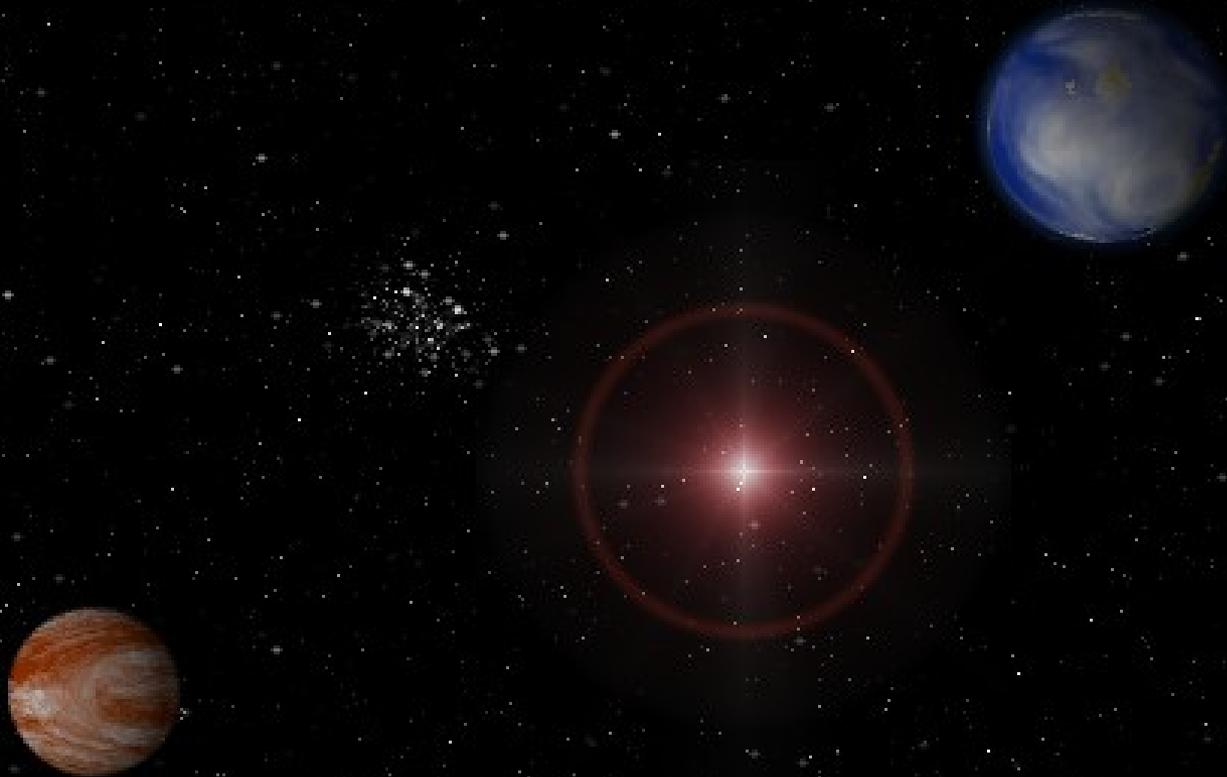


ГИПОКСИЯ



Гипоксия

- ▶ **пониженное содержание кислорода в организме или отдельных органах и тканях**

Гипоксемия

- ▶ **кислородное голодание крови**

СОСТАВ ВОЗДУХА

	Атмосф. воздух	Альвеолярн. воздух	Артер. кровь
O₂	21%; 160 mm Hg	100 mm Hg	100 mm Hg
CO₂	0,03%; 0,228 mm Hg	40 mm Hg	40 mm Hg

Потребление кислорода

- Организм - 0,38 мл / мин · 100 г)
Мозг целый - 3,9 мл / мин · 100 г)
Кора мозга - 10 мл / мин · 100 г)

КИСЛОРОДНАЯ ЁМКОСТЬ КРОВИ:

Hb(O₂)₄ – O₂ связанный с гемоглобином:

Содержание гемоглобина –

150 г/л = 750 г всей крови

1 г гемоглобина ► 1,34 мл кислорода

1000 мл кислорода ► 5 л крови

свободно растворенный O₂ - 15 мл

ГИПОКСИЯ ► интегральный патологический процесс, приводящий к уменьшению содержания O_2 в клетке.

Содержание кислорода в клетке =
доставка кислорода – потребление.

Потребление кислорода
коррелирует с интенсивностью окислительных процессов в клетке.

Чувствительность к гипоксии

- Нейроны коры головного мозга - 5-6 мин
Нейроны продолговатого мозга - 20-30 мин
Нейроны спинного мозга - 60 мин

АСФИКСИЯ ► 3-4 мин

Это угрожающее для жизни состояние, при котором острая дыхательная недостаточность достигает такой степени, что в кровь не поступает O_2 , а из крови не выводится CO_2 .

Причины:

Удушье

Попадание инородных тел

Аллергический отек гортани

Утопление

Аспирация рвотных масс

Отек легких

Двусторонний пневмоторакс

Сильное угнетение дыхательного центра

Нарушения нейро-мускулярной передачи

Массивная травма грудной клетки

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОКСИЙ

ЭКЗОГЕННАЯ ГИПОКСИЯ

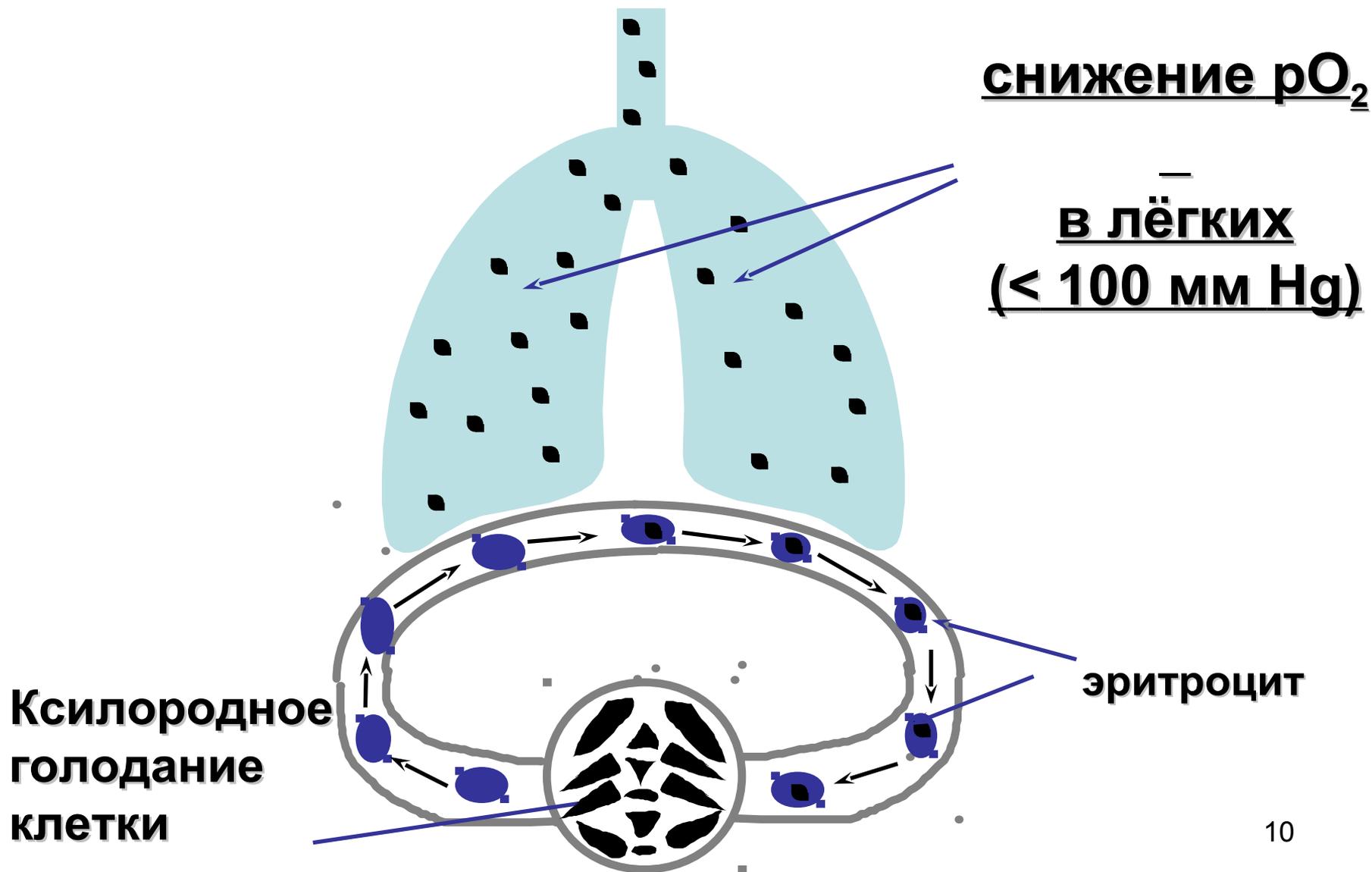
РЕСПИРАТОРНАЯ ГИПОКСИЯ

ЦИРКУЛЯТОРНАЯ ГИПОКСИЯ

ГЕМИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ

Гипоксическая или горная гипоксия



1. Экзогенная гипоксия

**Уменьшение содержания кислорода
в атмосфере:**

**1.1. нормобарическая (атмосферное
давление нормальное)**

**1.2. гипобарическая (атмосферное
давление снижено) – горный воздух.**

**Дозированная гипоксия
(гипо- или нормобарическая)
применяется в медицине как
метод *мягкого стресса* для повышения
естественных адаптационных и
компенсаторных возможностей организма.**

**Нормобарическая гипоксия переносится
в 2-3 раза легче, чем гипобарическая.**

Selye Hans Hugo Bruno
1907 (Вена) - 1982 (Монреаль)

**«Жизнь есть стресс и стресс есть
ЖИЗНЬ»**



Перекрестная адаптация

Если организм сумел приспособиться к какому-либо фактору, то его сопротивляемость к другим факторам также повышается.

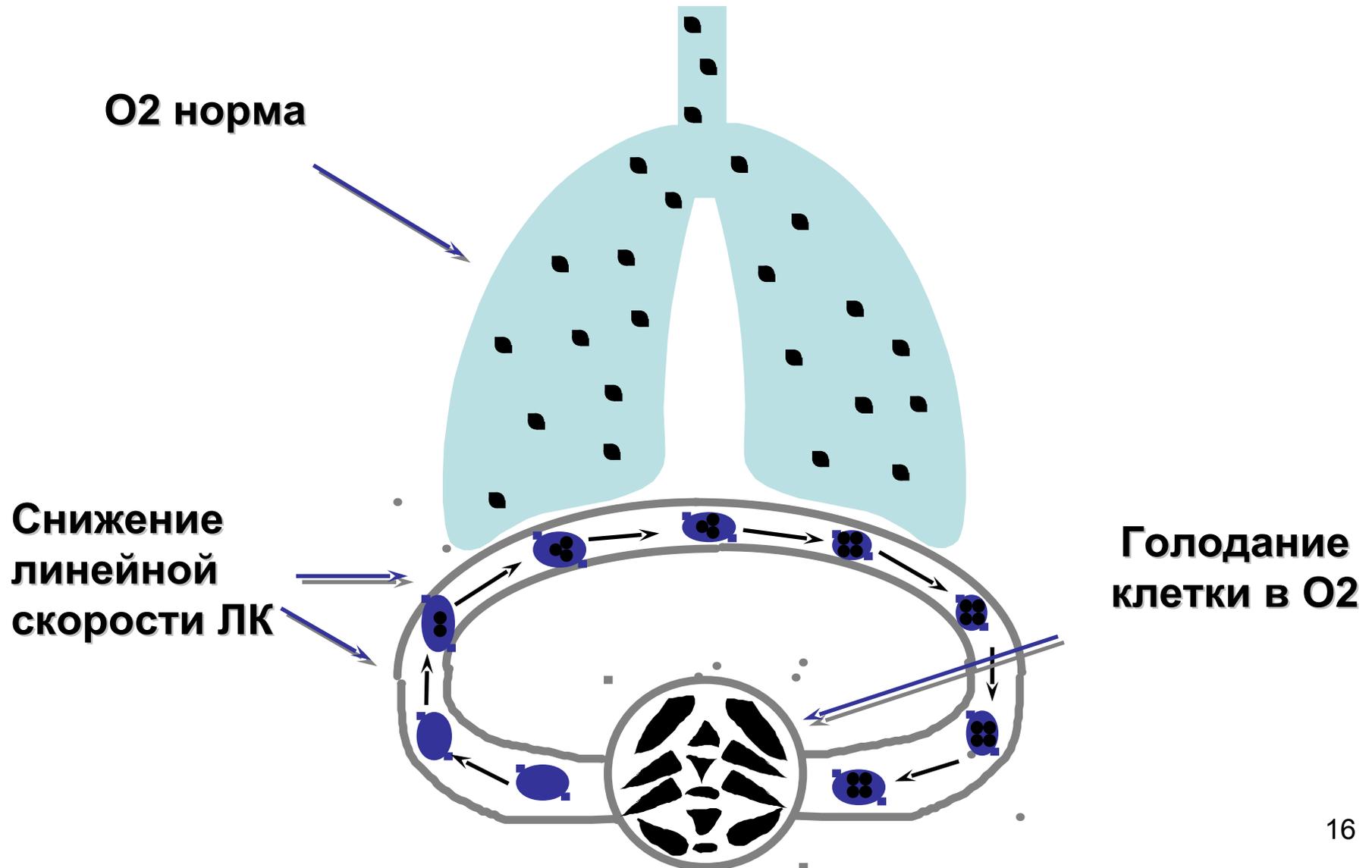
- **Дозированная гипоксия повышает сопротивляемость к воздействию ионизирующей радиации.**
- **Тренировки к гипоксии (подъемы на высоту) повышают устойчивость организма к холоду, интоксикациям, инфекциям, психоэмоциональному стрессу, к факторам нарушающим клеточный митоз и т.д.**

2. Дыхательная гипоксия – недостаточность дыхательного аппарата:

2.1. вентиляторная (нарушение внешнего дыхания);

2.2. диффузионная (нарушение диффузии O_2 через альвеолярный барьер или дыхание атмосферным воздухом после наркоза закисью азота)

Циркуляторная гипоксия



3. Циркуляторная гипоксия

сердечно-сосудистая недостаточность:

3.1. кардиогенная;

3.2. вазогенная;

3.3. гиповолемическая;

3.4. гипоксия нагрузки или гиперметаболическая (повышение содержания Т3 и Т4).

Одним их основных механизмов кардиогенного поражения мозга является недостаточность кровоснабжения и гипоксия головного мозга, обусловленные снижением сердечного выброса.

Гемическая гипоксия

Нарушение
связывания и
транспорта O₂



Гемическая гипоксия

- Уменьшение кислородной ёмкости крови
- Формы: а) анемичная
б) токсическая
- Причины:
 - 1 . Анемическая форма:
 - Кровопотеря
 - Гемолиз эритроцитов
 - Угнетение эритропоэза
 - 2 . Токсическая форма:
 - образование карбоксигемоглобина
 - образование метгемоглобина

Причины метгемоглобинемий

Эндогенные метгемоглобинемии:

- 1 . Синтез атипичного гемоглобина
- 2 . Образование эндогенных продуктов, окисляющие гемоглобин в метгемоглобин
- 3 . Дефицит ферментных систем, восстанавливающих метгемоглобин в гемоглобин

метгемоглобинообразователи

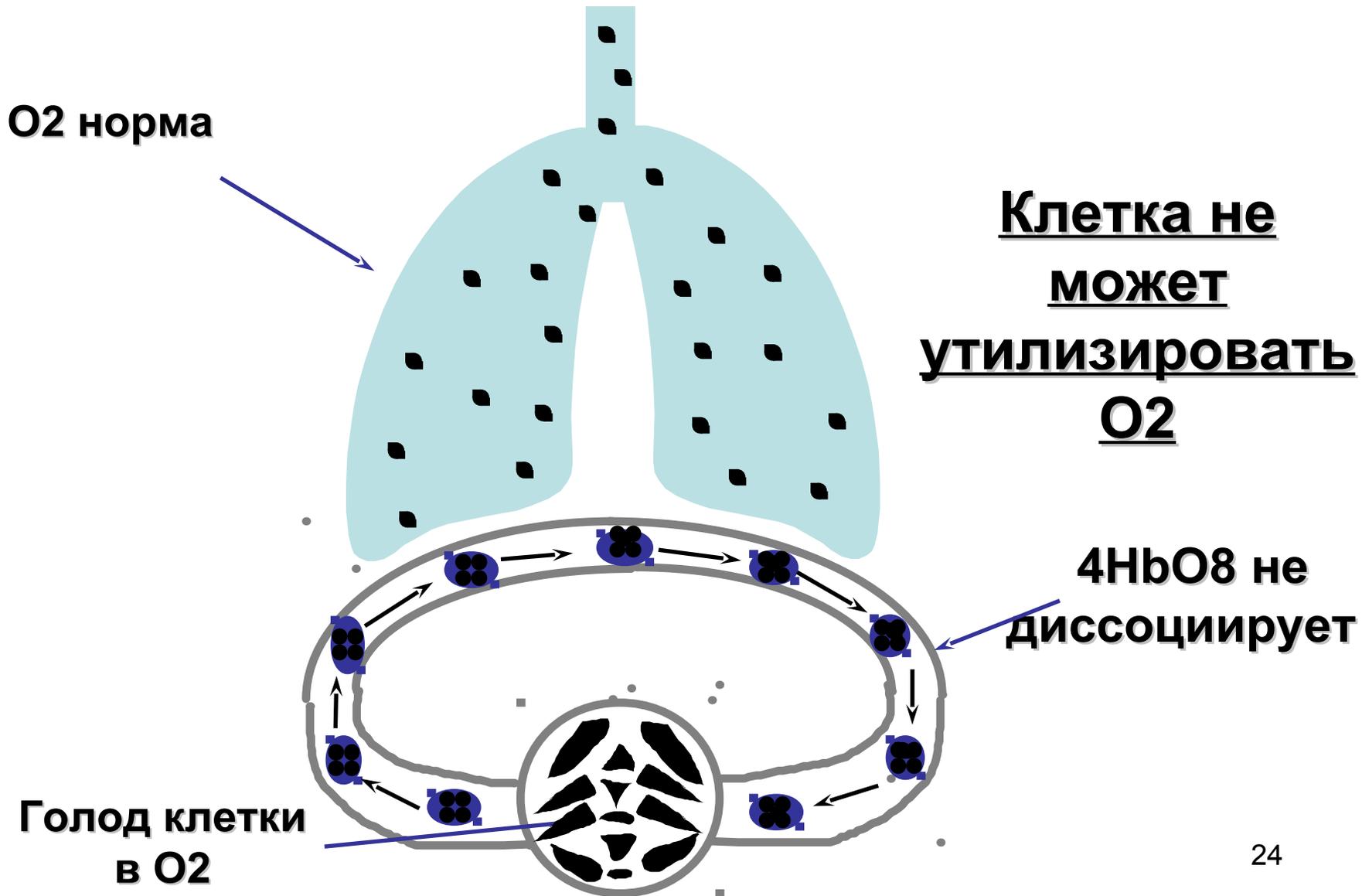
1. Соединения азота – окиси и нитриты.
2. Аминосоединения (анилин, $C_6H_5NH_2$), в-во для производства лекарств, красителей.
3. Окислители - хлораты, нафталин.
4. Окислительно - восстановительные краски (метиленовая синька).
5. Лекарственные препараты - новокаин, пилокарпин, фенацетин, барбитураты, аспирин, резорцин.

5. Периферическая гипоксия ►
нарушение диффузии кислорода к тканям:

5.1. интерстициальная;

5.2. внутриклеточная

Гистотоксическая гипоксия



6. Гистотоксическая гипоксия

СУТЬ:

неспособность тканей утилизировать кислород

ГЛАВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ:

малая артерио - венозная разница O_2

ПРИЧИНА:

снижение активности дыхательных ферментов

Ферменты дыхательной цепи

- 1. Пиридинзависимые дегидрогеназы** (≈ 150), для которых коферментами служат НАД или НАДФ.
- 2. Флавинзависимые дегидрогеназы** (≈ 30), простетическими группами которых служат флавинадениннуклеотид (ФАД) или флавинмононуклеотид (ФМН).
- 3. Цитохромы.**
в простетической группе которых входит порфириновое кольцо с железом.
- 4. Цитохромоксидазы.**

Гистотоксическая гипоксия

Ионы циана (CN⁻):

- **препятствуют окислению цитохрома**
- **блокируют восстановление железа дыхательного фермента и транспорта кислорода к цитохрому.**

7. СМЕШАННАЯ ГИПОКСИЯ

ПРИЧИНА:

Факторы, нарушающие два и более механизма доставки и использования кислорода и субстратов метаболизма в процессе биологического окисления.

7. СМЕШАННАЯ ГИПОКСИЯ

ПРИМЕР:

Действия наркотических веществ, способных в высоких дозах угнетать функцию сердца, нейронов дыхательного центра и активность ферментов тканевого дыхания.

В результате развивается смешанная гипоксия гемодинамического, дыхательного и тканевого типов.

7. СМЕШАННАЯ ГИПОКСИЯ

ПРИМЕР:

Острая массивная кровопотеря приводит как к снижению кислородной ёмкости крови (в связи с уменьшением содержания Hb), так и к расстройству кровообращения: развиваются гемический и гемодинамический типы гипоксии.

7. СМЕШАННАЯ ГИПОКСИЯ

Патогенез гипоксии смешанного типа включает звенья механизмов развития разных типов гипоксии.

Смешанная гипоксия часто характеризуется взаимопотенцированием отдельных её типов с развитием тяжёлых, экстремальных и даже терминальных состояний.

7. СМЕШАННАЯ ГИПОКСИЯ

- ▶ Острая массивная потеря крови приводит к гемической гипоксии.
- ▶ Снижение притока крови к сердцу ведёт к уменьшению выброса крови, расстройствам гемодинамики, в том числе коронарного и мозгового кровотока.
- ▶ Ишемия ткани мозга может обусловить расстройство функции дыхательного центра и вызвать респираторный тип гипоксии.

7. СМЕШАННАЯ ГИПОКСИЯ

Изменения газового состава и рН крови при смешанной гипоксии определяются доминирующими расстройствами механизмов транспорта и утилизации кислорода, субстратов обмена веществ, а также процессов биологического окисления в разных тканях.

Характер изменений при этом может быть разным и динамичным.

Изменения углеводного обмена

1. Усиление анаэробного гликолиза
2. Истощение запасов гликогена в печени
3. Накопление пировиноградной и особенно молочной кислот в клетках
4. Метаболический ацидоз

Нарушение белкового обмена при ГИПОКСИИ

1. Угнетение синтеза белков
2. Ускорение распада белков
3. Увеличение содержания остаточного азота
4. Накопление аммиака
5. Торможение цикла Кребса

Нарушение жирового обмена при ГИПОКСИИ

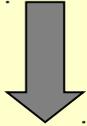
1. Интенсивный распад жиров
2. Замедленный синтез жиров
3. Накопление жирных кислот в тканях
4. Накопление кетоновых тел
5. Углубление ацидоза

ВАЖНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

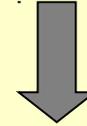
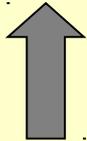
Терминальным звеном развития различных типов гипоксии является:

- ▶ избыточное накопление ионов водорода
- ▶ развитие метаболического ацидоза
- ▶ повышение проницаемости мембран митохондрий и лизосомальных мембран
- ▶ пространственная дезорганизация дыхательной цепи и дефицит АТФ.

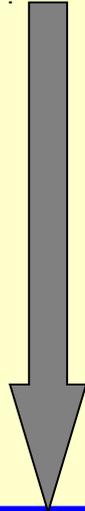
Прогрессирующая гипоксия



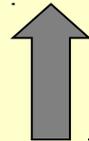
Апоптоз



**Про-воспалительное
действие**



**Увеличение количества
свободных радикалов кислорода**



100 O₂ = 10 радикалов (10%)

60 O₂ = 20 радикалов (≈30%)

Последствия подавления антиоксидантных систем и активации оксидативного стресса

Повреждение мембран на молекулярном уровне:

- активация процессов перекисного окисления липидов,
- нарушение жидкокристаллической структуры,
- увеличение проницаемости для ионов и воды.

Нарушение третичной структуры белков-ферментов:

- дезорганизация метаболизма,
- нарушениям продукции энергии.

Повреждение нуклеиновых кислот:

- проникновение избыточных количеств ионов Ca^{2+} в клетку,
- разрушение цитоскелета,
- дальнейшую активацию повреждения биомембран,
- нарушения митохондриальных процессов,
- усиление протеолитического распада белков.

Прогрессирующая гипоксия

```
graph TD; A[Прогрессирующая гипоксия] --> B[Активация фибробластов]; A --> C[Активация метал-протеиназ внеклеточного матрикса]; B --> D[Активация синтеза и распада коллагена]; C --> D; D --> E[Развитие фиброза органов (нарушение диастолической функции сердца), ремоделирование сосудов, стимуляция пролиферации и миграции клеток];
```

Активация фибробластов

Активация метал-протеиназ внеклеточного матрикса

Активация синтеза и распада коллагена

Развитие фиброза органов (нарушение диастолической функции сердца), ремоделирование сосудов, стимуляция пролиферации и миграции клеток

ГИПОКСИЯ → снижение АТФ →

→ активация фосфофруктокиназы → стимуляция анаэробного

гликолиза → накопление лактата → лактоацидоз →

ингибирование фосфофруктокиназы (кислотоугнетаемый

фермент) → критический уровень АТФ → апоптоз или некробиоз

(особенно зрелых клеток)

В незрелых клетках ФФК представлена иными изоферментами, которые менее чувствительны к ацидо-ингибированию.

Это лежит в основе повышенной устойчивости эмбриональных тканей к острой гипоксии и обуславливает большую выживаемость маленьких детей, при экстремальных состояниях.

Известны многочисленные случаи, когда роженица погибает от гипоксии, а плод остается жив.

Показано, что срок клинической смерти у детей больше, чем у взрослых.

ГИПОКСИЯ



Дефицит АТФ



**Нарушение работы ионных насосов,
в основном, Na-K-АТФ-азы**



**Накопление натрия в клетке и её
набухание из-за осмотического градиента**



**Гипергидратация клетки, накопление
кальция и начало обратимого некробиоза**



ГИПОКСИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Наблюдается при нарушениях мозгового кровообращения, шоковых состояниях, сердечно-сосудистой недостаточности, отравлении окисью углерода и при асфиксии различного происхождения.

Ранним признаком гипоксии является нарушение микроциркуляторного русла:

стазы, плазматическое пропитывание и некробиотические изменения сосудистых стенок с нарушением их проницаемости, выходом плазмы в перикапиллярное пространство.

Глиальные клетки ЦНС активизируются и усиленно пролиферируют.

При тяжелой форме гипоксии рано выявляются поражения различной степени нейроцитов вплоть до необратимых.

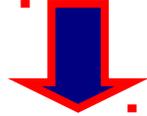


ГИПОКСИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Вследствие гипоксии мозга могут развиваться следующие неврологические синдромы.

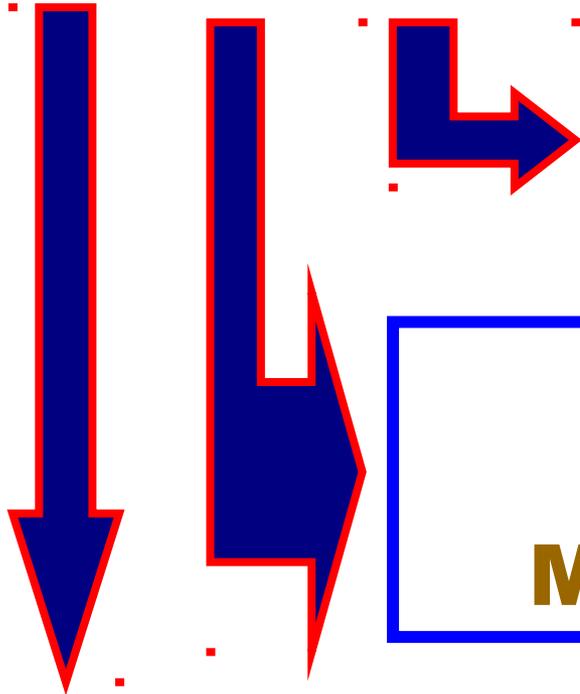
- **Коматозные состояния (в зависимости от распространенности угнетения функций мозга и уровня регуляции сохранившихся функций):**
 - ▶ **состояние декортикации (подкорковая кома);**
 - ▶ **переднестволовая (диэнцефально-мезэнцефальная), или «гиперактивная», кома;**
 - ▶ **заднестволовая, или «вялая», кома;**
 - ▶ **терминальная (запредельная) кома.**

КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ



СРОЧНЫЕ

ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ



ДЫХАТЕЛЬНЫЕ

**КРОВЕННЫЕ
И
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ**

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ

Сердечно-сосудистые (срочные):

- **Тахикардия; увеличение минутного объема кровообращения**
- **увеличение артериального давления – увеличение скорости кровотока – увеличение перфузии органов**
- **увеличение венозного возврата крови к сердцу**
- **сокращение времени кругооборота крови**
- **спазм сосудов некоторых органов – перераспределение крови в пользу жизненно важных органов**
(централизация кровообращения)

Дыхательные (срочные):

- **Частое глубокое дыхание – гипервентиляция легких**
- **Отрицательное внутригрудное давление гиперперфузия малого круга**

КРОВЯНЫЕ (срочные):

- **Гипокапния в малом кругу – способствует связыванию кислорода гемоглобином**
- **Увеличение 2,3 дифосфоглицерофосфата в эритроците – способствует диссоциации оксигемоглобина в большом кругу**

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ:

- **Анаэробный гликолиз**
генерация макроэргов

В. Долговременные :

- **Секреция эритропоэтинов – усиление эритропоэза – увеличение кислородной емкости крови**
- **увеличение числа альвеол - увеличение дыхательной поверхности легких**
- **Гипертрофия дыхательной мускулатуры**
- **Гипертрофия сердца**
- **Ангиогенез в миокарде и других органах**
- **Увеличение числа митохондрий в клетках**
- **Снижение секреции тиреоидных гормонов -
уменьшается основной объем**
- **Увеличение активности антиоксидантной системы
(супероксиддисмутаза, каталаза) –
нейтрализация свободных радикалов.**

ПОСЛЕДСТВИЯ

- Повреждения клеток
- Стресс-синдром –
 - катаболизм белков;
 - атрофия лимфоидной системы;
 - язвы ЖКТ
- Окислительный стресс
- Метаболический ацидоз
- Дыхательный алкалоз
- Дезинтеграция лизосом
 - аутолиз клеток

ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОКСИИ

- **Нарушения ЦНС – головные боли, эйфория, ослабление внимания, неадекватное поведение и др.**
- **Внутричерепная гипертензия – тошнота, рвота, судороги.**
- **Артериальная легочная гипертензия (рефлекс Euler-Liljestrand).**
- **При парциальном давлении кислорода в крови 40–20 mm Hg – кома;**
- **Периодическое дыхание > остановка дыхания**

HIF-1?

Hypoxia Inducible Factor – 1

Индуцируемый при гипоксии фактор 1
(индуцибельный фактор при гипоксии):

2 фамилии HIF-1 α и HIF-1 β .

HIF-1 – это **транскрипционный фактор**
активирующийся в ответ на гипоксию.

Обеспечивает выживание клетки в
условиях кислородного голодания.

Как функционирует HIF-1?

- **Контролирует более 40 генов, ответственных за экспрессию факторов сохраняющих гомеостаз клетки.**
- **HIF-1a синтезируется в разных тканях, в том числе и в нервной. Обнаружен во всех клетках головного мозга, но максимальна его экспрессия в нейронах.**

HIF-1

ГЕНЫ МИШЕНИ

Эритропоетина

NOS2 – нитрикоксидсинтазы-2

Трансферина

Рецептора к трансферину

VEGF /Vascular endothelial

growth factor/- (сосудистого
эндотелиального фактора роста)

- ангиогенез

Рецептора VEGF

1:
O₂

Альдолаза А – хромосома 16

Альдолаза С – хр. 16

/Гликогенез и синтез АТФ/

GLUT 1

GLUT 2

Гексокиназа 1

Гексокиназа 2

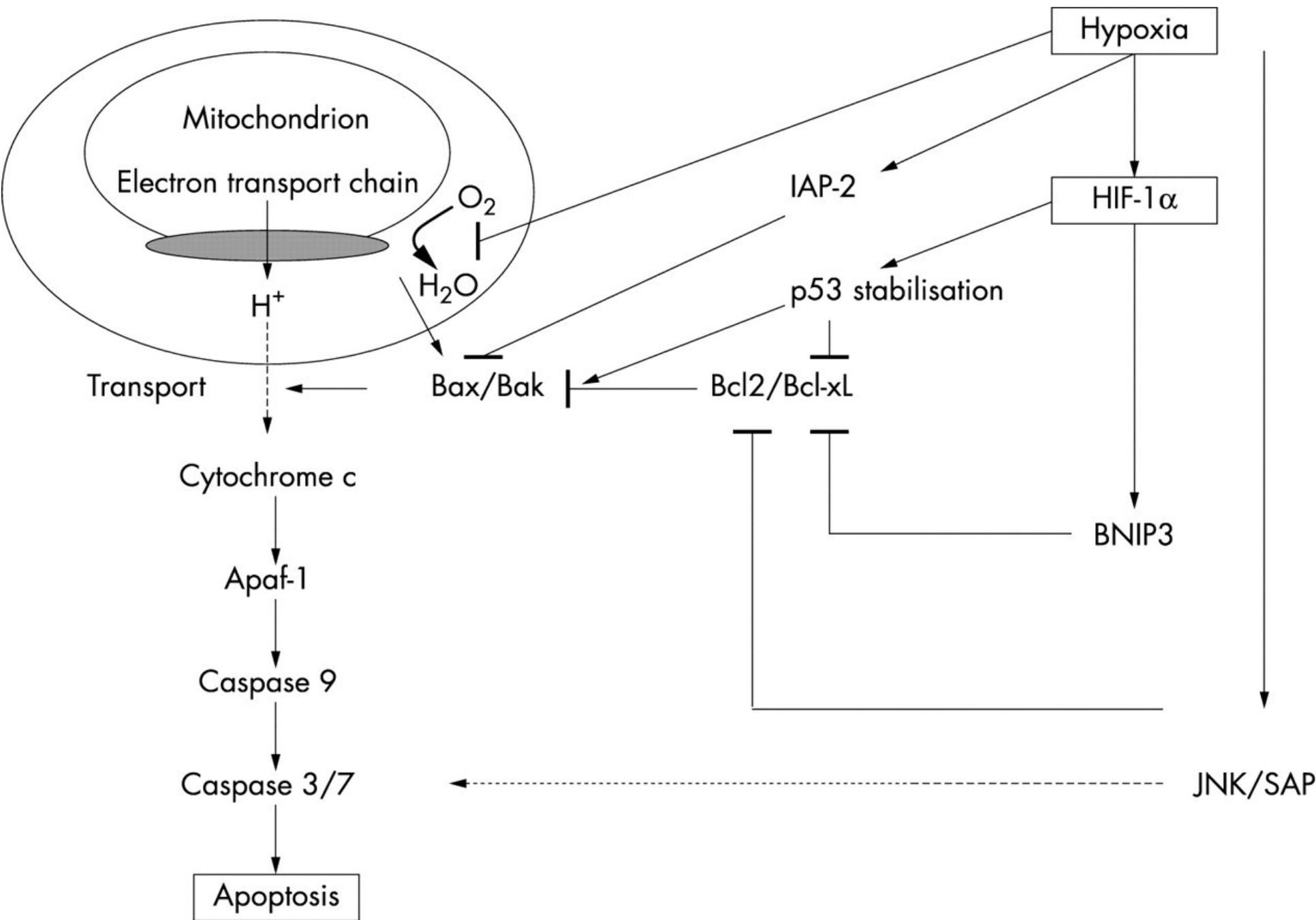
/Фосфорилирование глюкозы –
первый этап гликолиза/

ЛДГ

Пируват-киназа

2:

**Гликолитический и
энергетический
метаболизм**

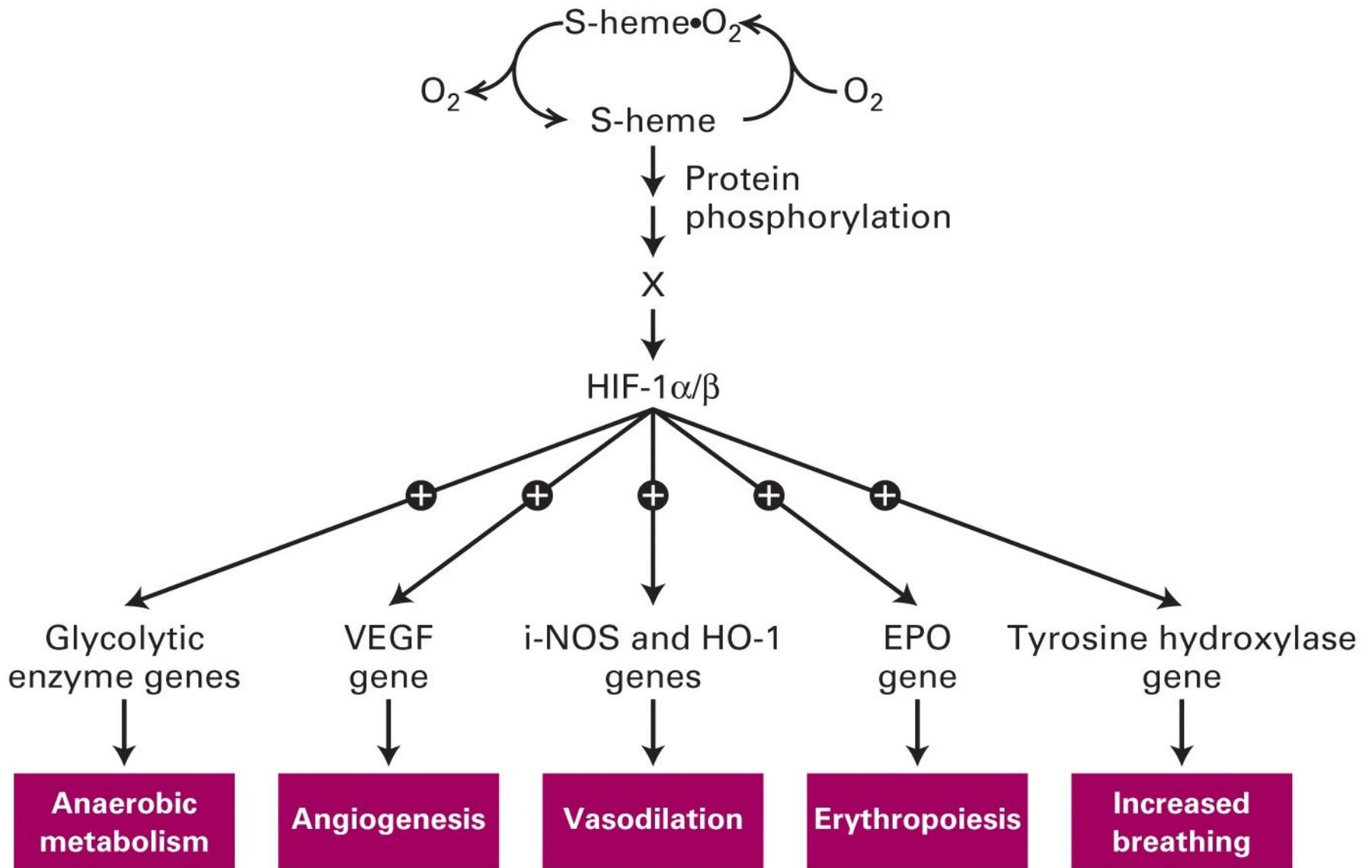


HIF-1 и ангиогенез

прямая связь с ростом опухолью

 **Экспрессия HIF-1 α прямо коррелирует с числом капилляров в зоне опухоли.**

 **Рост опухоли требует всё больше O₂.
Снижение O₂ увеличивает риск метастазирования через кровь.**



Одной из областей применения новых знаний о HIF может быть использование их в лечении болезни Паркинсона.

В мозге альфа-субъединица HIF-1 резко активируется при гипоксии, что приводит к синтезу **ЭРИТРОПОЕТИНА** в мозге.

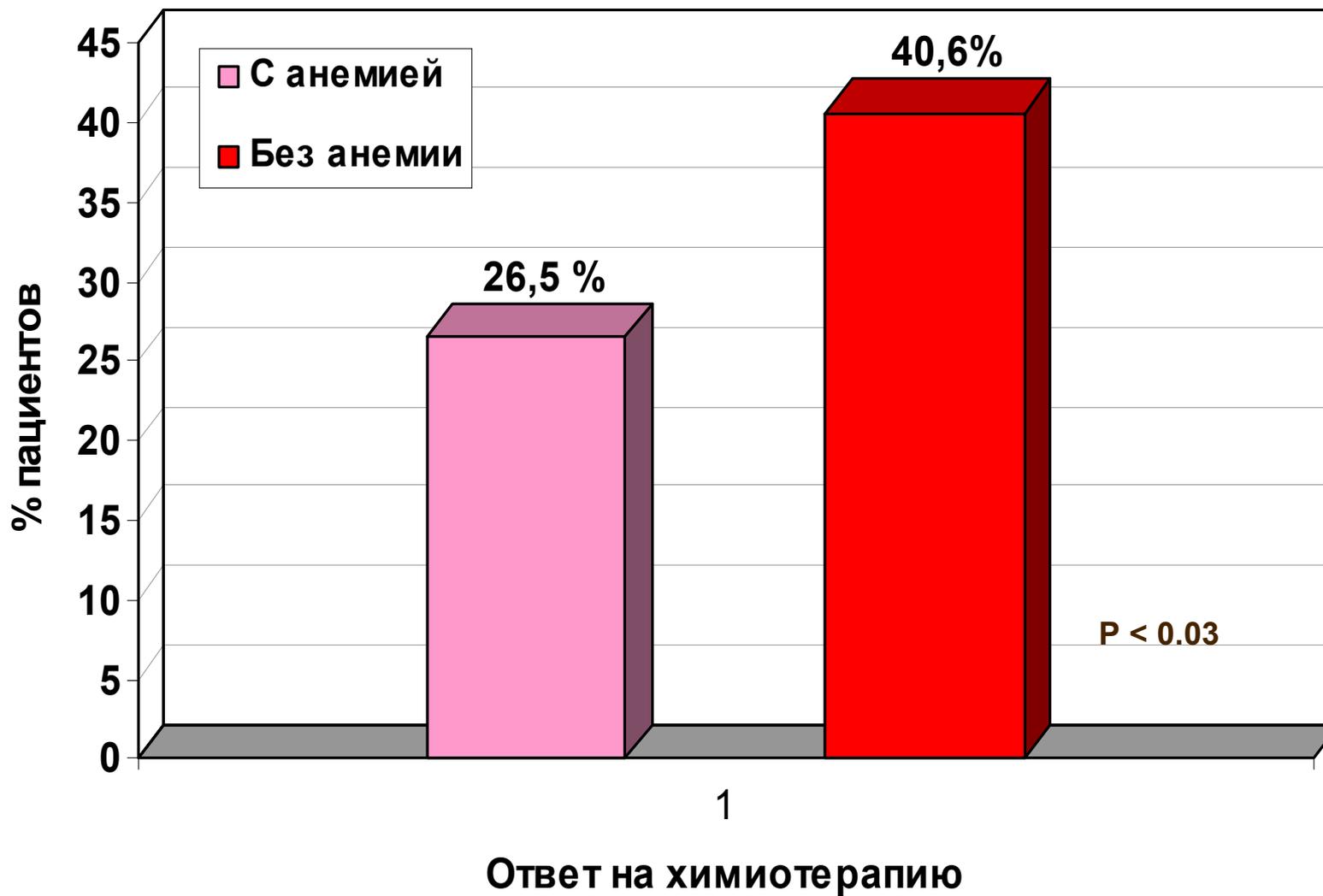
Последние данные свидетельствуют о том, что ЭРО оказывает положительный протектирующий эффект на больных паркинсонизмом.

Гипоксия способна изменять биологию опухоли.

Клетка, находящаяся в состоянии кислородного голодания включает механизмы приспособления, что **способствует ее росту и метастазированию.**

Глубокая гипоксия также приводит к увеличению частоты изменений хромосом - спонтанных мутаций, одна из которых являются **поломки гена p53**, определяющего **апоптоз.**

Торможение апоптоза может значительно уменьшить чувствительность опухоли к цитостатической и лучевой терапии.

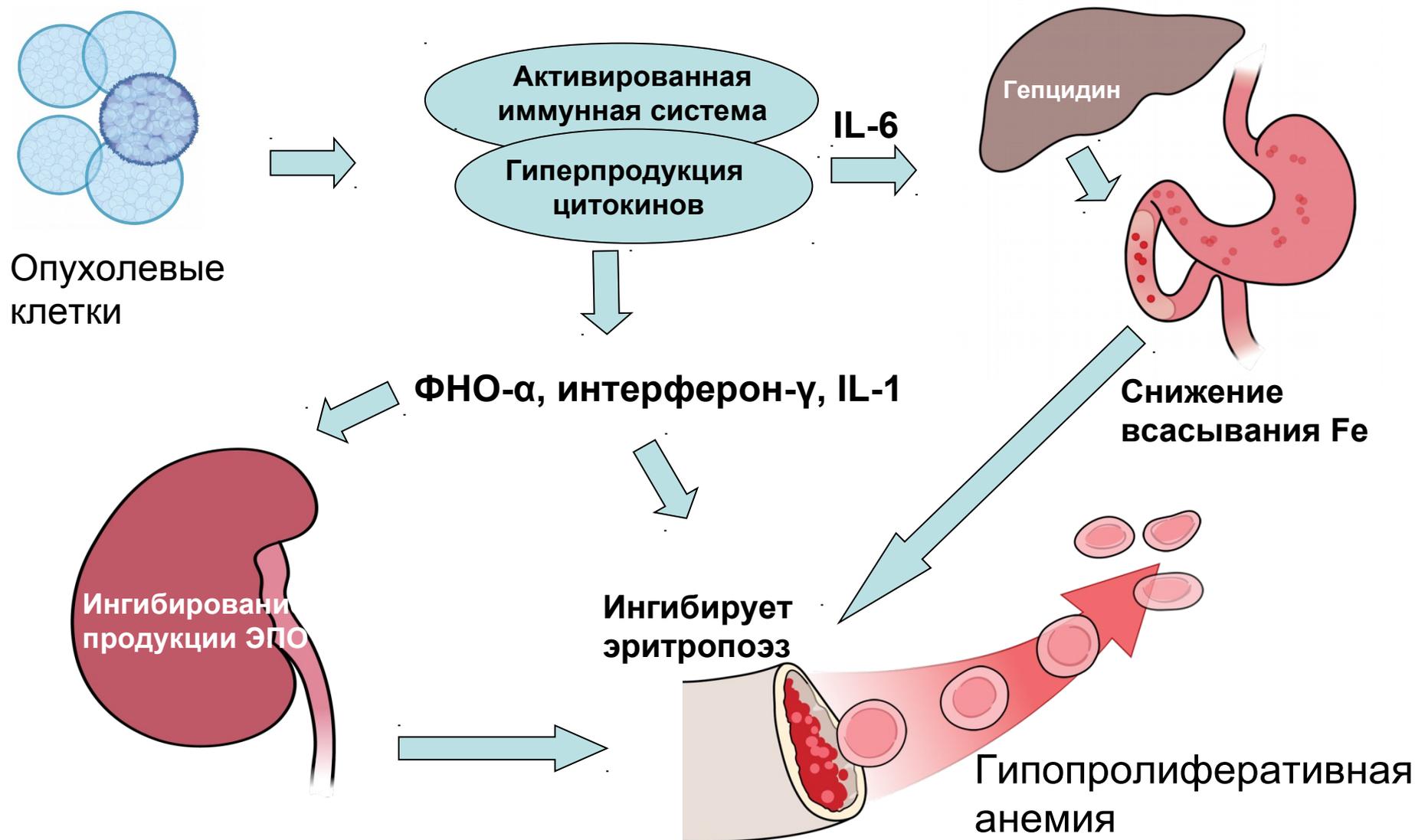


Tampellini et al. ASCO 2004; abs. 3564

Механизмы развития анемии при онкологических заболеваниях



Ингибирование продукции ЭПО и сниженное всасывание железа вызывает анемию



ЦИАНОЗ

СИНЮШНОСТЬ кожи из-за
увеличения в крови
восстановленного гемоглобина
(ННЬ) – минимально 5 г в 100 мл
крови в капиллярах.

ЦИАНОЗ

- **Центральный**
($O_2 \leq 85\%$ в артериальной крови)
(тёмная кожа $O_2 \leq 75\%$).
- **Красный цианоз –**
наличие карбоксигемоглобина (HbCO).
- **Периферический цианоз – акроцианоз.**

