

UDC: 612.014.46:577.112

## РОЛЬ ЦИТОХРОМА И В МЕХАНИЗМАХ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ И ГИПОКСИИ

**Абдухаликова Нигора Фахриддиновна**

PhD, старший преподаватель кафедры  
нормальной и патологической физиологии,  
Ташкентский государственный медицинский университет,  
Ташкент, Узбекистан.

**ORCID:** 0000-0003-2111-8297

**E-mail:** [nigoraabduhalikova1986@gmail.com](mailto:nigoraabduhalikova1986@gmail.com)

**Халилов Хикматулла**

Ташкентский государственный медицинский университет  
Старший преподаватель  
кафедры нормальной и патологической физиологии

**Ключевые слова:** цитохром а, цитохром аз, цитохром с оксидаза, гипоксия, митохондрии, дыхательная цепь, оксидативный стресс, HIF-1 $\alpha$ .

**Аннотация (русский):** Цитохромы а и аз являются гемсодержащими компонентами комплекса IV митохондриальной дыхательной цепи — цитохром с оксидазы. Эти белки формируют бикаталитический центр, содержащий железо и медь, который осуществляет четырёхэлектронное восстановление кислорода до воды. В нормальных условиях цитохром а принимает электроны от цитохрома с и передаёт их к кислороду, обеспечивая энергетический баланс клетки. При гипоксии кислород, как конечный акцептор электронов, становится недоступным, что приводит к остановке дыхательной цепи на уровне цитохрома аз, накоплению восстановленных форм, генерации активных форм кислорода (ROS) и развитию энергетического дефицита. Рассмотрены структурно-функциональные особенности комплекса IV, патогенетические последствия его инактивации и диагностическое значение спектроскопии цитохрома а–аз для оценки тканевой оксигенации.

**Abstract (English):** Cytochromes a and a<sub>3</sub> are heme-containing proteins of mitochondrial respiratory complex IV (cytochrome c oxidase). They form a binuclear catalytic center containing iron and copper ions, enabling the four-electron reduction of molecular oxygen to water. Under physiological conditions, cytochrome a transfers electrons from cytochrome c to oxygen, maintaining mitochondrial energy metabolism. During hypoxia, oxygen as the terminal electron acceptor becomes unavailable, causing electron flow arrest at cytochrome a<sub>3</sub>, accumulation of reduced intermediates, excessive reactive oxygen species (ROS) formation, and mitochondrial depolarization. The article discusses structural features of complex IV, mechanisms of hypoxic dysfunction, and the diagnostic value of cytochrome a–a<sub>3</sub> spectroscopy for evaluating tissue oxygenation.



Date: 17<sup>th</sup> November-2025

**Annotatsiya (uzbekcha):** Tsitoxrom a va a<sub>3</sub> — mitoxondriya nafas zanjirining IV kompleksi (tsitoxrom c oksidaza) tarkibiga kiruvchi gem saqlovchi oqsillar bo'lib, ular temir va mis ionlarini o'z ichiga olgan bikatalitik markazni hosil qiladi. Ushbu markaz kislorodni suvga qadar to'rt elektronli tiklanishni ta'minlaydi. Normal sharoitda tsitoxrom a tsitoxrom c dan elektronlarni qabul qilib, ularni kislorodga o'tkazadi. Gipoksiya holatida kislorod yetishmovchiligi sababli elektron oqimi tsitoxrom a<sub>3</sub> darajasida to'xtaydi, natijada tiklangan shakllar to'planadi, faol kislorod shakllari (ROS) ortadi va mitoxondriya membrana potentsiali pasayadi. Maqolada kompleks IV ning tuzilish-funksional xususiyatlari, gipoksiyada uning buzilishi va tsitoxrom a–a<sub>3</sub> spektroskopiyasining tashxisiy ahamiyati tahlil qilinadi.

### Введение

Цитохромная система митохондрий представляет собой основной механизм окислительного фосфорилирования — процесса, обеспечивающего до 95 % синтеза АТФ в клетке. Ключевым звеном дыхательной цепи является комплекс IV (цитохром с оксидаза), включающий цитохромы а и а<sub>3</sub> — гемсодержащие белки, расположенные во внутренней мембране митохондрий. Эти белки образуют активный центр, содержащий железо гема и медные ионы (Cu<sub>a</sub> и Cu<sub>b</sub>), обеспечивающий четырёхэлектронное восстановление O<sub>2</sub> до H<sub>2</sub>O, завершая цепь электронного транспорта.

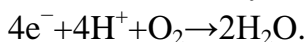
### Материалы и методы

Анализ основан на данных молекулярной биофизики, митохондриальной спектроскопии и современных публикаций (PubMed, Scopus, Web of Science, 2018–2024 гг.), посвящённых регуляции активности комплекса IV, его структурным особенностям и влиянию гипоксии на электрон-транспортную цепь.

### Результаты и обсуждение

#### 1. Цитохром а и а<sub>3</sub> в нормальных условиях

Цитохром а принимает электроны от цитохрома с и передаёт их цитохрому а<sub>3</sub>, который взаимодействует с кислородом в активном центре:



Выделяемая энергия используется для перекачки протонов через внутреннюю мембрану, создавая электрохимический градиент, необходимый для синтеза АТФ на комплексе V (АТФ-синтазе). Таким образом, цитохром а/а<sub>3</sub> функционирует как финальный акцептор электронов и энергетический конвертер в митохондриальной цепи.

#### 2. Изменения при гипоксии

При дефиците кислорода:

- кислород как конечный акцептор электронов становится недоступным,
- электронный поток останавливается на уровне цитохрома а<sub>3</sub>,
- железо гема (Fe<sup>3+</sup>) остаётся в восстановленном состоянии (Fe<sup>2+</sup>),
- дыхательная цепь блокируется.



Date: 17<sup>th</sup> November-2025

Результаты:

- накапливаются восстановленные формы цитохромов (a, аз, b, c);
- увеличивается генерация супероксида ( $O_2^{\cdot-}$ ) и  $H_2O_2$ ;
- снижается мембранный потенциал митохондрий;
- уменьшается синтез АТФ, развивается энергетический дефицит клеток.

При спектрофотометрическом анализе тканей фиксируется пик восстановления цитохрома a на длине волны 605 нм — характерный маркер тканевой гипоксии.

### **3. Последствия длительной гипоксии**

Хроническое кислородное голодание вызывает:

- инактивацию комплекса IV вследствие нитрозилирования гема и перекисного окисления липидов;
- накопление ROS, повреждающих белки дыхательной цепи;
- высвобождение цитохрома c в цитозоль, что запускает каспазный каскад апоптоза;
- псевдогипоксическую активацию HIF-1 $\alpha$ , сопровождающуюся изменением экспрессии генов энергетического обмена.

Эти процессы приводят к формированию митохондриальной недостаточности и вторичным метаболическим нарушениям.

### **4. Патогенетическое и диагностическое значение**

Цитохром a служит чувствительным биомаркером тканевой оксигенации. При норме он частично окислен, при гипоксии — почти полностью восстановлен. Методы спектроскопии цитохрома a–аз позволяют неинвазивно оценивать степень гипоксии мозга, миокарда и печени.

Блокада комплекса IV лежит в основе гистотоксической гипоксии, возникающей при отравлениях цианидами, сероводородом или азидом натрия, когда кислород присутствует, но не может быть использован клеткой.

### **Заключение**

Цитохром a и аз — ключевые элементы митохондриального дыхания и энергетического гомеостаза. При гипоксии именно на уровне комплекса IV прекращается передача электронов, что определяет точку биохимического "разрыва" между клеткой и кислородом. Восстановление цитохрома a служит молекулярным индикатором тканевого дыхания, а его инактивация — фактором оксидативного стресса и энергетического кризиса. Изучение механизмов регуляции комплекса IV имеет важное патогенетическое и клиническое значение при гипоксических и митохондриальных заболеваниях.

### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Rich, P.R., Marechal, A. (2018). *Functions and mechanisms of cytochrome c oxidase*. Biochim. Biophys. Acta Bioenerg., 1859(9): 691–704.



Date: 17<sup>th</sup> November-2025

2. Chouchani, E.T., et al. (2019). *Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS*. *Nature*, 515:431–435.
3. Tretter, L., Adam-Vizi, V. (2020). *Mitochondrial redox control and ROS generation in hypoxia*. *Free Radic. Biol. Med.*, 146: 12–22.
4. Scandurra, F.M., Gnaiger, E. (2021). *Mitochondrial complex IV under hypoxia: adaptive and pathological responses*. *Front. Physiol.*, 12: 654728.
5. Moreno-Sánchez, R. et al. (2022). *Hypoxia and the regulation of cytochrome c oxidase: from function to dysfunction*. *Redox Biol.*, 52: 102309.
6. Li J., et al. (2023). *Mitochondrial complex IV inhibition and oxidative stress in ischemic tissues*. *Cell Metab.*, 35(4): 712–725.
7. Zhang Y., et al. (2024). *Spectrophotometric evaluation of cytochrome a–a<sub>3</sub> redox state as a biomarker of tissue hypoxia*. *Front. Cell. Physiol.*, 15: 1037745.
8. Abdukhalikova N. F., Iriskulov B. U. EFFECT OF PLANT PHOTOSENSITIZER PSORALEN ON MITOCHONDRIAL STRUCTURES IN INFLAMMATORY PROCESSES //Central Asian Journal of Medicine.
9. Ирискулов Б. У., Абдухаликова Н. Ф., Зупарова К. Т. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ЕГО РАЗВИТИИ И ЛЕЧЕНИИ //ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ. – 1999. – С. 93.
10. ABDUKHALIKOVA N. F. IMPORTANCE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN PROLIFERATIVE PROCESSES //INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE AND PUBLIC HEALTH. – 2025. – Т. 6. – №. 1. – С. 27-34.
11. Абдухаликова Н. Ф., Ирискулов Б. У. КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА МИОКАРДИАЛЬНОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ //ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ. – 1999. – С. 5.
12. MICROFLORA, Dilshodovich KH SHIELD OF INTESTINAL. "CHANGE EFFECT ON THE GLANDS." *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149)* 1 (2023): 81-83.
13. Dilshodovich, Khalilov Hikmatulla, Kayimov Mirzohid Normurotovich, and Esanov Alisher Akromovich. "RELATIONSHIP BETWEEN THYROID DISEASE AND TYPE 2 DIABETES." (2023).
14. To'laganovna, Y. M. (2025). SKELET MUSKULLARNING FIZIOLOGIYASI VA ULARNING ISHLASH MEXANIZMI: AKTIN VA MIOZIN VA ENERGIYA ASOSLARI. *AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE*, 3(4), 54-60.
15. Tolaganovna, Y. M., & Shavkatjon o'g'li, A. A. (2025). INSON ORGANIZMIDA YURAK QON-TOMIR KALSALLIKLARI, MIOKARD INFARKTINING KELIB CHIQISH SABABLARI VA ULARNING OLIISH CHORA–TADBIRLARI. *AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE*, 3(4), 136-144.
16. Jo'rabek, K. (2025). BUYRAK KASALLIKLARGA OLIB KELADIGAN PATALOGIK HOLATLAR VA ULARNI OLDINI OLIISH. *AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE*, 3(4), 129-135.





Date: 17<sup>th</sup> November-2025

17. Azimova, S. B., and H. D. Khalikov. "Modern pathogenetic aspects of urolithiasis development." *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research* 7.04 (2025): 21-24.

18. Dilshod ogli, Xalilov Hikmatulla, and Qayimov Mirzohid Normurotovich. "THE ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND ROBOTICS IN MEDICINE." *Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing* 3, no. 5 (2025): 201-207.

19. To'laganovna, Yusupova Moxira. "SKELET MUSKULLARNING FIZIOLOGIYASI VA ULARNING ISHLASH MEXANIZMI: AKTIN VA MIOZIN VA ENERGIYA ASOSLARI." *AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE* 3.4 (2025): 54-60.

20. Ogli, Xalilov Hikmatulla Dilshod, Namiddinov Abror Anasbek Ogli, Sayfullayeva Durdon Dilshod Qizi, and Hikmatova Gulasal Farhodjon Qizi. "TELEMEDITSINANING PROFILAKTIK DAVOLANISHDA AHAMIYATI." *Eurasian Journal of Academic Research* 4, no. 4-2 (2024): 66-70.

21. Dilshod ogli, Xalilov Hikmatulla, Amirqulov Navro'zbek To'rayevich, and Shukurov Umidjon Majid o'g'li. "GIPOTIREOIDIZMNI EKSPERIMENTAL MODELLASHTIRISH." *AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE* 3.2 (2025): 207-209.

22. Xalilov, H. D., Namiddinov, A. A., Berdiyev, O. V., & Ortiqov, O. S. (2024). GIPERTIROIDIZM VA YURAK ETISHMOVCHILIGI. *Research and Publications*, 1(1), 60-63.

23. Berdiyev, O. V., M. Quysinboyeva, and A. Sattorova. "Telemeditsina Orqali Qalqonsimon Bez Kasalliklarini Boshqarish." *Open Academia: Journal of Scholarly Research* 2.6 (2024): 69-74.

24. Karabayev, Sanjar. "SOG'LIQNI SAQLASHDA TELETIBBIYOT IMKONIYATLARI, XUSUSIYATLARI VA TO'SIQLARI." *Евразийский журнал медицинских и естественных наук* 3.2 Part 2 (2023): 41-46.

25. Шадманова, Н.К. and Халилов, Х.Д., 2023. НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ИНТЕРЕС ИЗУЧЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДИЗАДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ. *Евразийский журнал академических исследований*, 3(8), pp.126-134.

26. Normurotovich, Qayimov Mirzohid, and Ganjiyeva Munisa Komil Qizi. "GIPOTIROIDIZM VA YURAK ETISHMOVCHILIGI." *Eurasian Journal of Academic Research* 4, no. 5-3 (2024): 14-19.

27. Normurotovich, Q. M. "Dilshod ogli XH RODOPSIN G OQSILLARI FILOGENETIK TAHLIL." *Journal of new century innovations* 43, no. 2 (2023): 178-183.

28. Maxira, Yusupova, Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli, and Berdiyev Otabek Vahob ogli. "FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMIYATI. FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI." *PEDAGOG* 7.12 (2024): 111-116.

29. MICROFLORA DK. CHANGE EFFECT ON THE GLANDS. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences* (2993-2149). 2023;1:81-3.



Date: 17<sup>th</sup> November-2025

30. Dilshodovich, Khalilov Hikmatulla. "SHIELD OF INTESTINAL MICROFLORA CHANGE EFFECT ON THE GLANDS." *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences* (29932149) 1 (2023): 81-83.
31. Dilshodovich, K.H., Normurotovich, K.M. and Akromovich, E.A., 2023. RELATIONSHIP BETWEEN THYROID DISEASE AND TYPE 2 DIABETES.
32. Муллаиарова, Камилла Алановна, and Мукхлиса Азизжановна Пархадова. "ОҒИР СУМКАЛАР БОЛАЛАР СОҒЛИГИГА ТАСИРИ." *AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE* 3.5 (2025): 236-244.
33. Alanovna, Mullaiarova Kamilla, and Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli. "AVTONOM NERV METOSIMPATIK TURI TUZILISHI, FIZIOLOGIYASI VA FUNKSIYASI." *SCIENTIFIC ASPECTS AND TRENDS IN THE FIELD OF SCIENTIFIC RESEARCH* 3.33 (2025): 11-15.
34. Dilshod ogly, K.H., Abdujamilovna, S.M. and Majid ogly, S.U., 2025. THE IMPORTANCE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE DETECTION OF KIDNEY DISEASES MODERN APPROACHES AND PROSPECTS. *Western European Journal of Modern Experiments and Scientific Methods*, 3(03), pp.9-13.
35. Dilshod ogli, X.H., Abdujamilovna, S.M. and Azizjanovna, P.M., 2025. GIPOKSIYA SHAROITIDA NAFAS SONINING OZGARISHI. *AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE*, 3(2), pp.86-91.
36. Dilshod ogli, X.H., 2025. TIBBIYOTDA SUNIY INTELLEKTNING O'RNI VA ISTIQBOLLARI ZAMONAVIY YONDASHUV VA AMALIY NATIJALAR. *AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE*, 3(2), pp.92-99.
37. Dilshod ogli, X.H. and Ravshanovich, G.U.M., 2025. QALQONSIMON BEZ KASALLIKLARI VA 2-TOIFA QANDLI DIABET O'RTASIDAGI MUNOSABATLAR. *AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE*, 3(2), pp.198-203.
38. Dilshod ogli, X.H., To'rayevich, A.N.Z. and Majid o'g'li, S.U., 2025. GIPOTIREOIDIZMNI EKSPERIMENTAL MODELLASHTIRISH. *AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE*, 3(2), pp.207-209.
39. Normurotovich, Q.M. and Dilshod ogli, X.H., 2025. ALKOGOLIZMNI RIVOJLANISHIDA UMUMIY MUHITNING TA'SIRI. *AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE*, 3(2), pp.210-217.
40. Dilshod ogli, X.H. and Homidzoda, A.D., 2025. O'TKIR VIRUSLI NAFAS YOLLARI KASALLIKLARINING YURAKKA TASIRI. *AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE*, 3(2), pp.1-10.
41. Dilshod ogli, X.H. and Shuhrat o'g'li, J.N., 2025. BESH YOSHGACHA BOLGAN BOLALARNING HAVO YO'LLARI KASALLIKLARINING LABORATORIYA TASHXISI. *AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE*, 3(1), pp.338-345.



Date: 17<sup>th</sup> November-2025

42. Dilshod ogli, X.H., Rixsillayevich, K.E., Vahob ogli, B.O. and Tojiddinovna, J.M., 2024. QON GURUHLARINI ANIQLASHNING ZAMONAVIY USULLARI. *PEDAGOG*, 7(12), pp.99-105.
43. Dilshod ogli, X.H., Mirusmonovna, M.N. and Tojiddinovna, J.M., 2024. QON QUYISHNING ZAMONAVIY USULLARI. *JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH*, 7(11), pp.104-110.
44. Ikrom, T., 2025. MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF EPITHELIAL TISSUE CELLS ADAPTATION TO HYPOXIA. *Western European Journal of Modern Experiments and Scientific Methods*, 3(05), pp.15-22.
45. Ikrom, Tilyabov. "MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF EPITHELIAL TISSUE CELLS ADAPTATION TO HYPOXIA." *Western European Journal of Modern Experiments and Scientific Methods* 3.05 (2025): 15-22.
46. Abdujamilovna, S.M. and Dilshod ogli, X.H., 2025. QAND MIQDORINING SUYAKLANISHGA TA'SIRI. *Continuing education: international experience, innovation, and transformation*, 1(10), pp.137-141.
47. Sayfutdinova, Zukhra, Dilafruz Akhmedova, Sevara Azimova, Zumrad Kurbonova, and Sayyora Akhmedova. "Role of domestic amino acid blood substitute on metabolic disorders and endogenous intoxication in experimental toxic hepatitis." (2024).
48. Saydalikhodjaeva, S., Boboyeva, Z., Akhmedova, D., & Azimova, S. (2023). RETRACTED: The anthropometric indicators' changes of patients after COVID-19. In *E3S Web of Conferences* (Vol. 420, p. 05012). EDP Sciences.
49. Talipova, N., Iriskulov, B., Azimova, S., & Latipova, S. (2023). Genetic characteristics of the course of chronic hepatitis. In *E3S Web of Conferences* (Vol. 381, p. 01098). EDP Sciences.
50. Abdumannobova, R. O., et al. "THE ROLE OF RISK FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE IN CHILDREN." *International Journal of Modern Medicine* 4.04 (2025): 11-15.
51. Kh, Rakhmanov A., U. S. Akbarov, and S. B. Azimova. "Preclinical toxicological study of the lipid concentrates of snakes of the genus Eryx." (2024).
52. Iriskulov, B. U., A. H. Dustmuratova, and R. B. Tadjibaeva. "TAJRIBA SHAROITIDA UMURTQA POG'ONASINING TURLI DARAJADAGI SHIKASTLANISH MODELI VA UNDA TAYANCHHARAKAT TIZIMI O'ZGARISHLARI." *Academic research in educational sciences* 5.5 (2024): 85-89.

