

3. Lee, S. R. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems / S. R. Lee // Oxid Med Cell Longev. – 2018. – Vol. 2018. – Art. 9156285. – doi: 10.1155/2018/9156285.

ВКЛАД АВГУСТА КРОГА В ПРОБЛЕМУ КИСЛОРОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА

Балбатун О. А.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

В формировании физиологических представлений о диффузии O_2 в легких и его доставки к тканям имя датского физиолога Августа Шека Стинберга Крога (August Schack Steenberg Krogh, 1874-1949) занимает выдающееся место [1, с. 930]. После окончания школы при соборе Орхуса в 1893 г. А. Крог колебался в выборе между физическим и биологическим направлениями дальнейшего обучения. Судьбоносным оказался совет его старшего друга, датского зоолога Уильяма Соренсена (William Emil Sørensen, 1848-1916), посетить лекции Кристиана Бора (Christian Harald Bohr, 1855-1911) для студентов медицинского факультета. Уже после первой лекции он решил, что это его истинная область. В 1899 году, получив степень магистра, А. Крог поступает ассистентом в лабораторию медицинской физиологии К. Бора в Копенгагенском университете. В стенах этой лаборатории им выполняются первые исследования по физиологии дыхания у лягушки (степень доктора философии, PhD, 1903 г.), которые заложили основу его будущих открытий. В 1904 г. совместная научная работа привела к встрече ассистента А. Крога со студенткой медицинского факультета Мари Йоргенсен (Marie Jørgensen, 1874-1943). Август и Мари Крог поженились в 1905 г., и она стала соавтором большинства его научных работ на протяжении всей оставшейся жизни. Значение Мари Крог в экспериментальной деятельности супруга объясняется фразой, ставшей популярной среди его сотрудников: «Половина А. Крога – это его жена» (Rehberg P.V., 1949; Schmidt-Nielsen B., 1984).

Наиболее значимые достижения Августа Крога в хронологическом порядке можно представить следующим образом [2, с. 3]. В 1903 г. в своей кандидатской диссертации А. Крог продемонстрировал, что кожное дыхание у лягушки относительно постоянно, а легочное изменяется и регулируется автономной нервной системой.

В 1909-1910 гг. в серии из семи статей (совместно с женой) впервые экспериментально доказал, что O_2 и CO_2 перемещаются через альвеоларно-капиллярную мембрану путем пассивной диффузии. Данные эксперименты опровергли существовавшее тогда представление, что мембрана между альвеолами и капиллярами активно выделяет O_2 и CO_2 в ту или иную сторону, а

легкие являются железой, выделяющей дыхательные газы. Таким образом, Август и Мари Крог стали основоположниками теории диффузии газов в легких. В 1913 г. представил доклад о метаболизме эскимосов, который подsumировал его наблюдения поездки в 1902-1908 гг. в Гренландию по изучению физиологии и рациона питания коренных жителей.

В 1919 г. опубликовал в физиологическом журнале знаменитую статью: «The Number and Distribution of Capillaries in Muscle With Calculations of the Oxygen Pressure Head Necessary for Supplying the Tissue». После многочисленных экспериментов А. Крог пришел к выводу, что во время мышечной работы начинают функционировать дополнительные капилляры, которые были закрыты и увеличивается поверхность для диффузии O_2 . В этом же году появилась теория знаменитого «цилиндра Крога». В сотрудничестве с математиком Агнером Крарупом Эрлангом (1878-1929) он разработал уравнение Крога-Эрланга, основанное на цилиндрической модели, для описания явления капиллярной диффузии O_2 . Цилиндр А. Крога описывает максимальный объем ткани, который может снабдить O_2 один конкретный капилляр. Чем дальше от капилляра, тем меньше O_2 поступает в клетки [3, с. 92]. В 1920 г., за эти исследования, А. Крогу была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине с официальной формулировкой: «За открытие механизма регуляции капилляров в скелетных мышцах». Следовательно, 1920 г. можно считать значимой точкой отсчета распространения его научных теорий среди мирового физиологического сообщества.

В 1922 г. был подготовлен фундаментальный труд по анатомии и физиологии капилляров. В 1923 г. в сотрудничестве с датским врачом Хансом Кристианом Хагедорном (1888-1971) были проведены исследования инсулина, Инсулин был успешно изолирован из поджелудочной железы крупного рогатого скота. В результате этих исследований А. Крог стал одним из основателей компании Nordisk Insulin laboratorium. Интерес А. Крога к физиологии инсулина был во многом продиктован заболеванием Мари Крог сахарным диабетом. В 1929 г. опубликовал в статье «The progress of physiology» в «American Journal of Physiology» знаменитую концепцию, которая гласит, что для изучения любой биологической проблемы всегда найдется такой вид животного, на котором эта проблема изучается наиболее удобно и эффективно. В настоящее время данная фундаментальная концепция получила название «Принцип Крога». Соответственно, А. Крог является одним из основоположников сравнительной физиологии [1, с. 930].

В 1932 г. создал собственный аппарат искусственной вентиляции легких, получивший название «респиратор Крога». Ученики и современники А. Крога отмечали его способность создавать из простых подручных материалов сложные физиологические приборы.

В 1944 г. исследовал движущие силы массопереноса через биологические мембраны у лягушек в гипоосмотическом состоянии и продемонстрировал новую форму перемещения веществ, которую назвал «активным транспортом».

Август Крог был также талантливым наставником, педагогом и основателем «Школы Крога». Среди его многочисленных учеников: Арчибальд Хилл – британский физиолог, работавший над теплообразованием в мышцах, лауреат Нобелевской премии; Отто Мейегоф – немецкий биохимик, исследовавший роль молочной кислоты в мышечном сокращении, нобелевский лауреат; Д. А. Харроп – американский физиолог, разрабатывающий вопросы нутрициологии; многие пионеры в исследовании физиологии капилляров: Э. М. Ландис, М. Н. Дж. Диркен, Б. К. Сигал и др.

Более 100 лет после возникновения теорий и идей А. Крога можно смело утверждать, что они продолжают развиваться. Модель цилиндра Крога, разработанная в 1919 г. для описания транспорта кислорода, многократно совершенствовалась путем перехода от простых предположений о параллельных капиллярах к трехмерным вычислительным моделям, которые учитывают неоднородную геометрию капилляров, конвективный транспорт кислорода и динамическое метаболическое потребление, а не предполагают постоянный поток O_2 в ткани. Используется трехмерный анализ микрососудистых сетей, подразумевающий переход от изолированной цилиндрической модели к детальным трехмерным реконструкциям сложных микрососудистых сетей для точного картирования пространственной доставки O_2 , особенно в неммышечных тканях. Уточняются расчеты для «летального угла» – области с наименьшим содержанием O_2 , путем учета неоднородного потока, неравномерных скоростей метаболизма в тканях и неравномерного расстояния между капиллярами, а не предположения об идеально равномерном распределении. Опровергнуты первоначальные идеи о закрытых капиллярах в состоянии покоя. Современные разработки предполагают, что увеличение доставки O_2 во время мышечного сокращения происходит за счет повышения скорости кровотока в открытых капиллярах и продольного рекрутирования, а не простого бинарного «открытого/закрытого» рекрутирования. Модель цилиндра Крога адаптирована для отдельных органов (головной мозг, сердце), где параллельное выравнивание отсутствует, и где противоточные потоки (диффузионное шунтирование) создают сложные градиенты O_2 . Современные модели учитывают нелинейный характер связывания O_2 с гемоглобином и влияние расстояния между эритроцитами в микрососудах [4, с. 428].

Выдающийся ученый Август Крог является одним из основоположников современной физиологии дыхания и вопросов доставки O_2 к тканям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang, T. Introduction to the special issue: Comparative physiology and the legacy of August Krogh, 1920-2020. / T. Wang, M. S. Hedrick // *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* – 2021. – Vol. 256. – Art. 110930. – doi: 10.1016/j.cbpa.2021.110930.
2. August Krogh's contribution to the rise of physiology during the first half the 20th century. / E. H. Larsen, E. Hoffmann, M. S. Hedrick, T. Wang // *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* – 2021. – Vol. 256. – Art. 110931. – doi: 10.1016/j.cbpa.2021.110931.

3. Secomb, T. W. Krogh-cylinder and infinite-domain models for washout of an inert diffusible solute from tissue / T. W. Secomb // *Microcirculation*. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 91-98. – doi: 10.1111/micc.12180.

4. Angleys, H. Krogh's capillary recruitment hypothesis, 100 years on: Is the opening of previously closed capillaries necessary to ensure muscle oxygenation during exercise? / H. Angleys, L. Østergaard // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2020. – Vol. 318, № 2. – P. H425-H447. – doi: 10.1152/ajpheart.00384.2019.

ДВОЙНОЙ ИНКРЕТИНОВЫЙ АГОНИСТ ТИРЗЕПАТИД В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА АПНОЭ СНА СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА И ДЕПРЕССИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Беккер Р. А.¹, Быков Ю. В.²

¹*Университет имени Бен-Гуриона
Беэр-Шева, Израиль*

²*Ставропольский государственный медицинский университет
Ставрополь, Россия*

Введение. Синдром апноэ сна (САС) – это довольно широко распространённое в популяции, но недостаточно выявляемое сомнологическое заболевание [1]. Оно может иметь как центральный, так и периферический (обструктивный) или смешанный генез. Большинство случаев САС имеют в той или иной степени смешанную природу [2].

В развитии обструктивного компонента САС, наряду с анатомическими особенностями строения шеи, мягкого нёба, гортани и глотки – важную роль играет ожирение [1, 2].

Центральный же компонент САС связан с чрезмерной активацией опиоидергических и ГАМКергических систем мозга во время сна, со снижением чувствительности дыхательного центра к углекислоте и с происходящим вследствие этого чрезмерным угнетением центрального респираторного драйва. Это явление с повышенной частотой встречается у злоупотребляющих алкоголем и психоактивными веществами (ПАВ), у перенёсших черепно-мозговые травмы, инсульты, а также опять-таки у страдающих ожирением или гипотиреозом [3].

В лечении САС применяют дыхательную аппаратуру, обеспечивающую постоянное положительное давление на вдохе (так называемая CPAP терапия). Однако её применение ограничивается низкой приверженностью пациентов к использованию CPAP аппарата [1, 3, 2].

САС любого генеза и вызываемые им повторяющиеся эпизоды гипоксии, свободнорадикального окислительного стресса и дыхательного ацидоза во время сна – сами по себе способствуют развитию или прогрессированию инсулинорезистентности тканей, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний,