4):S4.
11. Lo EH, et al. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. Nature Reviews Neuroscience, 2003;4:399–415.
12. Haddad JJ, Land SC. Hypoxia and oxidative stress in cell signaling. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2002;133:235–253.
13. Helms C, et al. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. Critical Care Medicine, 2013;41:221–228.
14. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. New England Journal of Medicine, 2011;364:656–665.
15. Bellani G, et al. Microcirculation and tissue oxygenation in critical illness. Intensive Care Medicine, 2019;45:105–119.