

HIPOXIA

Hipoxia

▶ **reducerea conținutului de oxigen**

→ **în organism**

→ **în țesuturi și organe**

Hipoxemia

▶ **oxigenarea diminuată a sângelui**

COMPOZIȚIE ȘI PRESIUNE

Aerul alveolar	Aerul atmosferic	Aerul alveolar	Sânge arterial
O₂	21%; 160 mm Hg	100 mm Hg	100 mm Hg
CO₂	0,03%; 0,228 mm Hg	40 mm Hg	40 mm Hg

Consumul oxigenului

Organism în medie:

(0,38 ml/min·100 g)

Creierul în medie:

(3,9 ml/min·100 g)

Scoarța creierului:

(10 ml/min·100 g)

CAPACITATEA OXIGENICĂ A SÂNGELUI:

cantitatea totală de oxigen transportată de sânge:

Hb(O₂)₄ - oxigenul asociat la hemoglobină:

Conținutul de hemoglobină –

cca 150 g/L = cca 750 g în tot sângele

1 g de hemoglobină - 1,34 ml de oxigen) =

201 ml oxigen/ 1litru sânge =

În 5 L sânge 1000 ml oxigen

Oxigenul în stare dizolvată fizic < 15 ml

Hipoxia este un proces integral, care determină reducerea O_2 în celulă în urma dereglării aprovizionării și/sau utilizării oxigenului de către celulă.

O_2 celular = aprovizionarea – utilizare

Utilizarea O_2 se corelează cu intensitatea proceselor de oxido-reducere și activitatea mitocondriilor privind sinteza de ATP.

Rezistența la hipoxia fatală

Neuronii scoarței creierului: 5-6 min

Neuronii subcorticali: 20-30 min

Neuronii cordului spinal: 50-60 min

ASFIXIA ► 4-7 min

Situație de risc pentru viață, determinată de insuficiență respiratorie acută și incapacitatea oxigenării sângelui, precum și de a înlătura CO₂.

CAUZE:

Strangulare

Edem pulmonar

Edem alergic al laringelui

Corp străin în traseul respirator

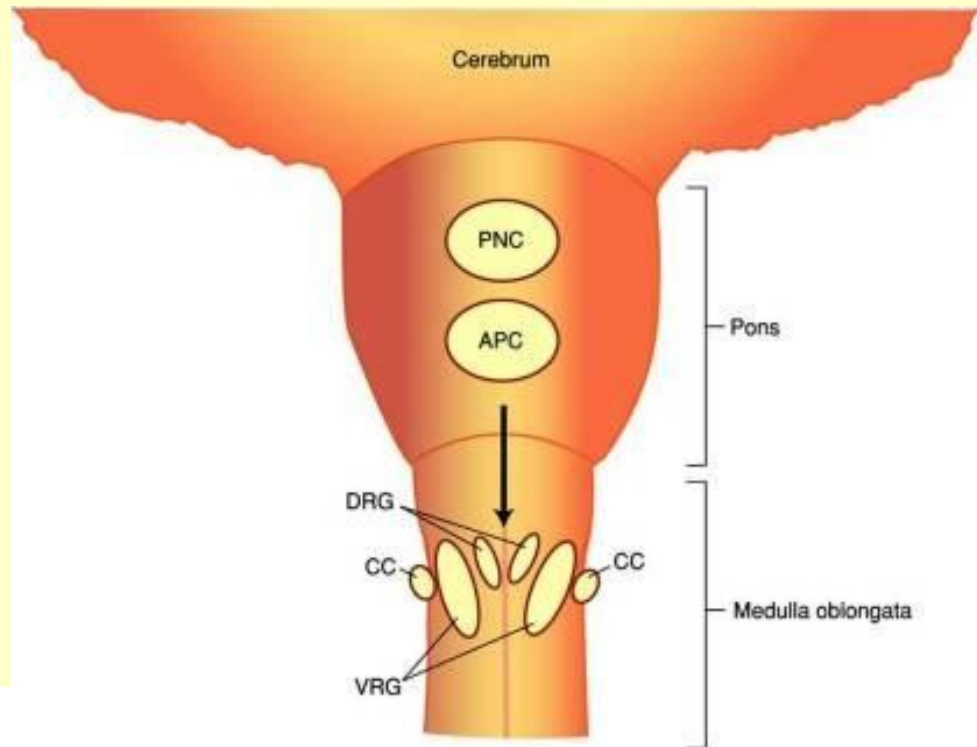
Înec

Aspirația masei de vomă

ASFIXIA ► 3-4 min

CAUZE:

- Pneumotorax – egalarea presiunii în cavitatea pleurală și presiunea atmosferică → **incapacitatea inhalației aerului.**
- Inhibiția toxică a centrului respirator sau a propagării neuro-musculare → **e.g. inhalația organofosfaților.**
- Trauma cutiei toracice.



CLASIFICAREA HIPOXIEI

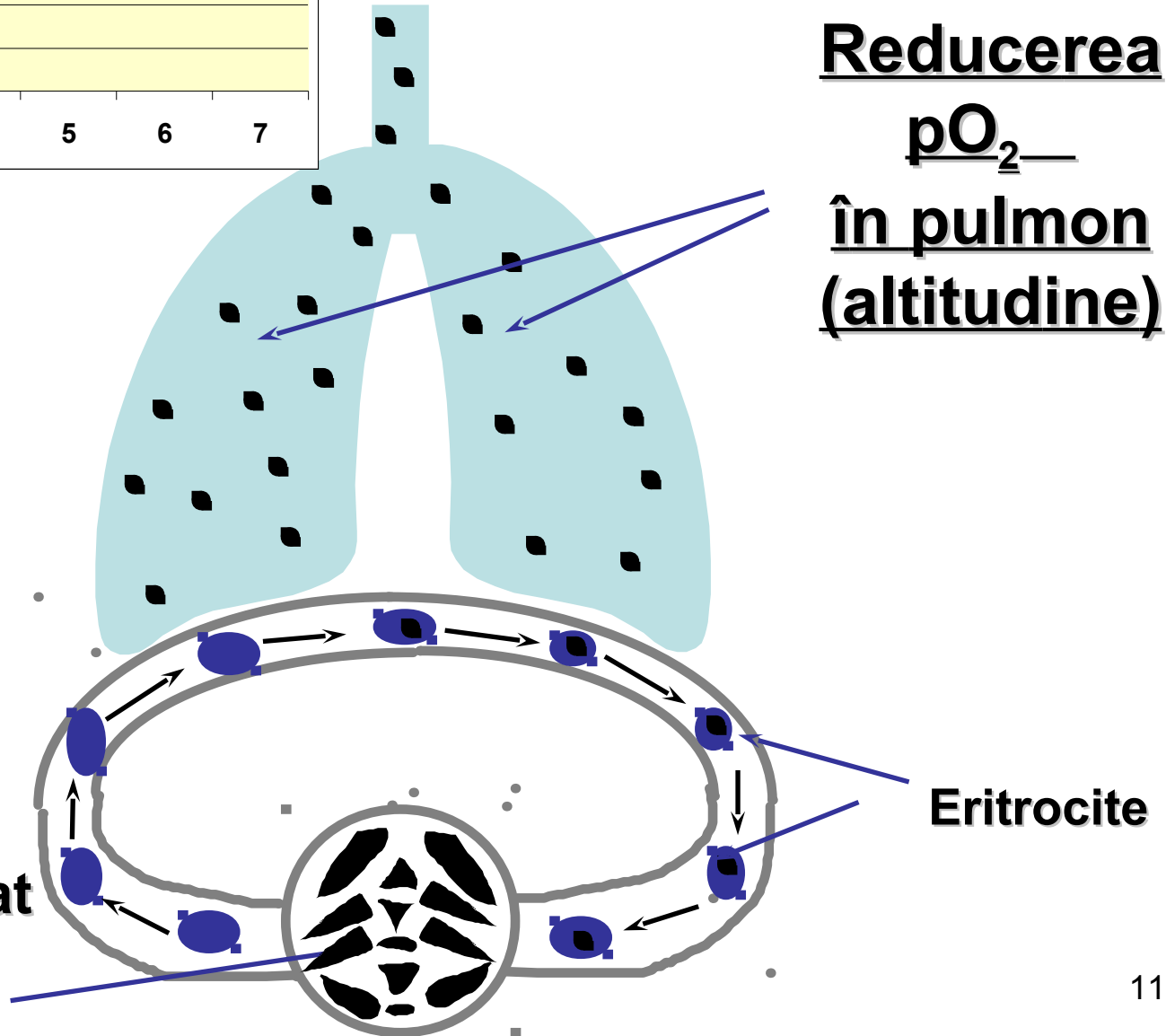
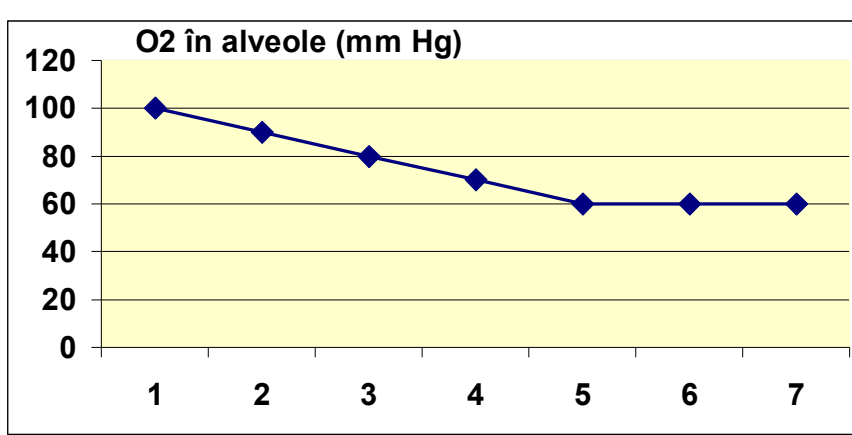
1. Hipoxie exogenă

Reducerea O₂ în atmosferă:

- 1.1. Normobarică (presiunea atmosferică normală)**
- 1.2. Hipobarică (presiunea atmosferică redusă) – aerul de munte.**

Hipoxia hipoxică sau de munte

Reducerea
 pO_2
în pulmon
(altitudine)



**Hipoxia normobarică sau hipobarică
și-a găsit și aplicare clinică – o entitate
a medicinei regenerative.**

**Este utilizată în manieră dozată la
pacienții cu diferite afecțiuni somatice, în
primul rând cardiovasculare și disfuncții
vegetative.**

**Ședințele de hipoxie formează vestigii
structurale adaptive, care ameliorează
controlul homeostaziei.**

Adaptarea la acțiunea repetată (8-11 ședințe) a hipoxiei dozate progresive aduce beneficii:

- 1. Crește capacitatea sistemului antioxidant.**
- 2. Crește expresia NOSce și producția NO (efect hipotensiv).**
- 3. Optimizează raportul neuromediatorilor din creier.**
- 4. Optimizează raportul citokinelor pro- și anti-inflamatoare.**
- 5. Optimizează cuplarea oxidării și fosforilării.**

2. Hipoxia respiratorie – incompetența sistemului pulmonar:

2.1. ventilatorie:

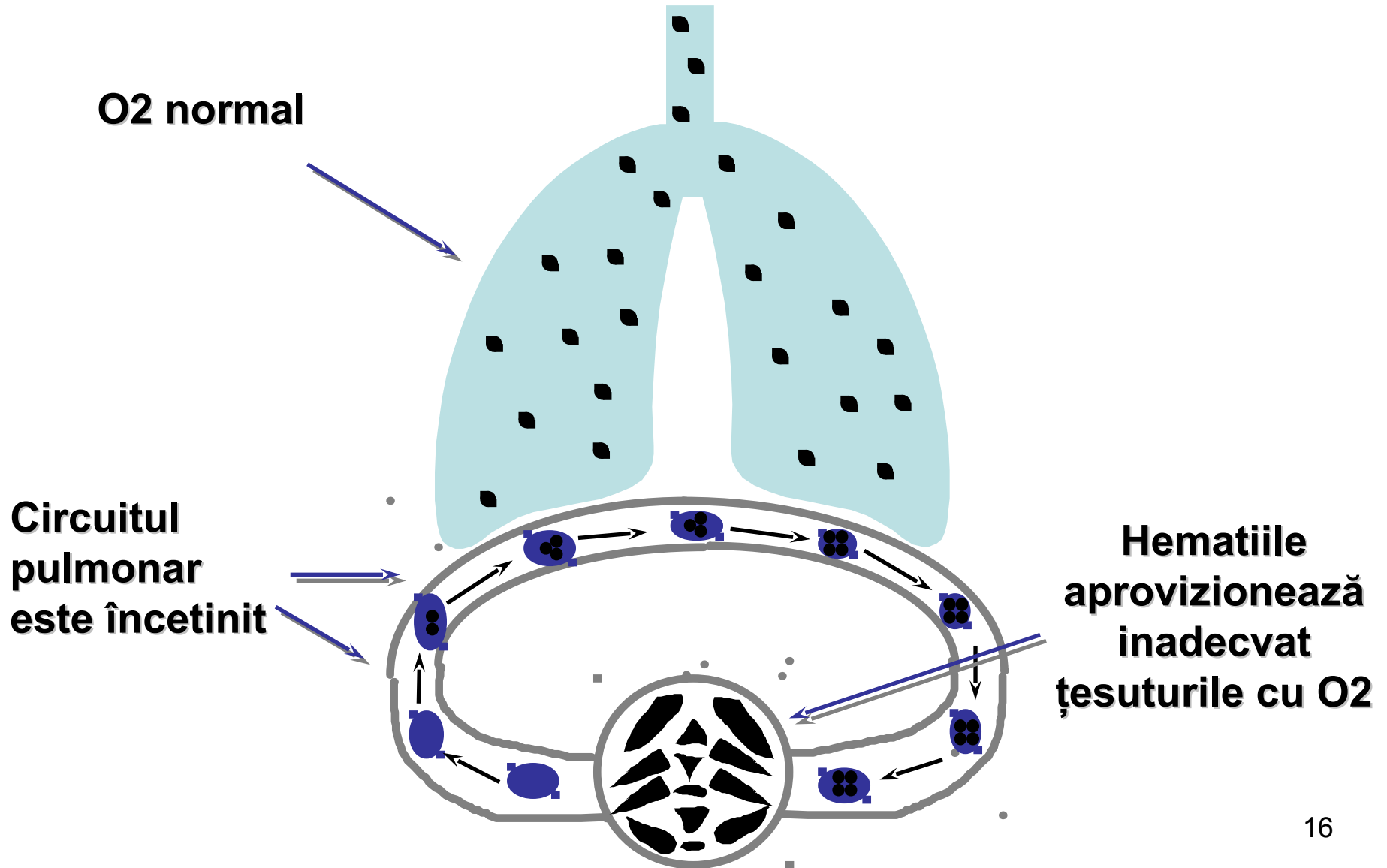
afectarea respirației externe

2.2. de difuziune

(dereglarea difuziei O₂ prin bariera alveolă-interstițiu-capilar pulmonar).

Îngroșarea barierei pe contul inflamației, edemului, fibrozei și sclerozei pulmonare îndepărtează distanța dintre alveolă și capilar.

Hipoxia circulatorie



3. HIPOXIA CIRCULATORIE

Incompetența sistemului cardiovascular:

3.1. cardiogenă (insuficiența cardiacă);

3.2. vasculară (remodelarea vasculară);

**3.3. hipovolumică (reducerea volumului
circulant al sângelui);**

**3.4. hipoxia de efort fizic, hemodinamic sau
metabolic (e.g. creșterea nivelului
hormonilor T3 și T4).**

Hipoxia de origine cardiacă și cauzată de remodelarea vasculară reprezintă un patern fiziopatologic oportun ce se află la baza hipoxiei creierului. Autoreglarea autonomă a perfuziei creierului este afectată la declinul TA sub 65-70 mm Hg cu riscul leziunilor ireversibile ale neuronilor.

Rezistența creierului la infanți și copii privind impactul hipoxiei este mai mare comparativ cu creierul matur:

- reducerea intensității metabolismului;**
- mai greu se dezvoltă disbalanța neuromediatorilor;**
- nu este atât de sollicitată plasticitatea sinaptică.**

HIPOXIA → deficit de ATP

**→ activarea fosfofructokinazei →
stimularea glicolizei anaerobe →**

**acumularea acidului lactic → lactoacidoză
→ inhibiția fosfofructokinazei (enzimă
vulnerabilă la acidoză) →
reducerea critică a ATP → apoptoza,
necrobioza și necroza celulelor,
în deosebi a celulelor mature**

Celulele tinere pot expresa și alte enzime de activare a glicolizei anaerobe, mai rezistente la acidoză.

Nou-născuții și infanții au în baza acestui fenomen o rezistență mai mare la acțiunea hipoxiei critice și, respectiv, o supraviețuire superioară organismului adult.

Perioada morții clinice la cei mici este mai mare comparativ cu paternul matur.

Hipoxia creierului

Acumularea lactatului → acidoză

Depolarizarea presinaptică

Eliberarea excesivă a glutamatului

Creșterea postsinaptică a influxului de Ca

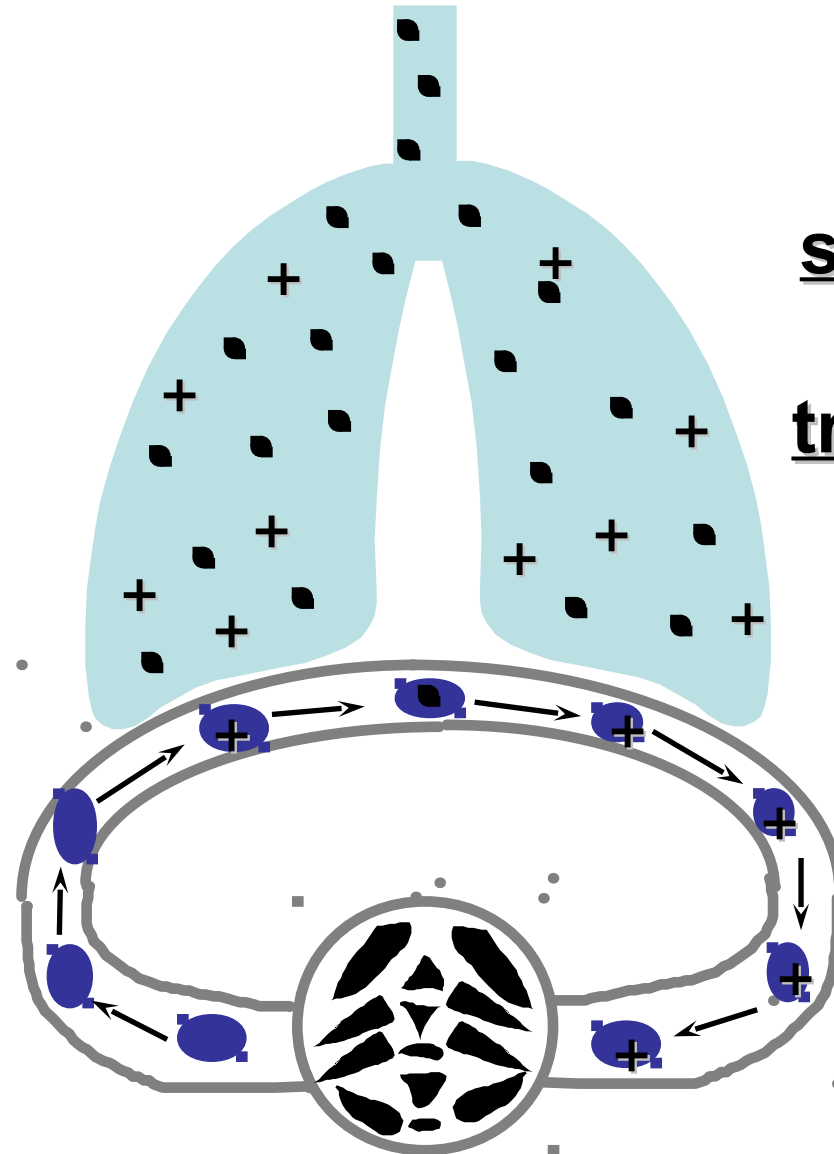
Depleția energetică și formarea în exces a radicalilor de O₂

Apotoză

Necroză

Reducerea recaptării glutamatului, acumularea lui sinaptică și creșterea neurotoxicității

Hipoxia hemică



**Inabilitatea
sângelui de a
accepta și
transporta O₂
în cantități
adecvate**

Hipoxia hemică

Anemia indusă prin:

- carență (**vit. B9, B12, fier**)
- hemoragie
- hemoliza eritrocitelor (e.g. proces autoimun)
- hipo- și/sau aplazia măduvei oaselor

Hipoxia hemică

Disfuncția hemoglobinei:

- formarea carboxihemoglobinei (Hb+CO)
- formarea methemoglobinei
fierul feros \rightarrow ferul feric (Fe^{3+})
($\text{HbFe}^{3+}\text{OH}$)

Methemoglobina conduce la deplasarea curbei de disociere a oxihemoglobinei spre stânga!

În mod normal methemoglobina nu trebuie să depășească 2%.

Methemoglobina

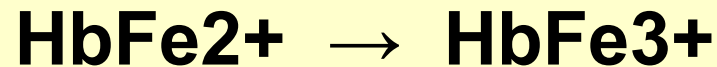
Formele endogene:

- 1 . Sinteza hemoglobinei atipice.
- 2 . Enzimopati ce conduc la oxidarea excesivă a hemoglobinei în methemaglobină.
3. Enzimopati ce afectează restabilirea methemoglobinei în hemoglobină.
4. Excesul de radicali liberi de oxigen.

Formele exogene:

1. Compușii de azot – nitrați și nitriți.

Aportul excesiv de nitrați din marinade:



Pielea preia culoarea de „cafea”:

CIANOZA ENTEROGENĂ.

Formele exogene:

2 . Preparate medicamentoase:

novocaina, aspirina, barbituratele etc.

3 . Diferiți oxidanți:

anilina, piridina, coloranți etc.

Hipoxia hemică

Disfuncția hemoglobinei:

- formarea hemoglobinei sulfurice
în care se păstrează fierul feros (Fe^{2+})
- decuplarea O_2 de la 4HbO_8 este dificilă, iar celulele nu primesc suficient oxigen.

5. Hipoxia periferică ►

afectarea difuziei oxigenului către țesuturi:

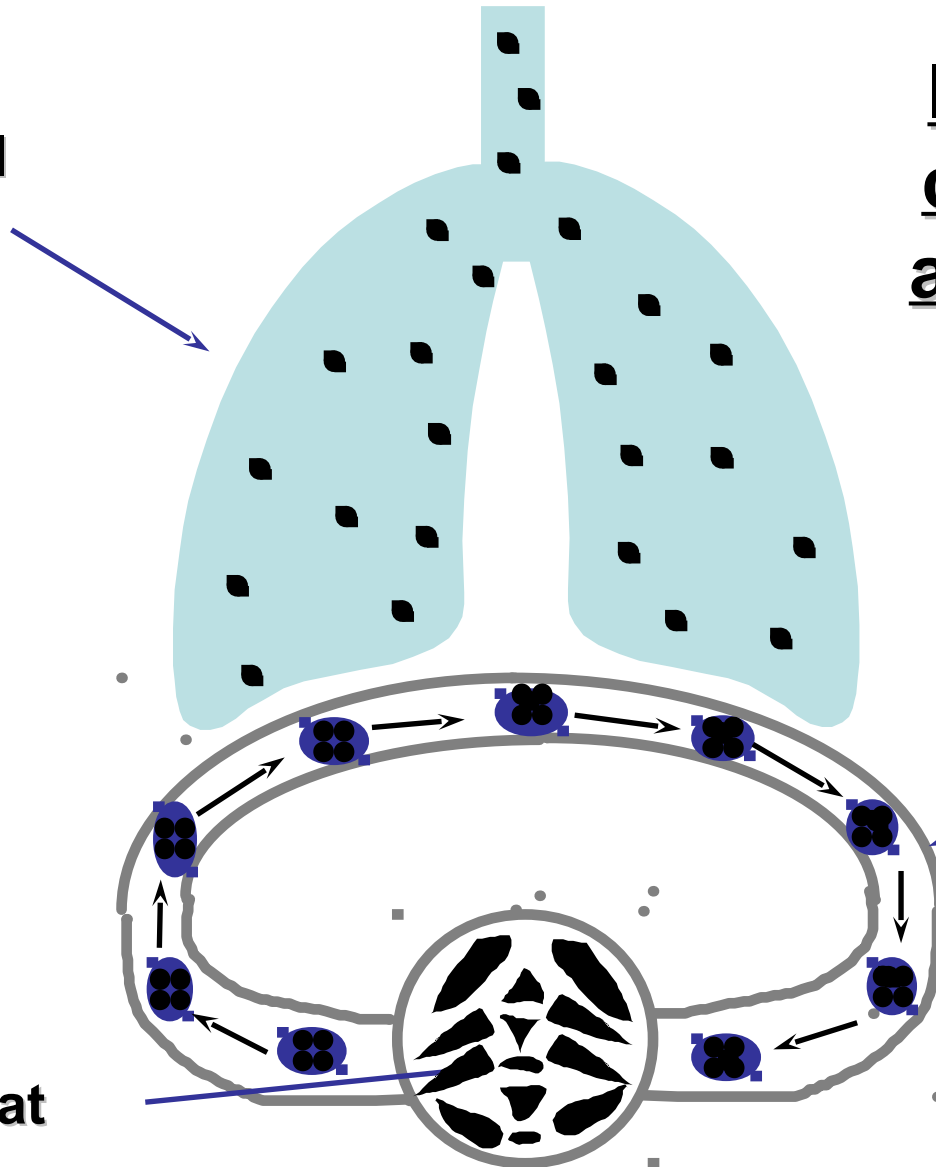
5.1. interstițială;

5.2. intracelulară.

Hipoxia hostotoxică

Inabilitatea
celulei de a
accepta sau
utiliza O₂

O₂ normal



4HbO₂ nu
disociază

Țesut afectat

6. Hipoxia histotoxică

Important:

diferența artero-venoasă
este foarte mică.

Cauza:

micșorarea activității enzimelor ce
orchestrează procesul de transport
intracelular al O₂, precum și al respirației
intracelulare.

Enzimele lanțului respirator

- 1. Dehidrogenazele piridinice (NADP/NADPH)**
- 2. Dehidrogenazele flavinice (FAD).**
- 3. Citocromii.**
- 4. Citocromoxidaza.**

Hipoxia histotoxică

Intoxicația cu cianură (CN-) blochează transportul oxigenului către citocrom (nu se reduce fierul).

Este un exemplu de hipoxie citotoxică.

Cianura se întâlnește frecvent sub formă intermediară (nitriți), care eliberează compuși cianici prin ardere.

7. HIPOXIA COMBINATĂ

CAUZA:

Asocierea a 2 sau mai mulți factori sau mecanisme ce se referă la transportul și utilizarea oxigenului.

7. HIPOXIA COMBINATĂ

Exemplu:

intoxicația organismului cu noxe care inhibă centrul respirator, enzimele respirației tisulare și funcției cardiace.

Se dezvoltă hipoxia pe paternul respirator, tisular și circulator.

7. HIPOXIA COMBINATĂ

Exemplu:

Hemoragia acută reduce capacitatea sângelui de trafic al oxigenului și conduce la afectarea funcției cardiace.

Se dezvoltă hipoxia pe paternul hemic și circulator.

7. HIPOXIA COMBINATĂ

Se impune prin potențarea reciprocă a mecanismelor și a efectelor ce rezultă.

Este o formă severă a hipoxiei prin complexitatea simptomelor clinice.

Eficiența tratamentului de corecție este joasă.

Frecvent se induc stări terminale.

7. HIPOXIA COMBINATĂ

Exemplu de potențare reciprocă:

- ▶ Hemoragia masivă conduce la hipoxia hemică.
- ▶ Micșorarea returului venos spre cord și hipoxia miocardului afectează funcția de pompă a ventriculului stâng și cauzează hipoxia circulatorie, precum și dereglarea circuitului coronarian și cerebral.
- ▶ Ischemia creierului poate altera funcționalitatea centrului respirator, inducând hipoxia respiratorie.

7. HIPOXIA COMBINATĂ

Severitatea perturbării compoziției gazoase a sângelui și caracterul modificării pH sunt dependente de mecanismul dominant al hipoxiei.

EXEMPLE:

Prioritatea factorului circulator se va impune prin acidoză metabolică.

Prioritatea factorului pulmonar se va impune prin acidoză respiratorie.

SNC și hipoxia cronică: mecanismele manifestărilor

- ▶ **Progresarea acidozei.**
- ▶ **Hipercaliemia (H^+/K^+).**
- ▶ **Creșterea secreției vasopresinei.**
- ▶ **Scăderea concentrației sodiului extracelular**
și micșorarea osmozei.
- ▶ **Hiperhidratare hipo-osmolară.**

 **EDEMUL NEURONILOR**

Metabolismul glucidelor în hipoxie

- 1. Activarea glicolizei anaerobe**
- 2. Epuizarea glicogenului în ficat și celule**
- 3. Acumularea lactatului**
- 4. Acidoza metabolică**

Metabolismul proteinelor în hipoxie

1. Reducerea sintezei
2. Activarea catabolismului
3. Creșterea azotului rezidual
4. Acumularea amoniacului
5. Inhibiția ciclului Krebs

Metabolismul lipidelor în hipoxie

1. Activarea lipolizei
2. Micșorarea lipogenezei
3. Acumularea acizilor grași în țesut
4. Acumularea acizilor grași în mitocondii și afectarea sintezei de ATP
5. Formarea excesivă a corpurilor cetonici
5. Majorarea acidozei

Puncte finale

pentru oricare tip de hipoxie:

- ▶ acumularea protonilor de hidrogen
- ▶ dezvoltarea acidozei metabolice
- ▶ creșterea permeabilității membranei mitocondriale și lizozomale
- ▶ activarea enzimelor lizozomale
- ▶ carență de ATP
- ▶ declanșarea apoptozei și autofagiei

HIPOXIA

Apoptoză

**Acțiune
proinflamatoare**

Majorarea radicalilor liberi de oxigen

100 O₂ = 10 radicali (10%)

60 O₂ = 20 radicali (≈30%)

HIPOXIA

```
graph TD; A[HIPOXIA] --> B[Activarea fibroblastelor]; A --> C[Activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare]; B --> D[Activarea sintezei și degradării colagenului]; C --> D; D --> E["Evoluția fibrozei (disfuncția cardiacă), remodelarea vasculară (infarct, stroke) stimularea migrării și proliferării celulare (progresia aterosclerozei) etc."];
```

Activarea fibroblastelor

Activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare

Activarea sintezei și degradării colagenului

Evoluția fibrozei (disfuncția cardiacă), remodelarea vasculară (infarct, stroke) stimularea migrării și proliferării celulare (progresia aterosclerozei) etc.

HIPOXIA



Carență de ATP



**Periclitarea pompelor ionice,
în deosebi Na-K-ATP-aza**



Acumularea sodiului și calciului în celulă



**Hiperhidratarea celulei și declanșarea
necrobiozei**



HIPOXIA CREIERULUI

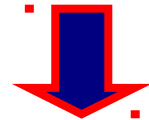
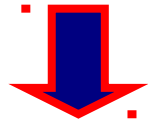
**Creierul consumă circa 20%
din tot oxigenul organismului**

Semne iminente:

- ▶ **Celulele gliale se activează și proliferază.**
- ▶ **Extravazarea plasmei și edemul creierului.**
- ▶ **Alterarea reversibilă și ireversibilă a neuronilor.**

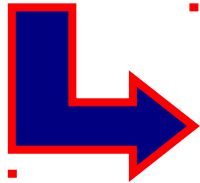
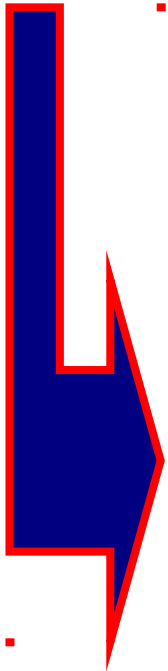
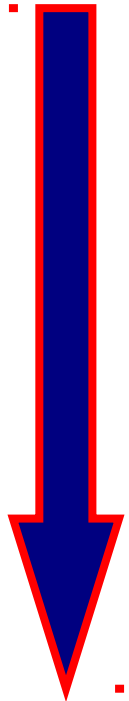
Evoluția acută a hipoxiei se manifestă prin activarea psihoemoțională, urmată de inhibiția SNC până la instalarea comei.

REAȚII COMPENSATORII



URGENTE

DE DURATĂ



RESPIRATORII

**SANGUINE
ȘI
METABOLICE**

CARDIOVASCULARE

RACȚII CARDIOVASCULARE:

- Tahicardie
- Creșterea vitezei circulației sanguine și ameliorarea traficului de oxigen
- Vasoconstricție de scurtă durată, urmată de vasodilatare în circuitul mare
N.B. În circuitul pulmonar hipoxia induce vasoconstricție mediată prin endotelina-1 →
→ **reflexul Euler-Liljenstrand**

Vasodilatarea în circuitul mare indusă de

HIPOXIE

↓

Reducerea 4HbO₈

↓

Creșterea NO (4Hb este un scavenger al NO)

↓

Creșterea rezervei sanguine de NO prin formarea: S-nitrozotiolilor

↓

Relaxarea mediei musculare și vasodilatare

↓

Acidoză

↓

Hiperkaliemie

↓

Hiperpolarizarea miocitului neted vascular și relaxarea lui

↓

Relaxarea mediei musculare și vasodilatare

REAȚII CARDIOVASCULARE DETRIMENTALE:

- ▶ **Activarea fibroblastelor și metaloproteinazelor matricei: activarea metabolismului colagenului.**
- **Eliberarea din granulele miocardului a ET-1, care afectează remodelarea și inotropismul miocardului în hipoxia cronică.**
- **Reducerea activității SERCA-2a (pompa de calciu SR) și încărcarea cardiomiocitelor cu calciu în detrimentul funcției lusitrope a cordului.**

RACȚII CARDIOVASCULARE DETRIMENTALE:

- **Reducerea expresiei lanțului greu de miozină alpha și micșorarea contractilității miocardului.**
- **Creșterea expresiei citokinelor pro-inflamatoare (în special a TNF-alpha, care posedă efect cardiodepresiv).**
- **Creșterea sensibilității troponinei C față de calciu.**

Respiratorii:

- **Activarea centrului respirator**
- **Hiperventilare pulmonară:**
Respirație frecventă și profundă –
alcaloză respiratorie
- **Tahipnoe:**
Respirație frecventă și superficială

Respiratorii:

- **Reducerea pO₂ în sângele arterial activează chemoreceptorii din zonele reflexogene periferice (eg. a.carotidă).**
- **Pot fi activați și chemoreceptorii aortei ascendente.**

Metabolice:

- **Activarea fosfofructokinazei**
- **Activarea glicolizei anaerobe**
- **Inhibiție metabolică**
- **Acidoză metabolică**

Reacții de durată

- **Secreția eritropoetinei- stimularea eritropoiezei**
- **Creșterea numărului de alveole**
- **Hipertrofia musculaturii respiratorii**
- **Hipertrofia miocardului**

Reacții de durată

- **Angiogeneza în organele vitale**
- **Hipertrofia mitocondriilor**
- **Activarea sistemului antioxidant (SOD, catalaza, sistemul glutathion redox și tioredoxina)**

HIF-1?

Hypoxia Inducible Factor – 1

Factorul inductibil al hipoxiei:

2 subunități → → → **HIF-1 α și HIF-1 β .**

HIF-1 este o proteină, un factor de transcripție a ADN-ului.

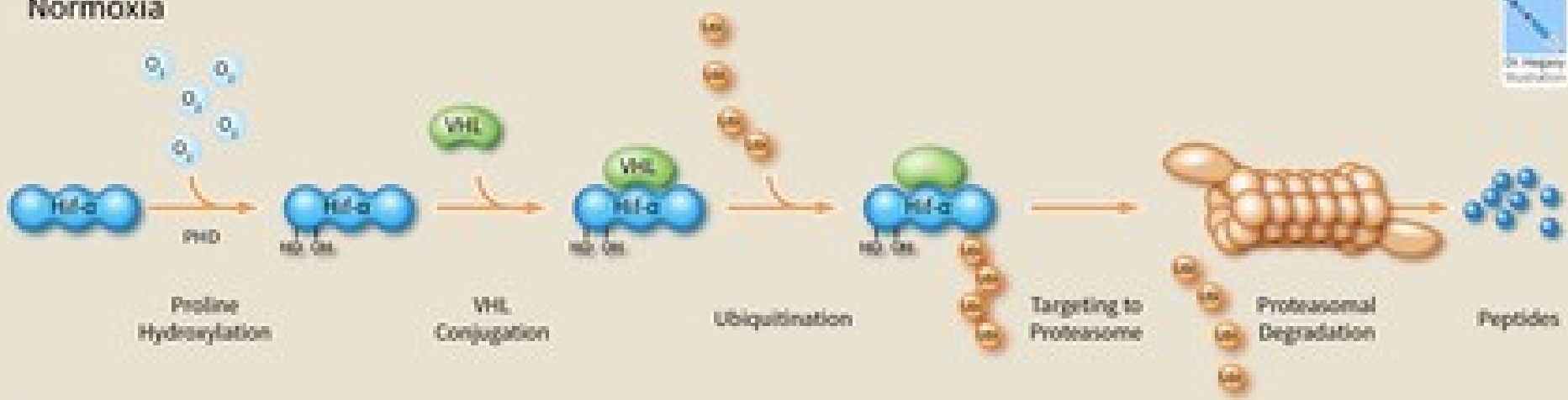
Ajută celula să supraviețuească în condiții de hipoxie.



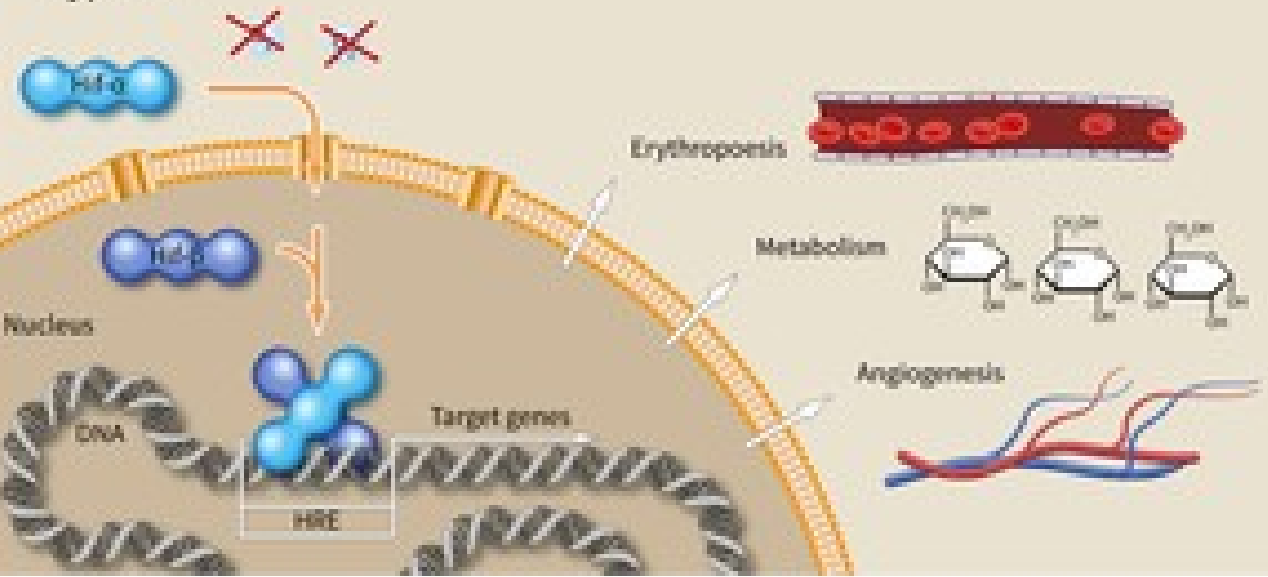
Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019: How Cells Sense and Adapt to Oxygen Availability

Awarded to William G. Kaelin, Sir Peter J. Ratcliffe, and Gregg L. Semenza

Normoxia



Hypoxia



- Hypoxia-inducible factor alpha subunit
- Hypoxia-inducible factor beta subunit = Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator, ARNT
- PHD Prolyl Hydroxylase Domain protein
- VHL von Hippel-Lindau protein
- Ubiquitin
- HRE Hypoxia response element

Illustration: www.hegarty.de

Cum acționează HIF-1?

- **Controlează un set de gene care se proiectează asupra diferitor factori ai homeostaziei celulare.**
- **Astăzi sunt cunoscute peste 40 de gene țintă.**
- **Aceste gene sunt responsabile predilect de aportul O₂ și ATP.**

HIF-1

gene țintă
creșterea expresiei:

Eritropoietina - **stimularea eritropoeizei**

NOS2 și NOS3 – **vasodilatate**

Transferina – **transportul fierului**

Receptorul la transferină

VEGF /Vascular endothelial
growth factor/- **angiogeneză**

Receptorul medular către VEGF

Grupa 1:
O₂

Aldolaza A – cromozomul 16

Aldolaza C - cromozomul 16

/Glicogeneză și sinteza ATP/



GLUT 1

GLUT 2

Hexokinaza 1

Hexokinaza 2

/Fosforilarea glucozei – prima etapă metabolică a glicolizei/

Lactat dehidrogenaza A

Piruvat kinaza M


Gropa 2:

Glucoza

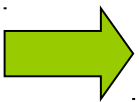
Metabolism

Energetic

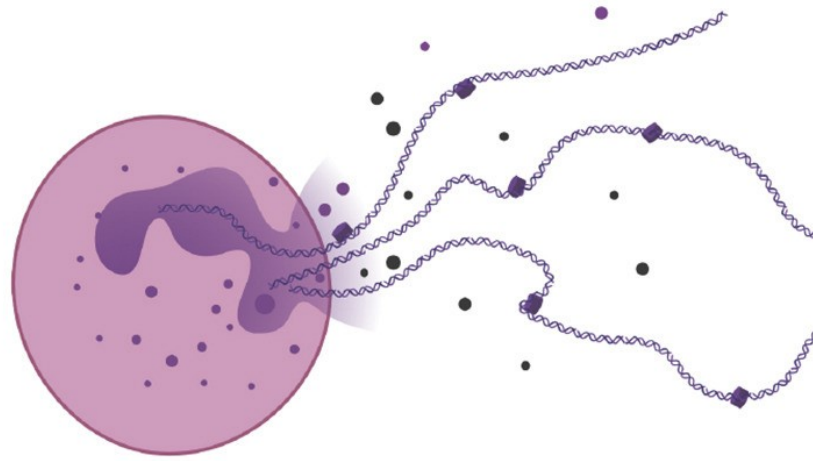
HIF-1 are rol în angiogeneză în tumori

 Expresia HIF-1 α se corelează pozitiv cu vascularizarea în tumori.

Creșterea tumorii soliciță tot mai mult O₂.

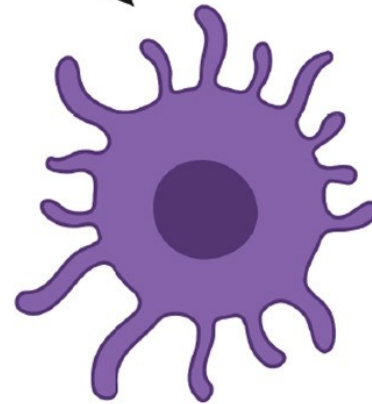
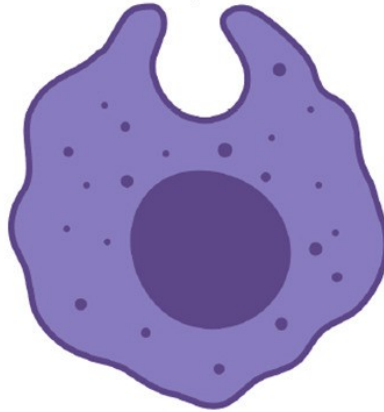
 Pe de altă parte micșorarea pO₂ crește riscul metastazei (rezultatul activării metaloproteinazelor matricei extracelulare) și reduce șansele de supraviețuire.

Neutrophil
Glycolysis ↑
Phagocytosis ↑
Increased survival
NET formation and release

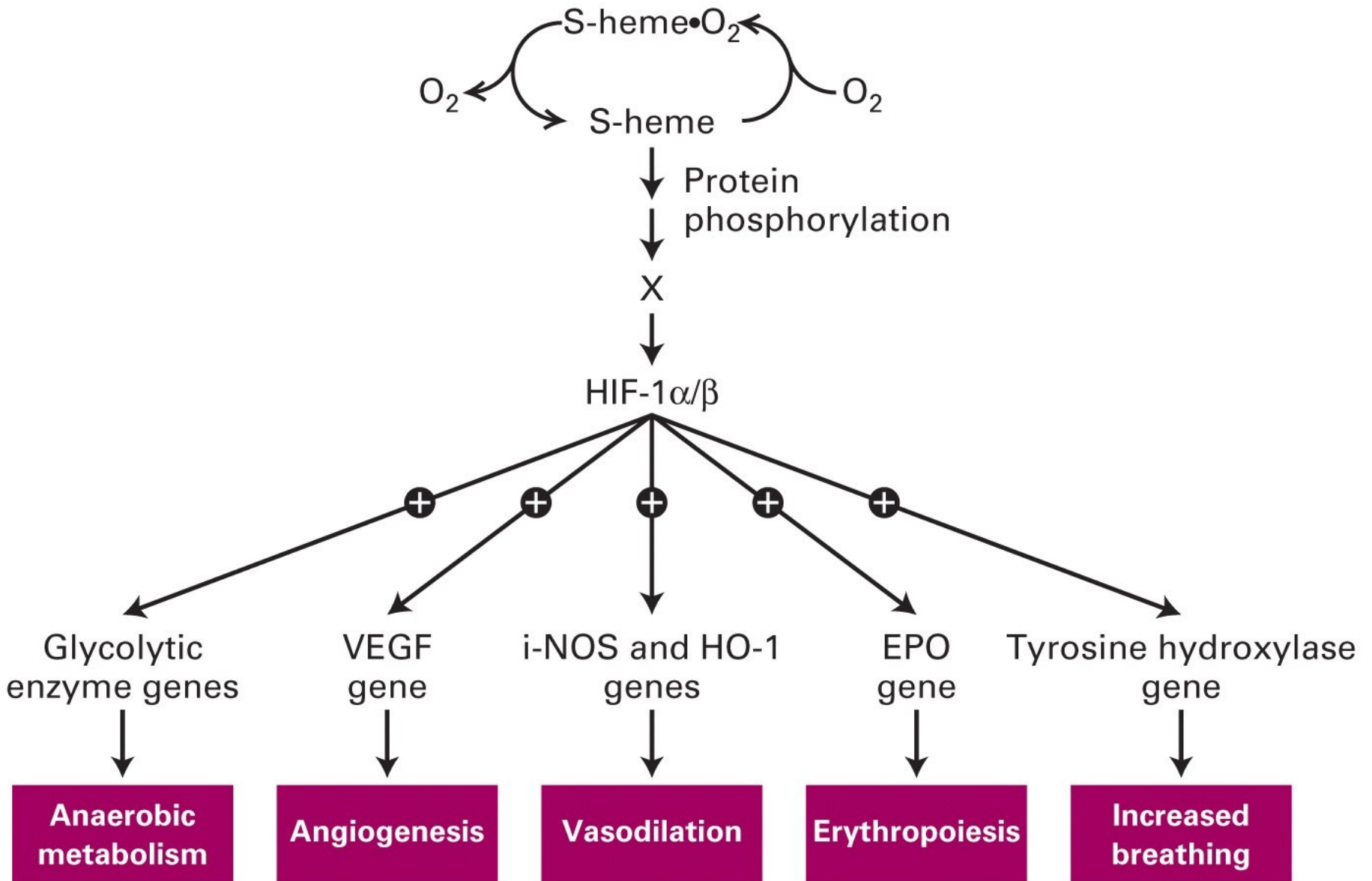


HIF-1 α

Macrophage
M1 polarization ↑
Glycolysis ↑
IL-1 β ↑
Phagocytosis ↑



DC
CCR7-mediated migration ↑
DC maturation ↑
Glycolysis ↑



CIANOZĂ

**Înălbăstrirea pielii și/sau
a mucoasei, cauzată de
reducerea oxigenării sângelui
4HbO₂ < 85% și creșterea
Hb reduse.**

CIANOZE

1. Cianoză centrală – afectarea hemodinamicii centrale și/sau ventilatorii ►

► reducerea oxigenării sângelui în pulmon.

Saturația cu O₂ ≤85% (pielea întunecată 75%).

• Cianoză centrală – afectarea circulației periferice.