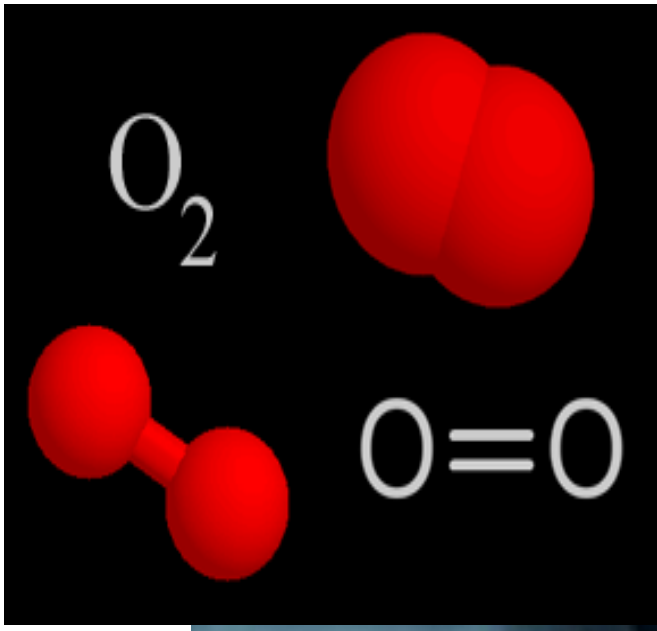
Патохимия гипоксии, ишемии и реперфузии. Роль свободнорадикальных процессов в патологии

Кислород



- Молекула двухатомного газа
- Третий самый распространенный элемент во Вселенной
- Присутствует в атмосфере Земли на 20,95 % .
- В нормальных условиях – это газ без цвета, вкуса и запаха
- Жидкий кислород имеет светло-голубой цвет, а твёрдый представляет собой кристаллы светло-синего цвета

Кислород

Слово «кислород» (именовался в начале XIX века ещё «кислотвором») своим появлением в русском языке до какой-то степени обязано М. В. Ломоносову, который ввёл в употребление, наряду с другими неологизмами, слово «кислота»; таким образом слово «кислород», в свою очередь, явилось калькой термина «оксиген» (фр. oxygène), предложенного А. Лавуазье (от др.-греч. ὀξύς — «кислый» и γεννάω — «рождаю»), который переводится как «порождающий кислоту», что связано с первоначальным значением его — «кислота», ранее подразумевавшим вещества, именуемые по современной международной номенклатуре оксидами.

На кислород в составе различных соединений, главным образом силикатов, приходится около 47,4 % массы твёрдой земной коры.

Морские и пресные воды содержат связанного кислорода — 88,8 % (по массе), в атмосфере содержание свободного кислорода составляет 20,95 % по объёму и 23,12 % по массе.
Более 1500 соединений земной коры в своём составе содержат кислород.

Кислород входит в состав многих органических веществ и присутствует во всех живых клетках. По числу атомов в живых клетках он составляет около 25 %, по массовой доле — около 65 %.

Потребление кислорода

VO_2 макс (максимальное потребление кислорода, пик потребления кислорода или максимальная аэробная мощность)

- является максимальной способностью тела человека транспортировать и использовать кислород во время дополнительных упражнений, которые отражает физической подготовленности человека. Название происходит от V - объем, O2 - кислород, не более – максимум
- VO_2 макс может выражаться в виде абсолютной скорости в литров кислорода в минуту **(л / мин)** или как относительная скорость в мл кислорода на килограмм веса тела в минуту (т.е. **мл / (кг • мин**)). Последнее выражение часто используется для сравнения мышечной производительности спортсменов

VO_2 max

- Среднее значение VO_2 max нетренированных здоровых мужчин будет иметь около 35-40 мл / (кг · мин).
- Среднее VO2 макс нетренированных здоровых женщин - около 27-31 мл / (кг · мин).

Heywood, V (1998). "Advance Fitness Assessment & Exercise Prescription, 3rd Ed". p. 48.
Guyton, A. & Hall, J.E. (2011). "Textbook of Medical Physiology, 12th Ed.". pp. 1035–1036.

ЗАЧЕМ НАМ НУЖЕН КИСЛОРОД?

Аэробный метаболизм
Кислородзависимые ферменты

- Окислительное фосфорилирование

- Оксидазы, Гидрокилазы Пероксидазы
- Ксантиноксидаза
- Циклооксигеназа
- НАДФН-оксидаза
- Цитохром Р-450
- Моноаминооксидаза
- Диаминооксидаза

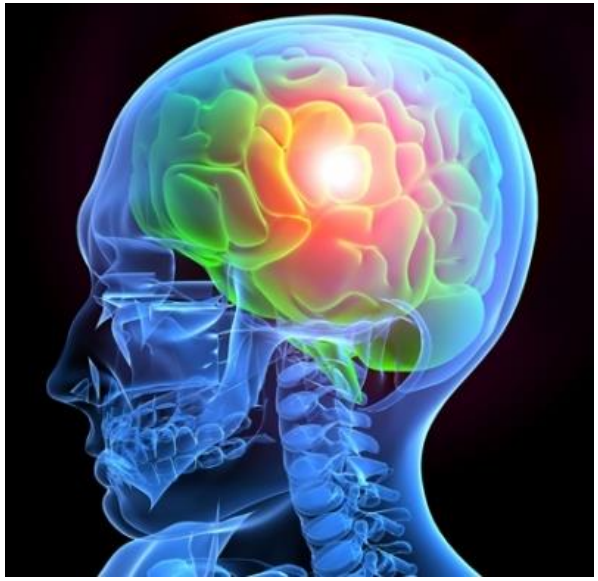
Потребление кислорода

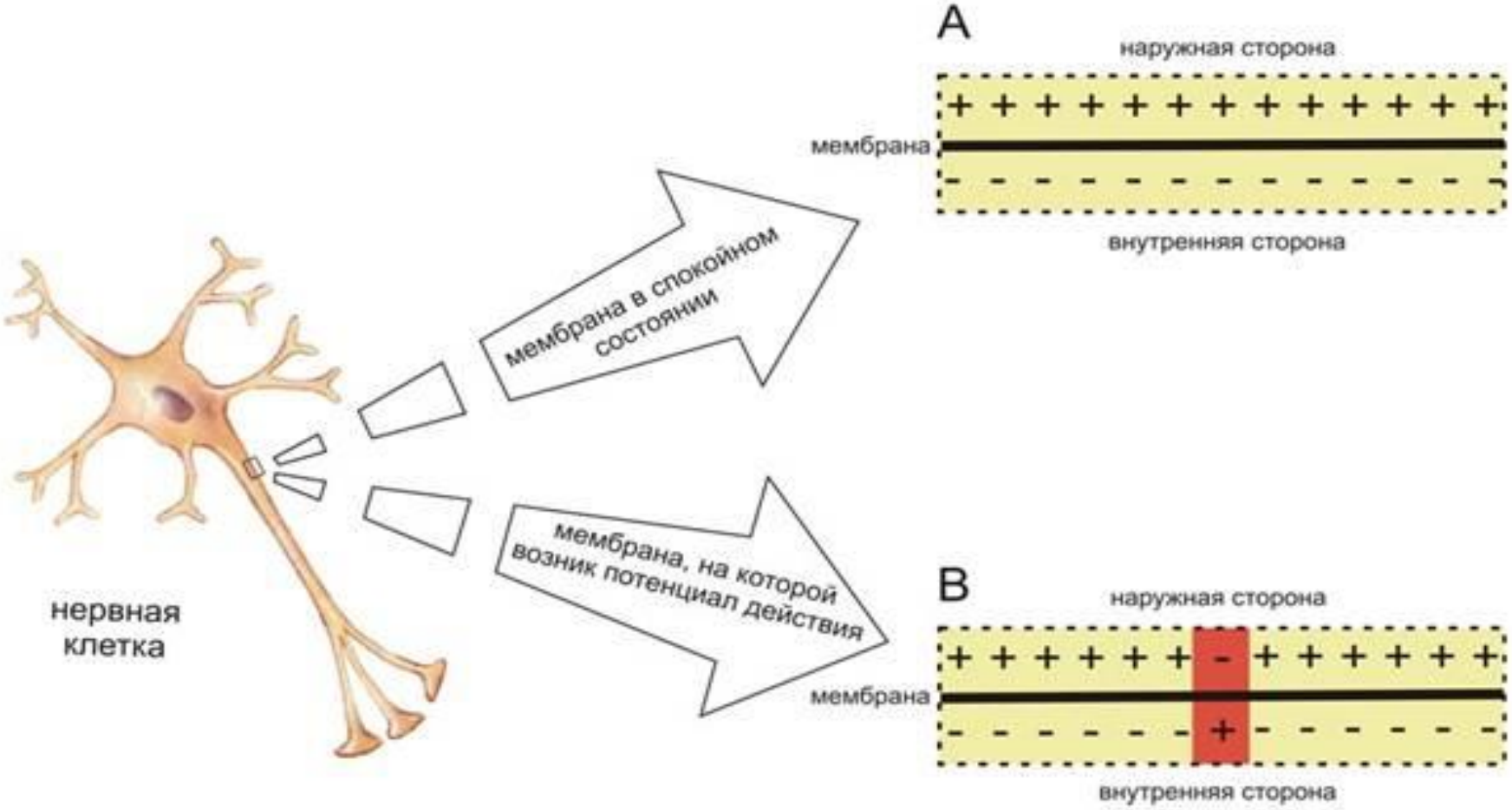
Организм - 0,38 мл / мин · 100 г)

Мозг целый - 3,9 мл / мин · 100 г)

Кора мозга - 10 мл / мин · 100 г)

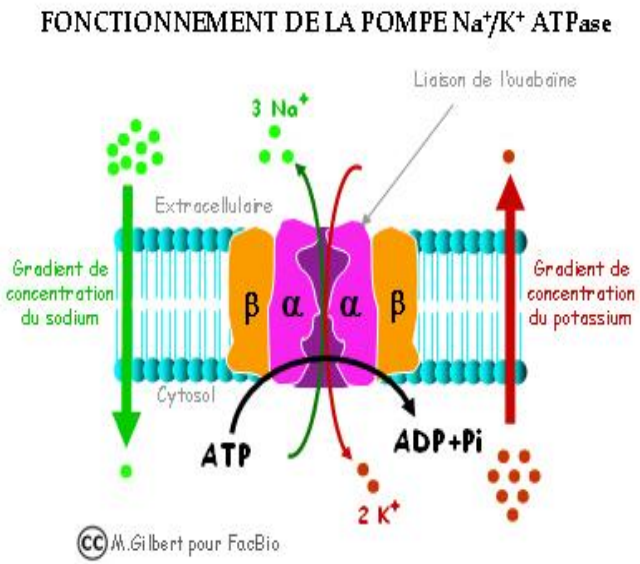
?





Специфическая реакция нейрона (возбуждение) на действие раздражителя (электрического импульса) – это образование потенциала действия, т.е. кратковременного изменения мембранного потенциала клетки при действии на него электрического импульса.

Основная роль в возбуждении нервных клеток принадлежит потенциалзависимым ионным каналам.



Мозг потребляет 20-25% энергии всего организма

Ишемия

Ишеми́я (лат. ischaemia, греч. ἰσχαιμία, от ἴσχω — задерживаю, останавливаю и αἷμα — кровь) — местное малокровие, чаще обусловленное сосудистым фактором (**<u>сужением или полной обтурацией просвета артерии</u>**), приводящее к временной дисфункции или стойкому повреждению ткани или органа.

Последствия ишемии зависят от:

- степени и скорости снижения параметров кровотока, продолжительности ишемии,
- чувствительности тканей к гипоксии,
- общего состояния организма.

Причины ишемии

- нарушение центральной гемодинамики (изменения артериального давления, сердечного ритма)
- кровопотеря
- локальный спазм артерии
- атеросклероз
- тромбоз и эмболия
- сдавление артерии извне,

например, опухолью

- заболевания крови

Гипоксия/Ишемия

- Гипоксия представляет собой состояние кислородного голодания вследствие нарушений внешнего и внутреннего (тканевого, клеточного) дыхания..
- Ишемия характеризуется относительной или абсолютной недостаточностью кровоснабжения, что проявляется не только локальной тканевой гипоксией, но и иными нарушениями метаболизма вследствие недостаточного поступления питательных веществ

Ишемия — динамический, и, как правило, потенциально обратимый процесс. Вероятность ишемического некроза (инфаркта) ткани непосредственно зависит от длительности и степени снижения локального кровотока.

Чувствительность к гипоксии

Чувствительность различных органов и тканей к гипоксии неодинакова и находится в зависимости от следующих факторов:

♦ интенсивности обмена веществ;

♦ мощности системы гликолитического фосфорилирования;

♦ запасов энергии в виде макроэргических соединений;

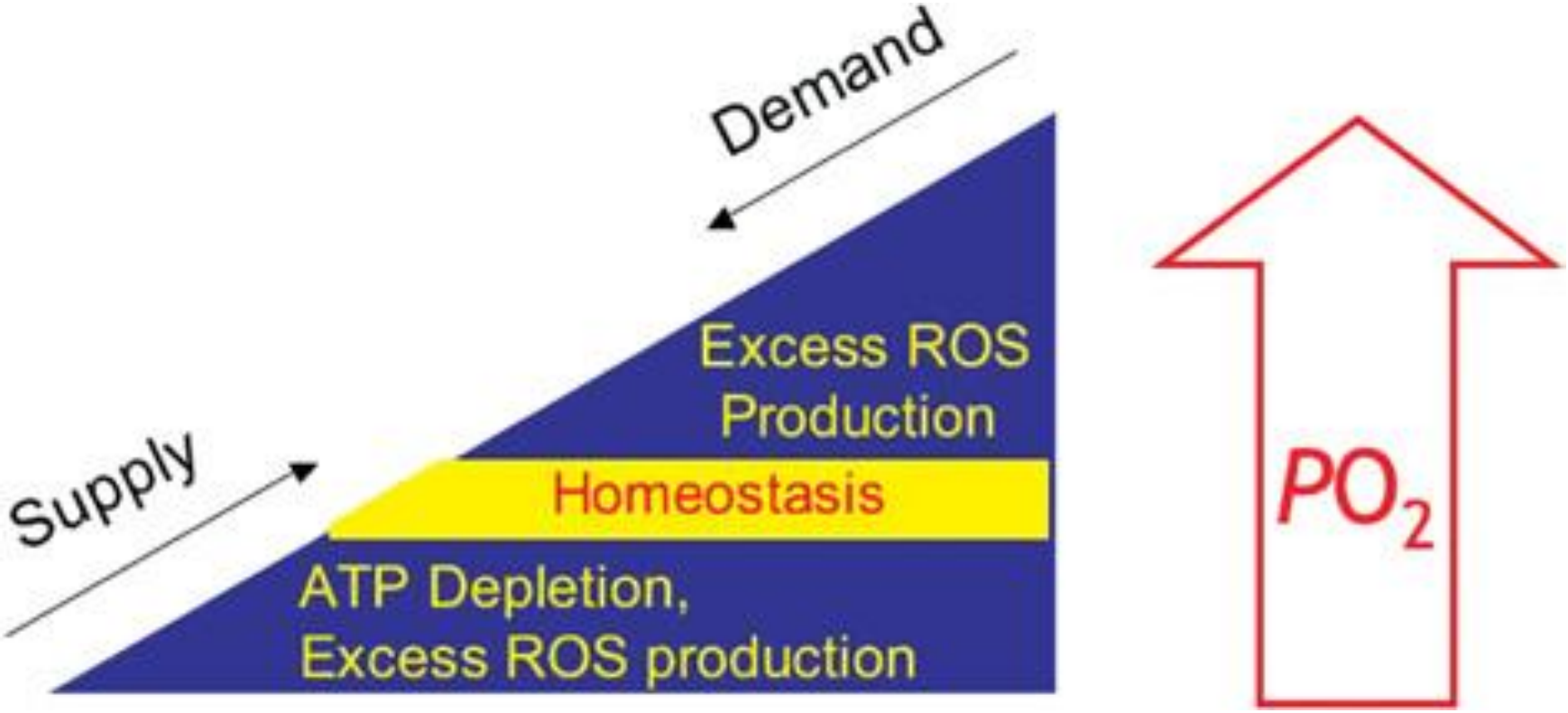
♦ потенциальной возможности генетического аппарата пластически закрепить гипоксическую гиперфункцию.

Нейроны коры головного мозга - 5-6 мин

Нейроны продолговатого мозга - 20-30 мин

Нейроны спинного мозга - 60 мин

Мышцы, кости – 60-120 мин



Определенное парциальное давление O_2 («напряжение; pO_2) в каждой клетыцуцке млекопитающего поддерживается как отношение **доставки O_2 путем диффузии из сосудистой и потребление O_2 тканью**. В каждой клетке, достигается равновесие в котором потребление O_2 и производство АТФ и АФК оптимизированы.

Изменения в pO_2 ⟶ снижение производства АТФ и / или увеличение АФК, которые, в отсутствие корректировки гомеостатическими механизмами, вызовут гибель клеток.

Дефицит энергии при гипоксии

НОРМАЛЬНЫЙ КРОВОТОК

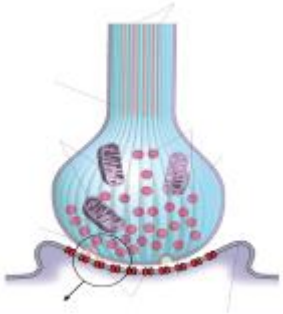
АЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ

38 молекул АТФ

E

ЖИЗНЬ КЛЕТКИ

СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА



Ишемия, гипоксия

АНАЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ

2 молекулы АТФ

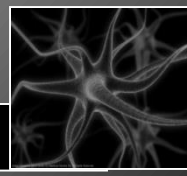
ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ

ВЫРАБОТКА СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

ИШЕМИЧЕСКИЙ КАСКАД

ОКСИДАНТНЫЙ СТРЕСС

ГИБЕЛЬ НЕЙРОНА



Ишемический каскад при остром нарушении мозгового кровообращения

Понижение доставки кислорода к нейронам

↓

АТФ падение

↓

Остановка ионных помп

↓

Деполяризация нейронов

↓

Вход кальция в цитозоль

↓

Высвобождение нейротрансмиттеров, включая глутамат, активация NMDA и других возбуждающих рецепторов
На мембране нейронов

↓

Деполяризация клеток

↓

Накачивание клеток кальцием

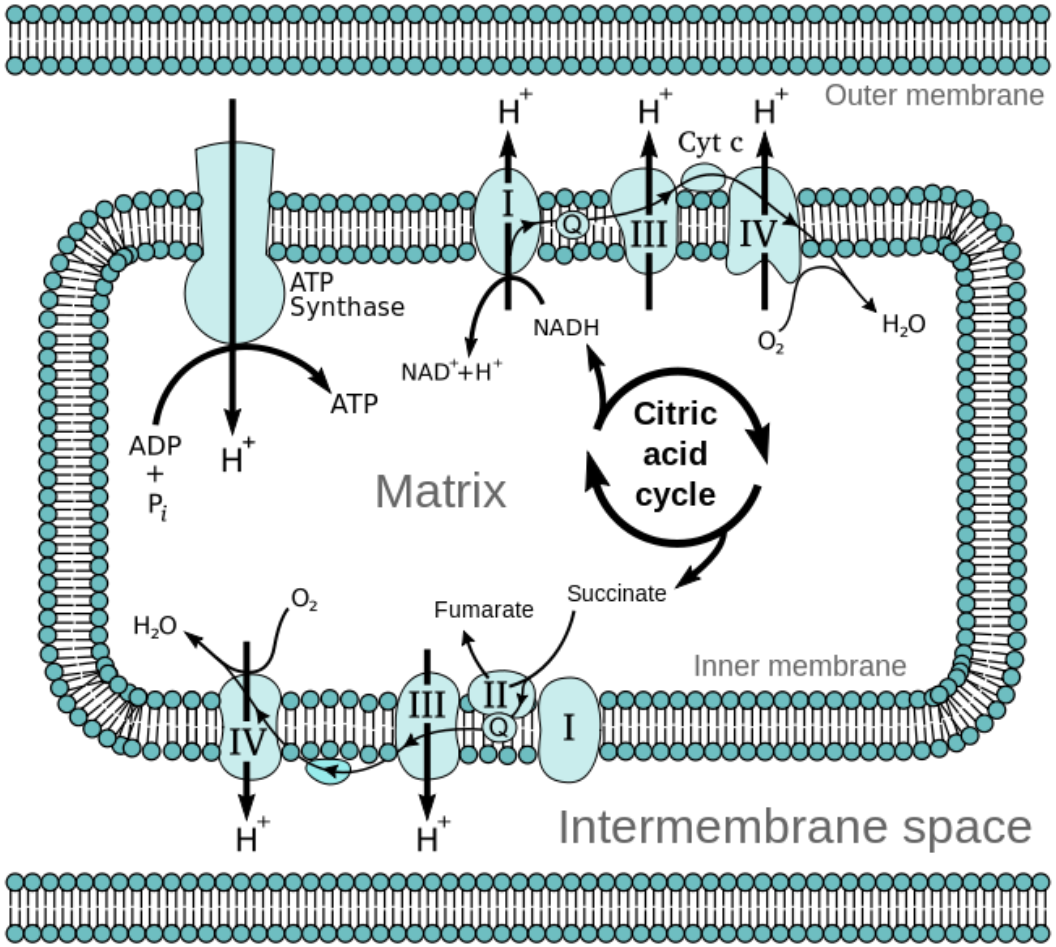
Carrol and Chataway,2006

Одним из обязательных условий жизни организма является непрерывное образование и потребление им энергии.

↓PO_2 → ? → Гипоэнергетическое состояние

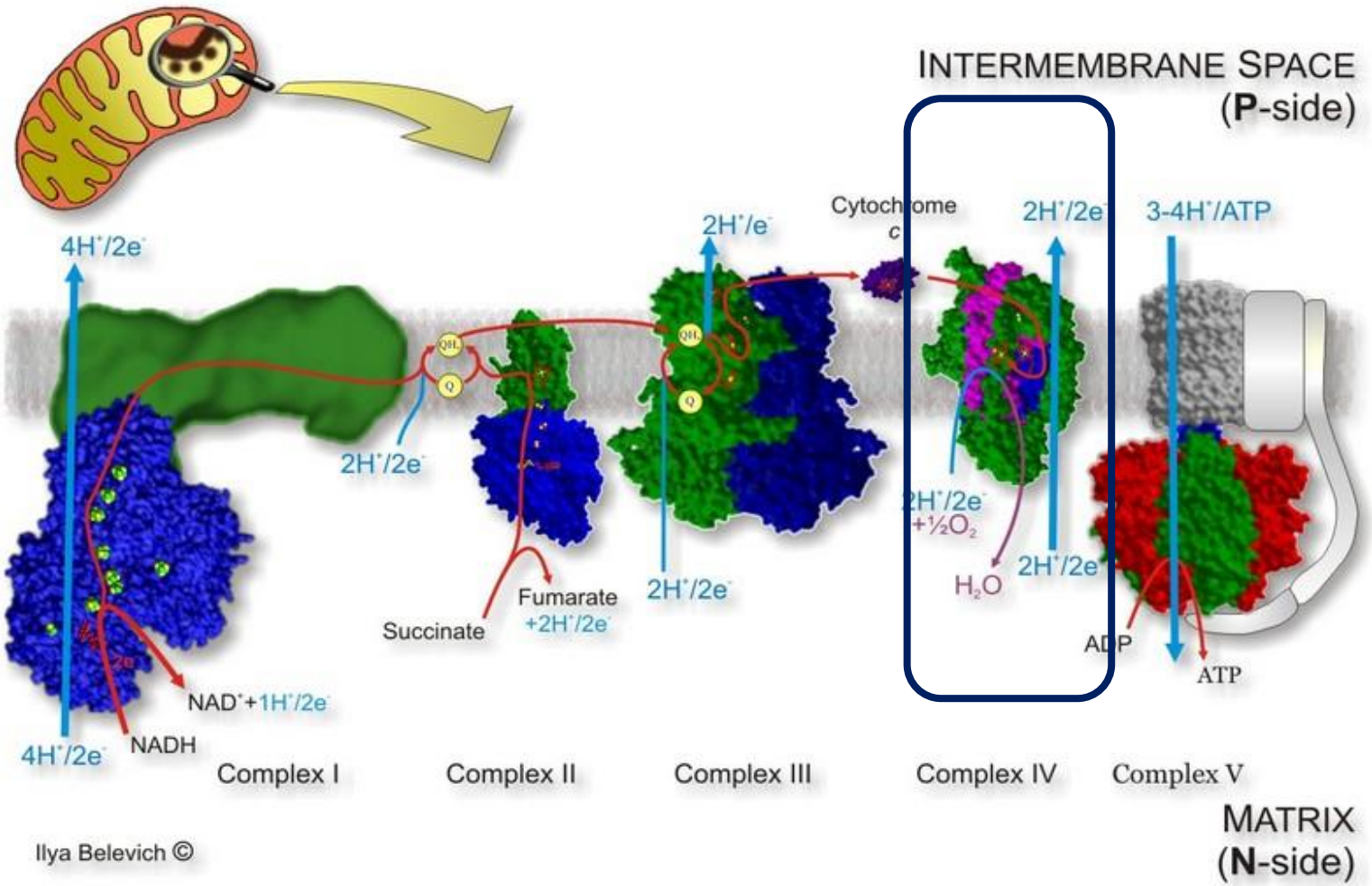
В основе дефицита энергии лежит ишемия и гипоксия.

ЭТЦ, окислительное фосфорилирование



Выживание многоклеточных организмов зависит от использования O_2 в качестве субстрата для цитохром с оксидазы (COX) , которая является комплексом IV митохондриальной дыхательной цепи.

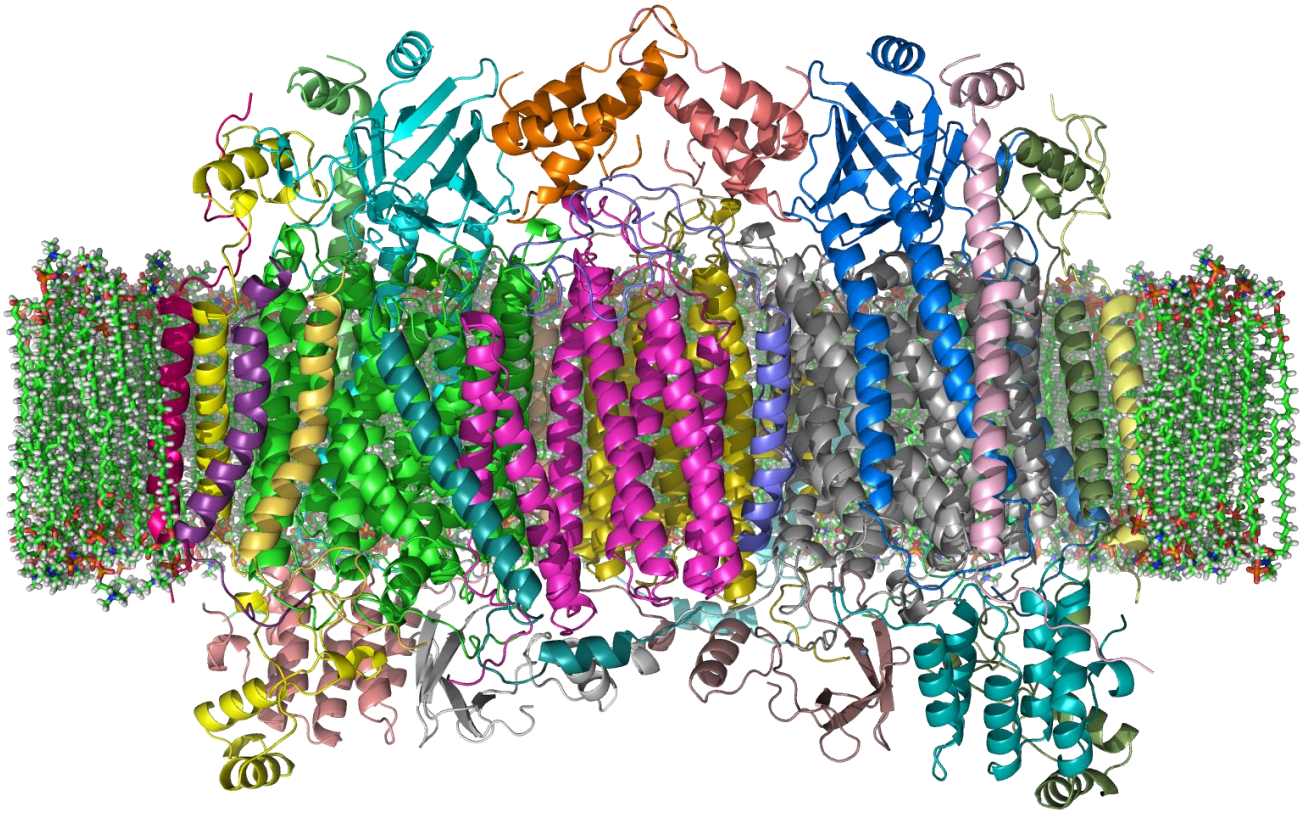
Окислительное фосфорилирование



Комплекс IV – цитохром С оксидаза

$\frac{1}{2} O_2 + 2H + 2e = H_2O$

Цитохром с оксидаза (COX)



является терминальным ферментным комплексом цепи переноса электронов, состоящим из 13 субъединиц, кодируемых как митохондриальной, так и ядерной ДНК

Цитохром с оксидаза (COX)

- 4 субъединица (COX4), ключевая регуляторная субъединица, существует в виде двух изоформ
- вездесущие изоформы 1 и тканеспецифичес-кие (преимущественно из легких) изоформы 2 (COX4I2)
- COX4I2 приводит к тому, что COX легкого примерно в 2 раза более активна по сравнению с печеночной COX, которому не хватает COX4I2.

Гипоксия

- Преждевременный перенос электронов в комплексе I или III приводит к генерации АФК.

Эффективность, с которой электроны передаются на O_2 в комплексе IV (а не в Комплекс I или III) зависит от наличия:

(I) O_2, который определяется относительными скоростями его доставки и потребления

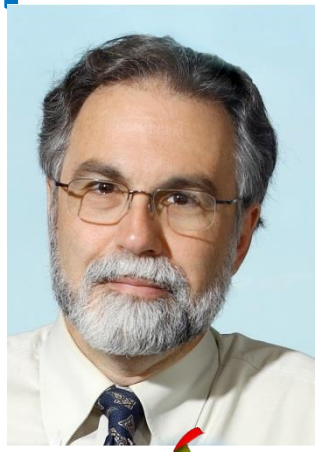
(II) восстанавливающих эквивалентов (NADH и FADH2), которые образуются в результате окисления ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот.

- Предполагается, что снижение доступности O_2 приводит к уменьшению скорости переноса электронов на O_2 COX.

Это несоответствие между доставкой электронов от комплекса III и передача их на O_2 в комплексе IV в вызывает повышенную скорость продукции супероксида в комплексе III, что **приводит к повышению HIF- 1 активности**

Chandel, N. S., McClintock, D. S., Feliciano, C. E., Wood, T. M., Melendez, J. A., Rodriguez, A. M. and Schumacker, P. T. (2000) Reactive oxygen species generated at mitochondrial Complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1α during hypoxia: a mechanism of O2sensing. J. Biol. Chem. 275, 25130–25138
Guzy, R. D., Hoyos, B., Robin, E., Chen, H., Liu, L., Mansfield, K. D., Simon, M. C., Hammerling, U. and Schumacker, P. T. (2005) Mitochondrial Complex III is required for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing. Cell Metab. 1, 401–408
Mansfield, K. D., Guzy, R. D., Pan, Y., Young, R. M., Cash, T. P., Schumacker, P. T. and Simon, M. C. (2005) Mitochondrial dysfunction resulting from loss of cytochrome c impairs cellular oxygen sensing and hypoxic HIF-α activation. Cell Metab. 1, 393–399

Гипоксия-индуцибельный фактор HIF



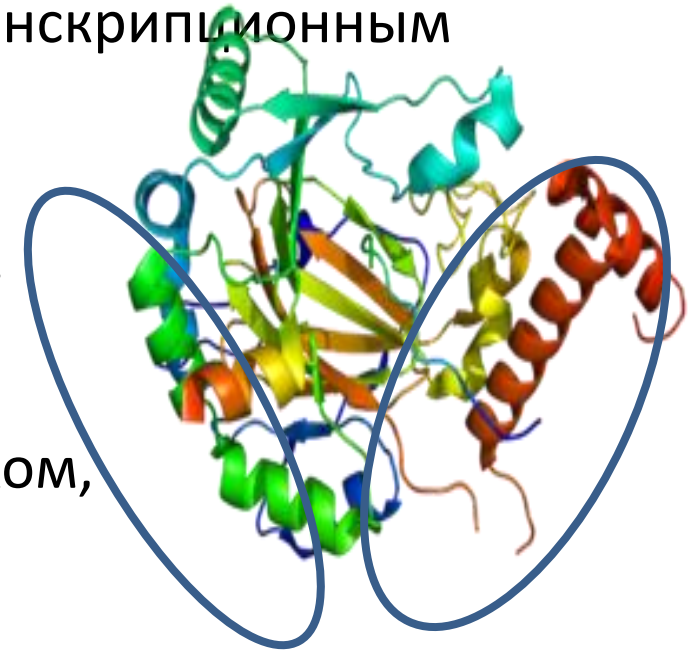
Этот транкрипционный фактор впервые был идентифицирован Грегом Семензой с сотрудниками из университета Джона Хопкинса в Балтиморе в 1992 году как регулятор экспрессии эритропоэтина . Наряду с другими недавно открытыми транскрипционными факторами, чувствительными к гипоксии (MTF, nuclea factor — NF Kβ, Fos и Jun и др.), **HIF считается ведущим транскрипционным регулятором генов млекопитающих, ответственных за реакцию на недостаток кислорода.**

HIF обеспечивает быстрые и адекватные ответы на гипоксический стресс, включает гены, регулирующие процесс ангиогенеза, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз и апоптоз.

Комплекс HIF существует в виде множества изоформ и **является гетеродимером**, состоящим из а и в субъединиц, каждый из которых является базисным транскрипционным фактором .

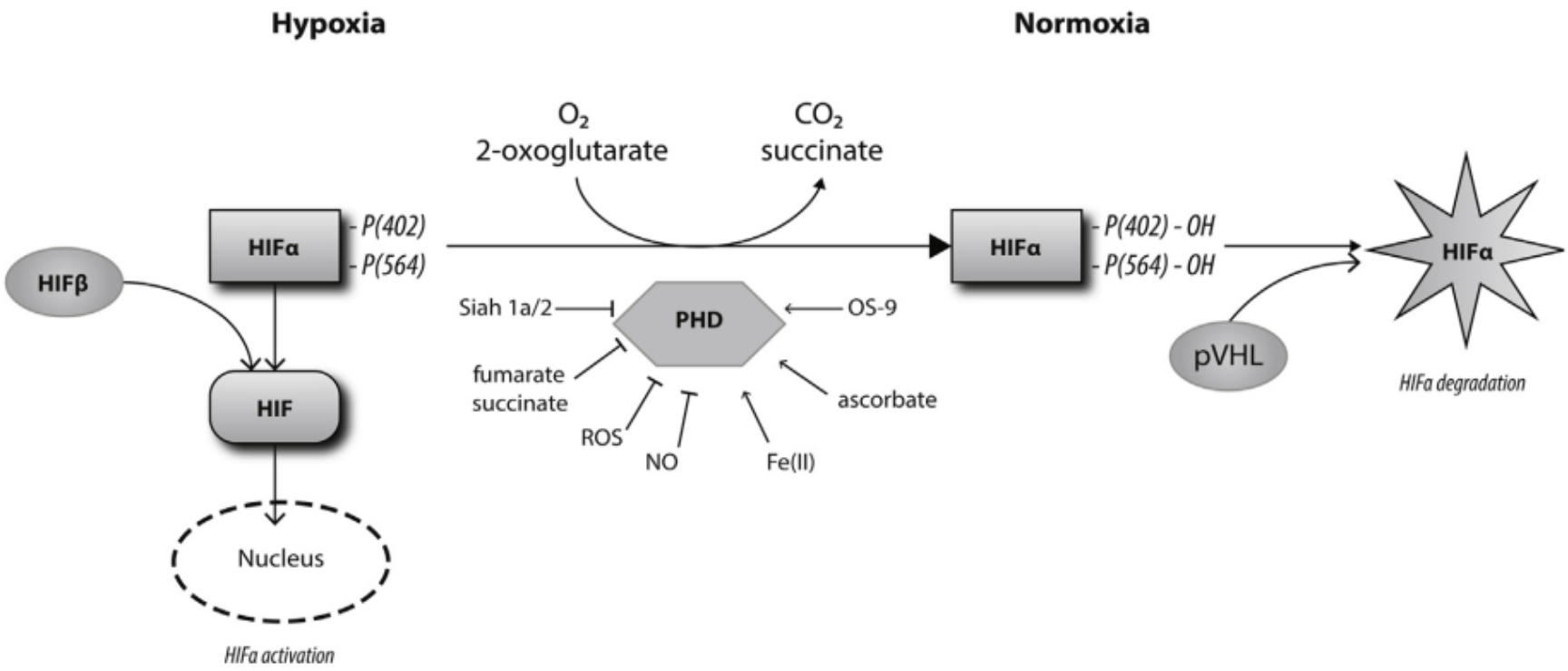
HIF-1B является ядерным белком, который постоянно экспрессируется и не зависит от напряжения кислорода

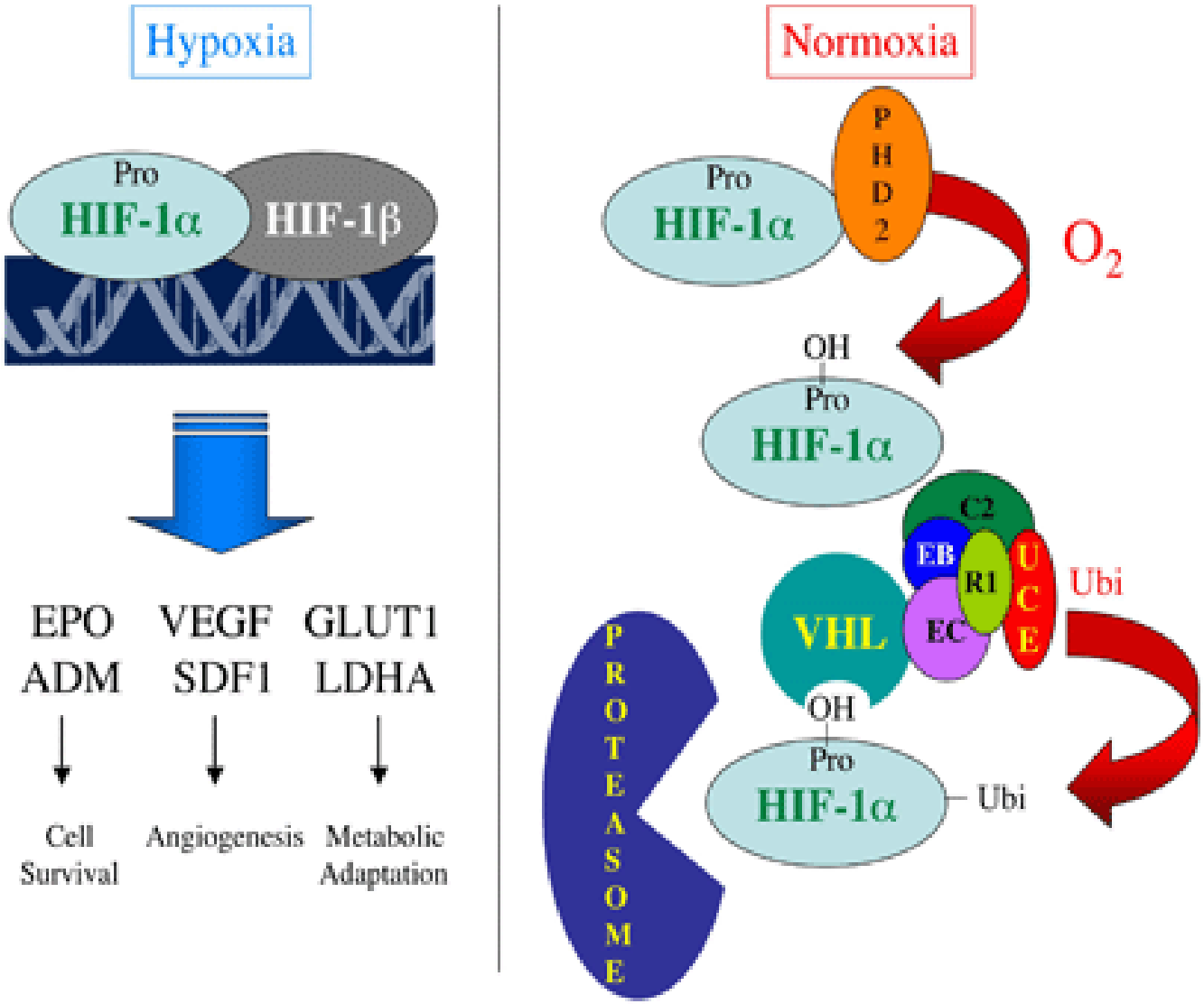
HIF -1a является цитоплазматическим белком, зависимым от уровня кислорода.



В хорошо оксигенированных клетках HIF-1a постоянно разлагается благодаря двум независимым путям гидроксилирования пролина и аспарагина.

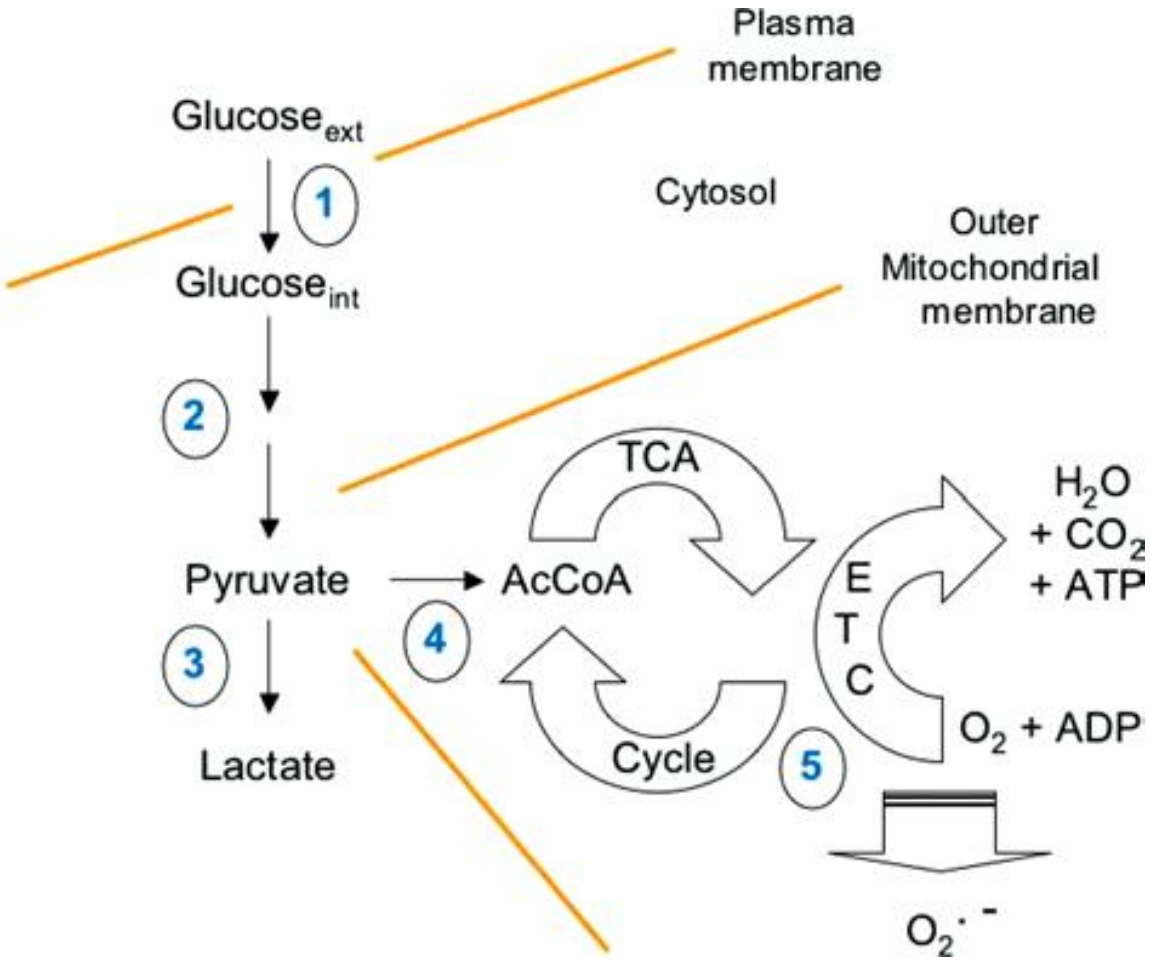
В условиях гипоксии - эти ферменты инактивируются, и отсутствие гидроксилирования ведет к стабилизации HIF **.**





EPO – эритропоэтин; ***VEGF***- сосудистый эндотелиальный фактор роста;
SDF-1 *Stromal cell-derived factor-1 – активатор гемопоэза в эмбриональнй период*
LDHA- лактатдегидрогеназа

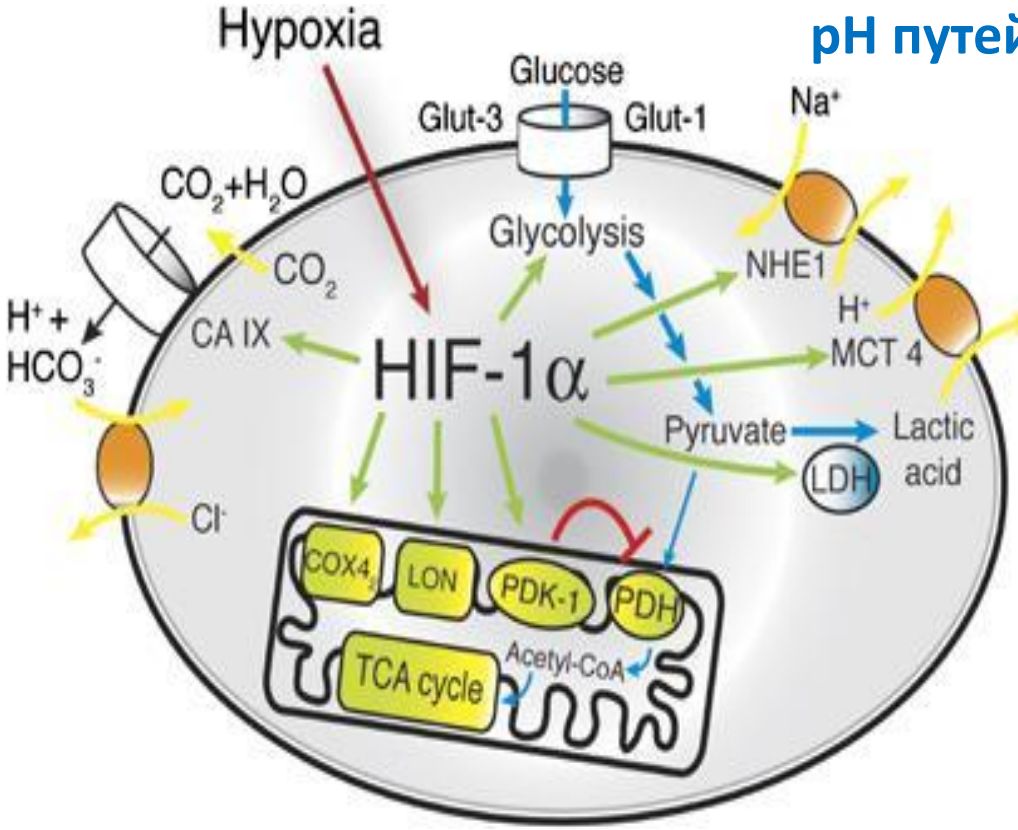
В ответ на внутриклеточнуюй гипоксию, повышение HIF-1 активности приводит к:



- увеличению транспорта глюкозы в клетку (1),
- повышению гликолиза (2)
- превращению пирувата в лактат (3),
- уменьшение превращение пирувата в ацетил-КоА (AcCoA) (4);
- оптимизирует работу COX , которая поддерживает эффективный перенос электронов и сводит к минимуму продукцию супероксида ($O_2^{\bullet -}$) (5).

ETC - электрон-транспортной цепь; TCA - трикарбоновых кислот.

HIF-1 | [α] |осуществляет контроль метаболических и регулирующих pH путей



При гипоксии HIF-1 | [α] | активирует переносчики глюкозы (Glut-1 и Glut-3) и ферменты гликолиза. Превращению пирувата в молочную кислоту способствует индукция лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

HIF-1 α индуцирует киназу-1 пируватдегидрогеназы (PDK-1), которая ингибирует превращение пирувата в ацетил-КоА пируватдегидрогеназой (PDH), предотвращая поступление пирувата в ЦТК.

HIF-1 α влияет на конформацию субъединицы- 2 цитохром с-оксидазы (COX4): COX4-2 индуцируется и COX4-1 реципрокно редуцируется как следствие активации протеазы LON, которая инактивирует COX4-1. Переключение COX субъединиц обеспечивает оптимальную эффективность дыхания митохондрий в условиях гипоксии.

Кроме того, pH гомеостаз поддерживается за счет индукции карбоангидразы (CAIX) и транспортера монокарбоксилата (MCT) монокарбоксилата Transporter 4 и Na+ H+обменника NHE1

Реперфузия

Реперфузионный синдром — это синдром, возникающий вследствие возобновления кровотока в ишемизированном участке органа и обусловленный неспособностью энергетической системы утилизировать поступающий кислород и субстраты синтеза АТФ.

Минимальная продолжительность ишемии, после которой возникает выраженный реперфузионный синдром - 40 мин.

Механизмы повреждения клеток при ишемии и ишемии-реперфузии

Ишемия

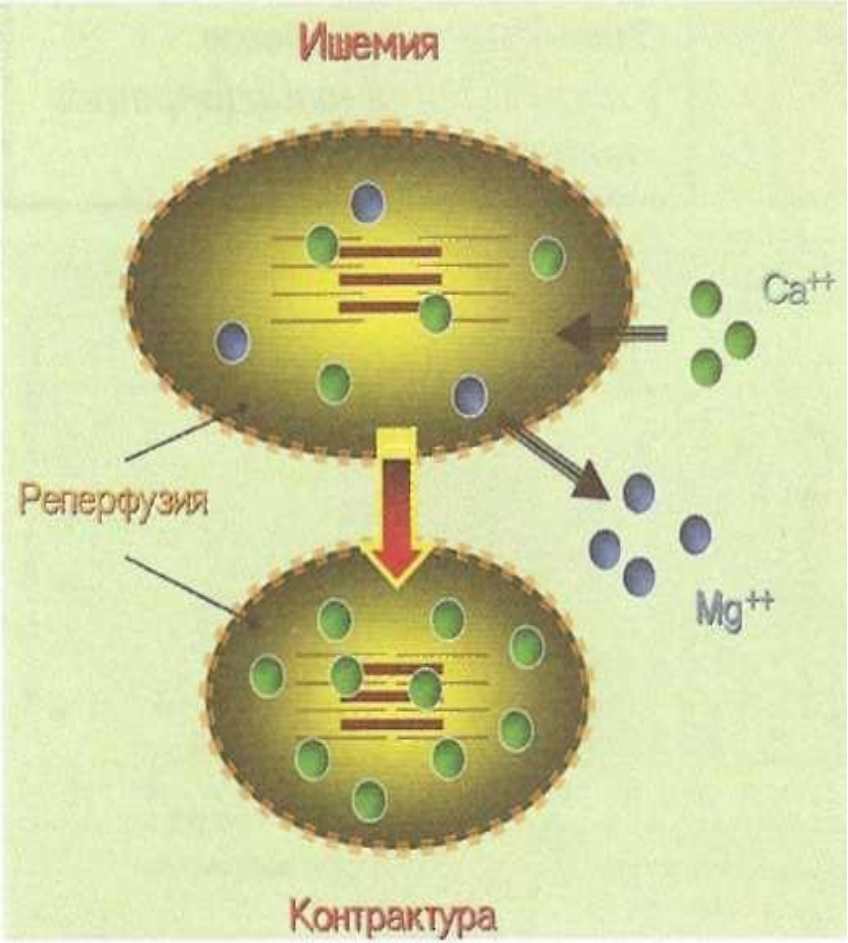
- Нарушение метаболизма клеток: недостаток кислорода, накопление метаболитов, истощение запасов АТФ
- Биосинтез организаторов воспаления: интерлейкинов, простагландинов, молекул адгезии и др.
- Накопление в ткани большого числа восстановленных молекул
- Время

Ишемия-реперфузия

- Образование активных форм кислорода (супероксиданион, пероксинитрит, перекись водорода и др.)
- Воспаление становится генерализованным из-за свободного допуска крови в миокард

Синдром реперфузии миокарда

Основой развития «синдрома реперфузии» - неуправляемое вхождение Ca^{++} в кардиомиоцит после восстановления коронарного кровотока в зоне ишемии миокарда, что сопровождается развитием «контрактуры» миокарда



«ПАРАДОКС КИСЛОРОДА»

Роль свободнорадикальных процессов в патологии

Активные формы кислорода (АФК)

«Парадокс кислорода» в том, что этот элемент необходимый для поддержания жизни является самым большим источником образования свободных радикалов.

В обычном состоянии ядро атома кислорода окружено 8 электронами, образуя не представляющую опасности молекулу. Но, если у молекулы отнять или ей добавить один электрон, образуются исключительно активные образования, получившие название свободных радикалов.

Свободный радикал - химическое соединение, имеющее один или более неспаренных электронов, образованное в результате либо потери, либо приобретения одного электрона.

Для достижения химической стабильности, они пытаются получить недостающие электроны, мгновенно вступая в реакцию практически с любой молекулой и окисляя ее.

Функции свободных радикалов

Физиологическая (+), участие в процессах:

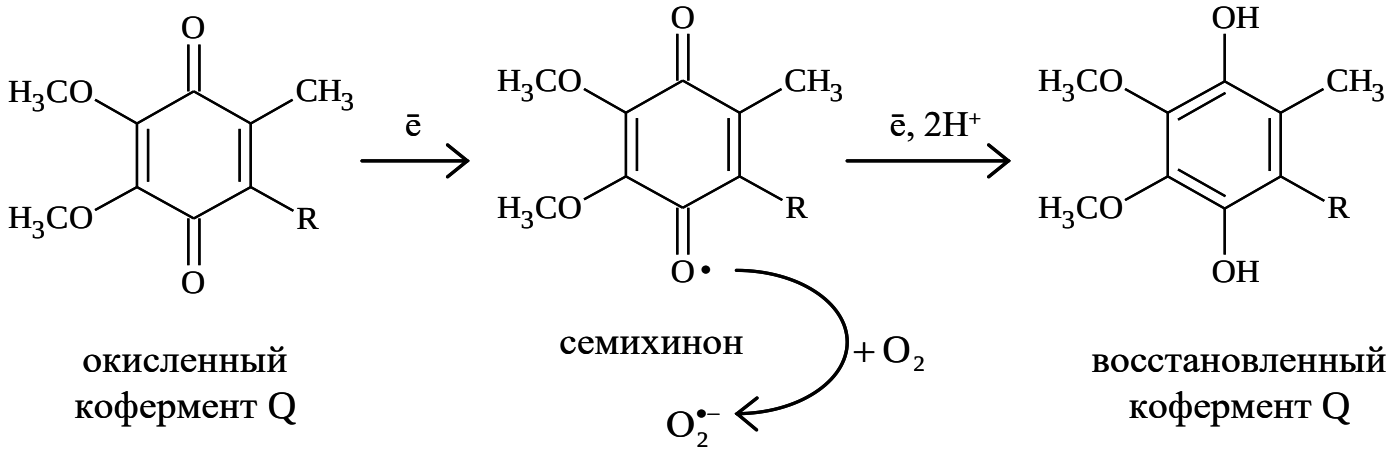
- Иммунной защиты (защита от инфекций)
- Детоксикации
- Апоптоза
- Обмена веществ и информации

Патологические (-):

- Повреждение важных биомолекул и клеточных структур, в т.ч. ферментов
- Повреждение генетического аппарата
- Окисление мембран
- Гликирование белков

ИСТОЧНИКИ ОБРАЗОВАНИЯ АФК

1) «утечка» ē в электронтранспортной цепи митохондрий (I и III комплексы - НАДН:убихинол-оксидоредуктаза и убихинол-цитохром *c*-оксидоредуктаза соответственно) с участием КоQ.



- **2) «утечка» ē в электронтранспортной системе мембран эндоплазматического ретикулума и ядра**, включающие в себя цитохромы Р-450 и b_5, а также НАДФН- и НАДН-зависимые редуктазы (в том числе НАДФН-цитохром Р-450-зависимую редуктазу в микросомах).
- **3) за счет активности ферментов: НАДФН-оксидазы, ксантиноксидазы, циклооксигеназы, липоксигеназы, NO-синтазы, моноаминооксидазы, оксидаз АК** и др.

4) фагоциты (гранулоциты и моноциты крови) и тканевые макрофаги для борьбы с бактериями образуют $O_2^{\cdot-}$ при активации **НАДФН-оксидазного комплекса на цитоплазматической мембране**

$$O_2 \xrightarrow{\text{НАДФН } (H^+)} O_2^{\bullet-} \longrightarrow H_2O_2 \xrightarrow[Cl^-,\ H^+]{\text{миелопероксидаза}} \underset{\text{гипохлорид}}{HOCl} \xrightarrow{Fe^{2+}} {}^{\bullet}OH$$

5) ионы Fe^{2+} (а также ионы других металлов переменной валентности Cu^{2+}, Co^{2+}) способствуют образованию $^{\bullet}OH$ радикалов посредством реакции Фентона

$$H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow Fe^{3+} + {}^{\bullet}OH + OH^-$$

6) автоокисление гемоглобина $Hb(Fe^{2+})$

$$Hb(Fe^{2+}) \longrightarrow Hb(Fe^{3+}) + \bar{e}$$

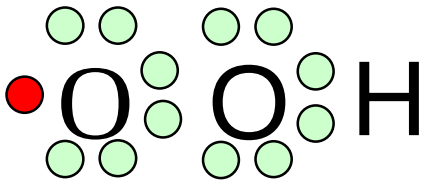
7) УФ, радиация

АФК. Кислородные радикалы

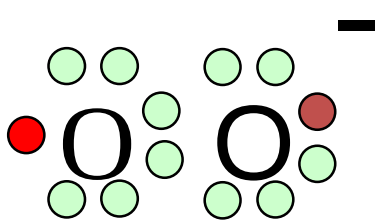
частицы с неспаренными электронами на внешних атомных или молекулярных орбиталях.

Они парамагнитны, реакционноспособны.

Вступают в реакции замещения, присоединения, распада, изомеризации, рекомбинации и диспропорционирования



гидроперекисный радикал

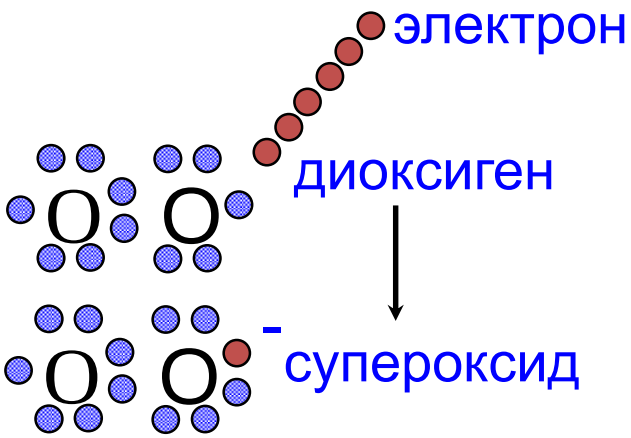


супероксид радикал

Супероксидный радикал

Основной источник внеклеточных супероксидных радикалов в нашем организме - клетки-фагоциты, к которым относятся гранулоциты и моноциты крови, и тканевые макрофаги

Супероксид - это отрицательно заряженная частица (анион), которая образуется в результате одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода (диоксигена) ферментативной системой, окисляющей НАДФН .



Дальнейшие превращения супероксида

В норме метаболизм супероксида включает в себя такую последовательность реакций:

Дисмутация $\cdot O_2^- + \cdot O_2^- \longrightarrow H_2O_2 + O_2$

Образование гипохлорита $H_2O_2 + Cl^- \longrightarrow ClO^- + H_2O$

Эта реакция катализируется ферментом миелопероксидазой

Разложение перекиси водорода

каталазой: $H_2O_2 \longrightarrow O_2 + H_2O$

глутатион-пероксидазой: $H_2O_2 + 2GSH \longrightarrow GSSG + H_2O$

В патологии супероксид реагирует с ионами трехвалентного железа Fe^{3+}

$$Fe^{3+} + {}^{\bullet}O_2^{-} \longrightarrow Fe^{2+} + O_2$$

с образованием ионов двухвалентного железа Fe^{2+} , которые обладают высокой цитотоксичностью.

Три реакции ионов двухвалентного железа Fe^{2+} , из-за которых они обладают цитотоксичностью.

Реакция Фентона

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3+} + HO^{-} + HO^{\bullet}$$

Реакция Осипова

$$Fe^{2+} + HClO \longrightarrow Fe^{3+} + Cl^{-} + HO^{\bullet}$$

Реакция с гидроперекисями липидов

$$Fe^{2+} + LOOH \longrightarrow Fe^{3+} + HO^{-} + LO^{\bullet}$$

В этих реакциях образуются радикалы гидроксила **HO**· или липидов (**LO**· и другие).

Эти радикалы обладают разрушительным действием по отношению к нуклеиновым кислотам, белкам и мембранам.

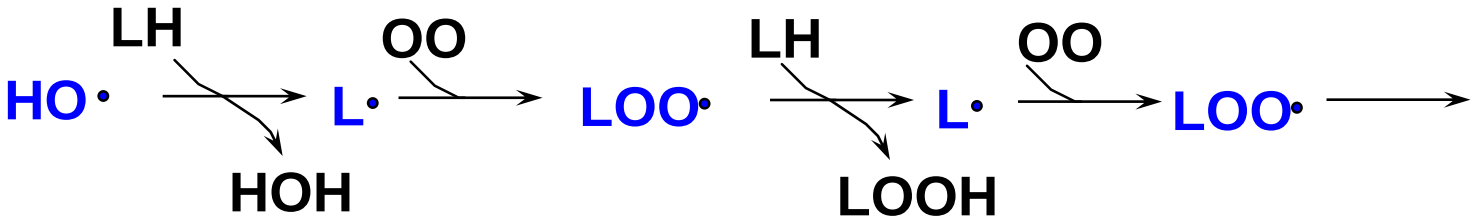
Радикалы гидроксила оказывают **повреждающее, мутагенное** или **летальное** действие на живые клетки из-за своей исключительно высокой реакционной способности.

- Они вызывают **разрывы нитей ДНК**

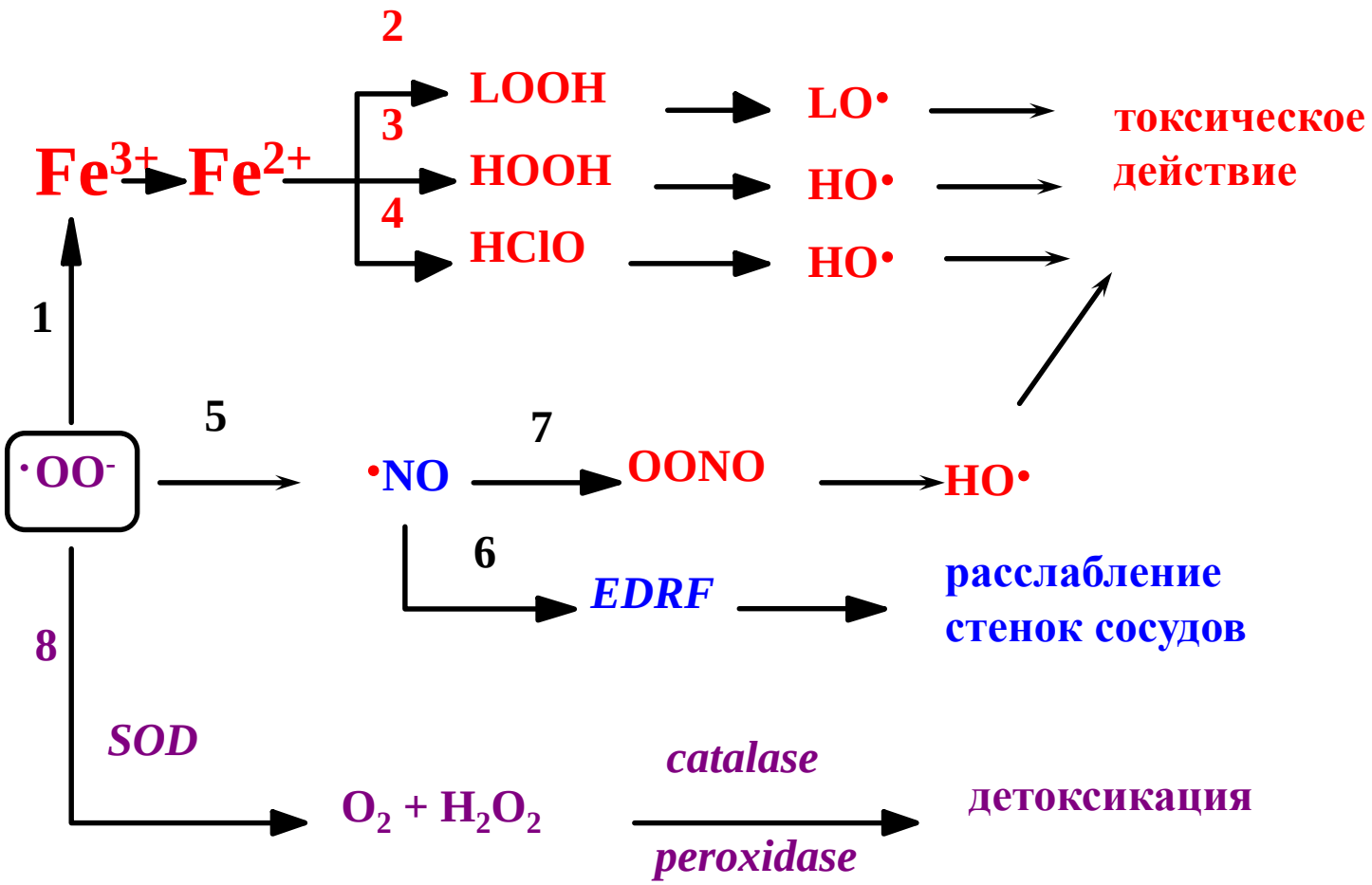
HO• **HO•** **HO•** **HO•** **HO•** **HO•**

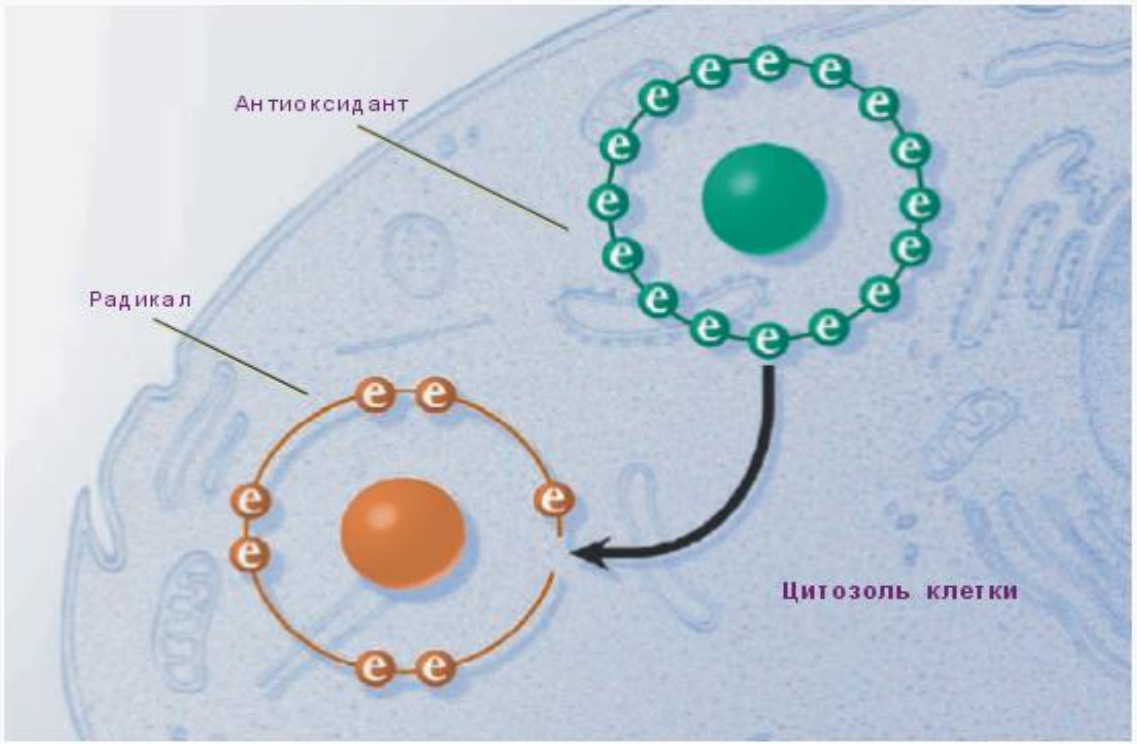
и оказывают **мутагенное действие** на делящиеся клетки

- Они денатурируют белки и **инактивируют ферменты**
- Они инициируют **цепное окисление липидов** в биологических мембранах и липопротеинах крови



Реакции супероксидного радикала





Живые клетки имеют систему защиты от повышенной продукции свободных радикалов - **антиоксидантную систему**, механизм действия которой направлен на блокирование действия **свободных радикалов**. **Антиоксидантная** система образована **низкомолекулярными антиоксидантами и антиоксидантными ферментами**.

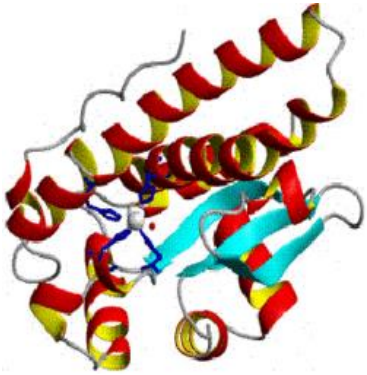
Антиоксиданты (АО)

- Ферментные АО
- Макромолекулярные неферментативные АО (белки сыворотки, способные связывать ионы железа, напр., трансферрин)
- Низкомолекулярные АО:

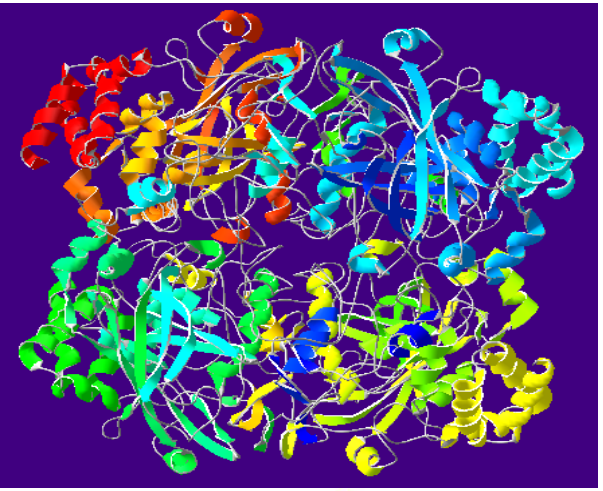
- Женские половые гормоны
- Витамины (С, Е, А), каротиноиды
- Флавоноиды, убихинон и др.

Ключевыми антиоксидантными ферментами являются супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза.

Супероксиддисмутаза (разные формы содержат Cu/Zn и Mn):

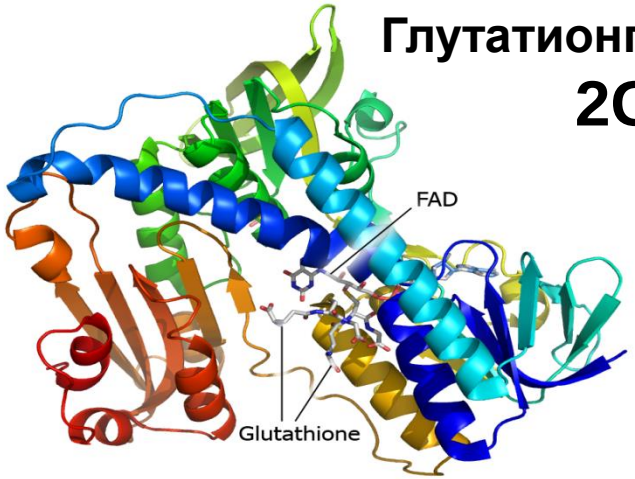


$$O_2^{-}\bullet + O_2^{-}\bullet + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$



Каталаза (гемсодержащий фермент):

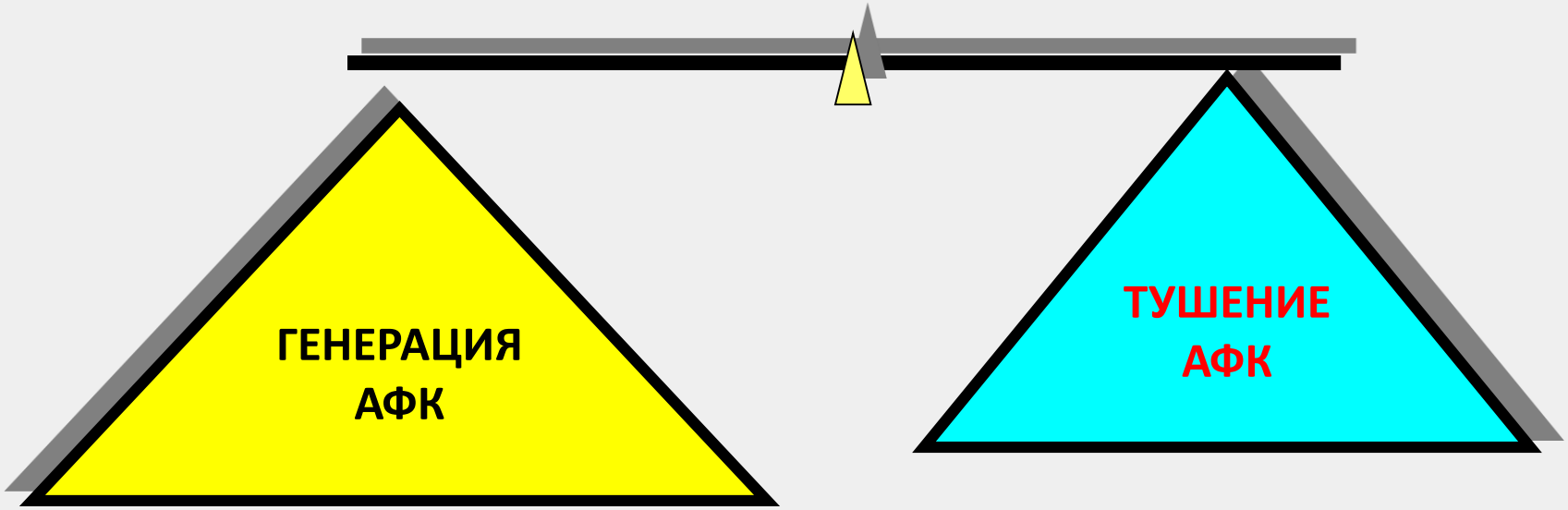
$$2\ H_2O_2 \longrightarrow 2\ H_2O + O_2$$



Глутатионпероксидаза (содержит остаток селеноцистеина):

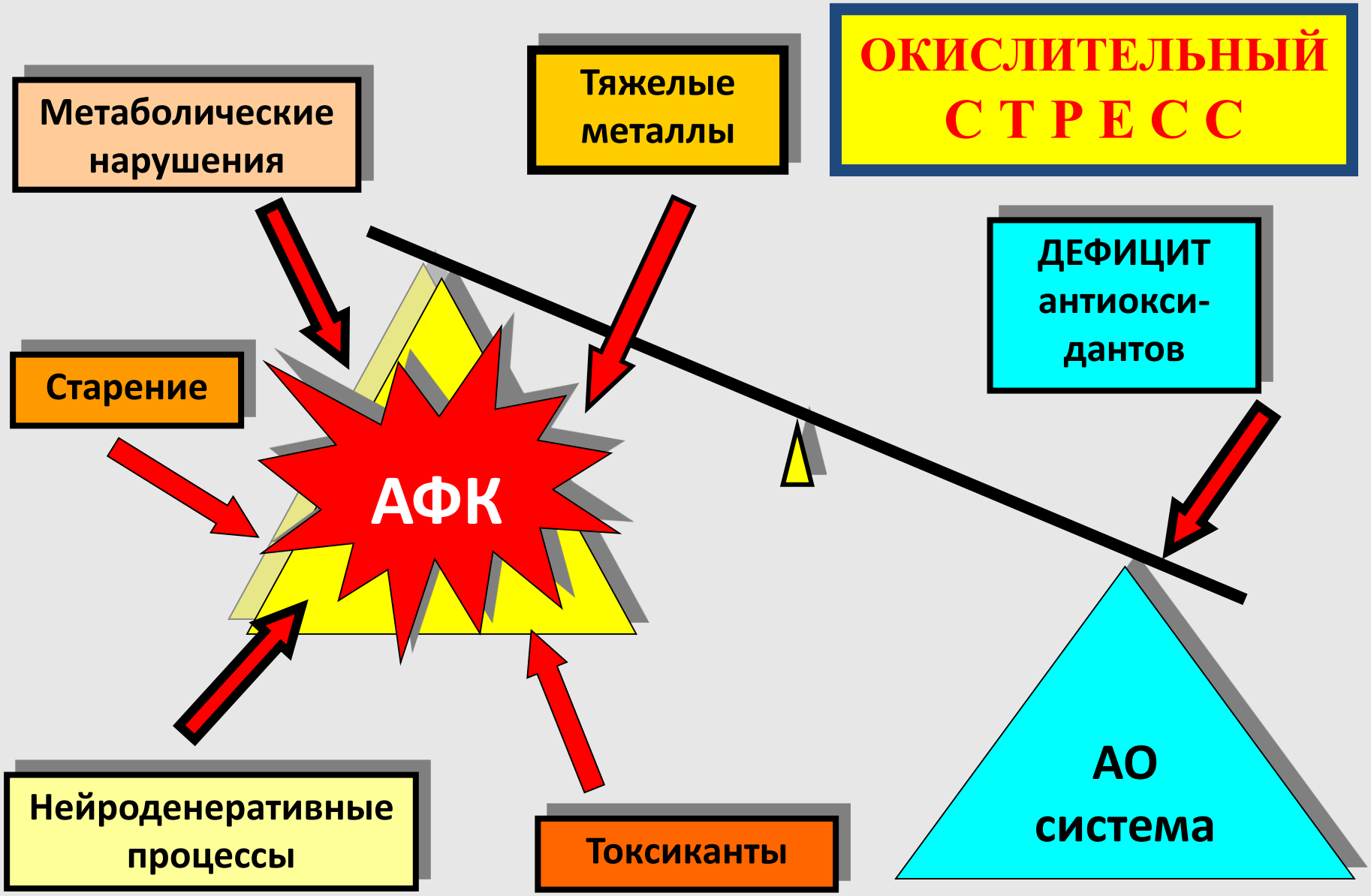
$$2GSH + H_2O_2 \longrightarrow GSSG + 2H_2O$$

БАЛАНС АФК В ЖИВЫХ КЛЕТКАХ

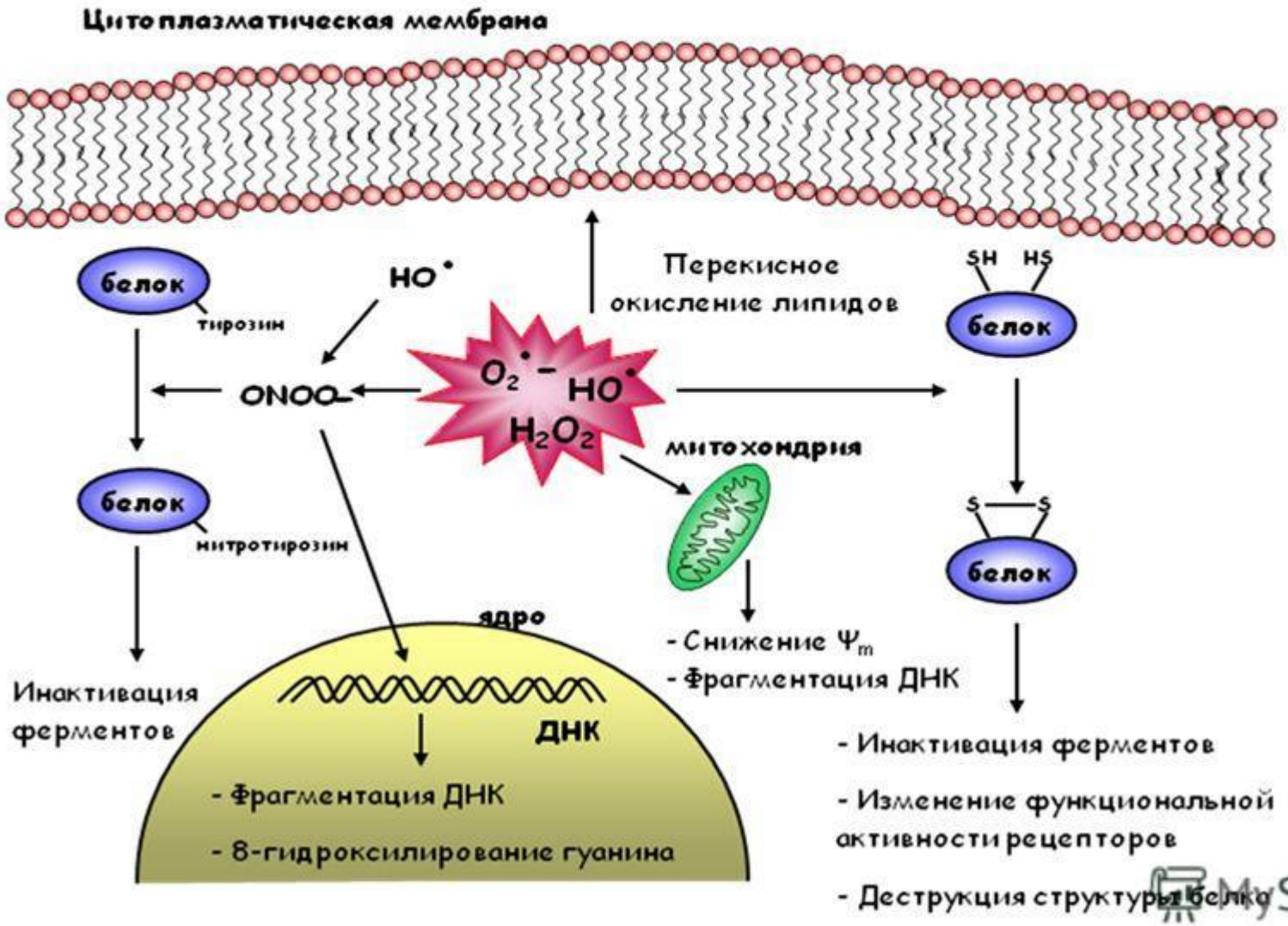


Дыхательная цепь митохондрий, NADPH-оксидаза нейтрофилов, микросомальное окисление, неферментативное окисление биогенных аминов

СОД, Каталаза, Пероксидазы, Низкомолек. антиоксиданты (мочевая кислота, таурин, витамины А, С, Е, карнозин, N-ацетилцистеин, глутатион), хелаторы ионов железа


ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ
С Т Р Е С С
Метаболические нарушения
Тяжелые металлы
ДЕФИЦИТ антиокси-дантов
Старение
АФК
Нейроденеративные процессы
Токсиканты
АО система

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ДЕСТРУКЦИЯ КЛЕТКИ



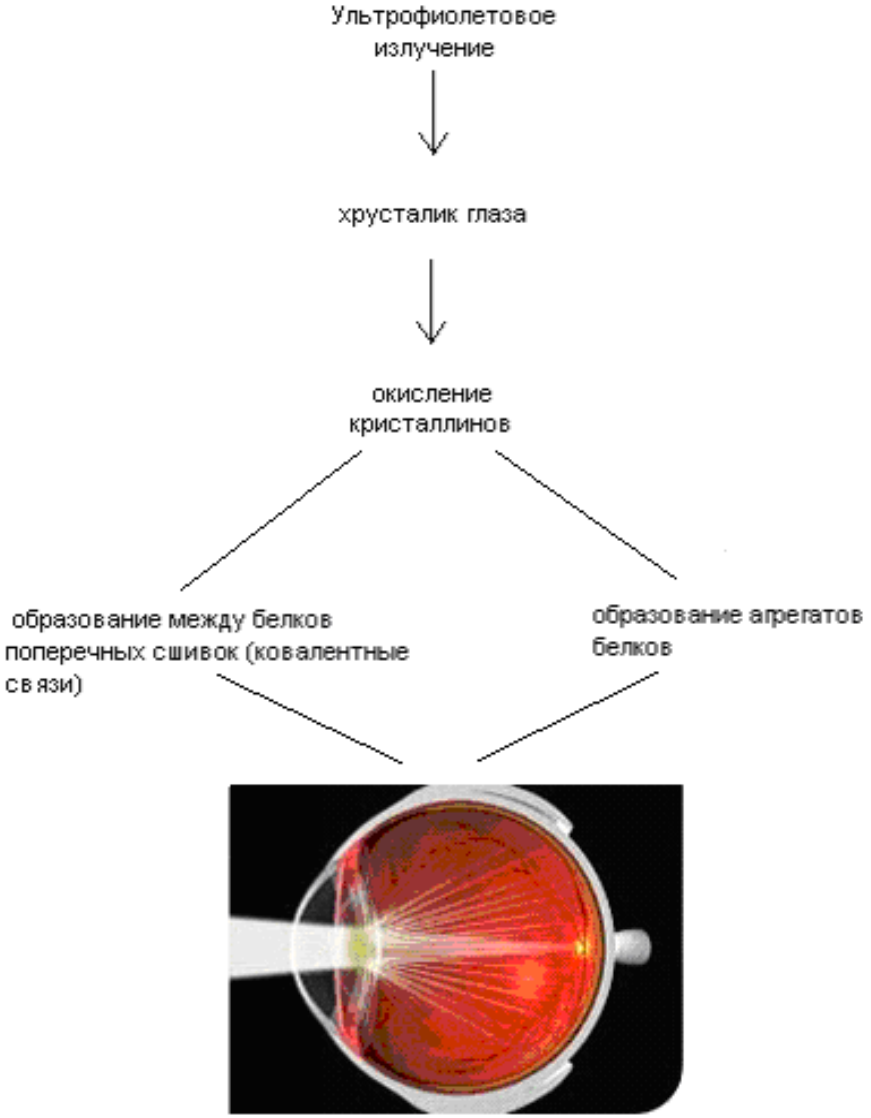
MyShared

Заболевания, ассоциированные с активацией свободнорадикальных процессов

Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ • Диабет • Муковисцидоз	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни • Гепатит • Пневмония
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм • Отравления свинцом • Анемии - анемия Фанкони - гемолитическая анемия новорожденных - серповидноклеточная анемия - другие анемии (вследствие гемотрансфузии) • Талассемия и • ИМ	Новообразования • Рак кишечника • Рак прямой кишки • Рак почек • Рак легких • Рак кожи • Рак груди • Рак печени • Рак пищевода
Болезни нервной системы • Болезнь Альцгеймера • Болезнь Паркинсона • Аллергический энцефаломиезит • Рассеяный склероз • Липофусциноз • Гипертензивное поражение ГМ	Болезни органов дыхания • Бронхолегочная дисплазия • Гипоксия • Пневмокониоз минеральной пылью • Токсическое действие блеомицина • Отравление парокватом

Заболевания с ведущим значением свободно-радикальных процессов в их патогенезе

- **Катаракта**
- **Ряд токсических и энзимопатических гемолитических анемий**
- **Болезнь Вильсона**
- **Гемосидерозы**



катаракта

Чрезмерное образование АФК, связанное с несовершенной антиоксидантной системой у новорожденных является одним из факторов, способствующих развитию таких патологий как:

- **Перевентрикулярная лейкомаляция**
- **Внутрижелудочковые кровоизлияния**
- **Легочная дисплазия**
- **Ретинопатия**
- **Энтероколиты и др.**

Последствия дисбаланса между окислителями и антиоксидантами

- **Усугубление течения основного заболевания**

  Пример: Сосудистые нарушения при атеросклерозе, увеличивающие риск смерти от инсульта, ИМ, почечной недостаточности

- **Появление осложнений основного заболевания**

  Пример: Осложнение диабета сердечно-сосудистыми заболеваниями

- **Снижение эффективности проводимой терапии**

  Пример: Резистентность к нитратам при нестабильной стенокардии. Окислительный стресс вызывает окисление тиоловых групп в белках → стимуляция образования окиси азота → образование пироксинитрита → повторное окисление белков → снижение чувствительности клеток к окиси азота

Основные направления развития патологического процесса при мышечной дистрофии (по Джеймсу Тидбалу, 2007)

- Изменение продукции свободных радикалов может нарушать сигнальные процессы в мышцах и других тканях и тем самым усугублять течение заболевания

- Отвечая на раздражение, ткани могут изменять продукцию свободных радикалов, которые в свою очередь усугубляют течение заболевания

- Первые две причины способны повлечь за собой глубокие изменения продукции свободных радикалов и дисрегуляцию защитных механизмов

Этиология и патогенез болезни Паркинсона

внешние факторы | возраст | наследственность

↓

Окислительный стресс эксайтотоксичность
дисфункция митохондрий
Накопление альфа-синуклеина

↓

АПОПТОЗ

↓

гибель нигростриарных нейронов

↓

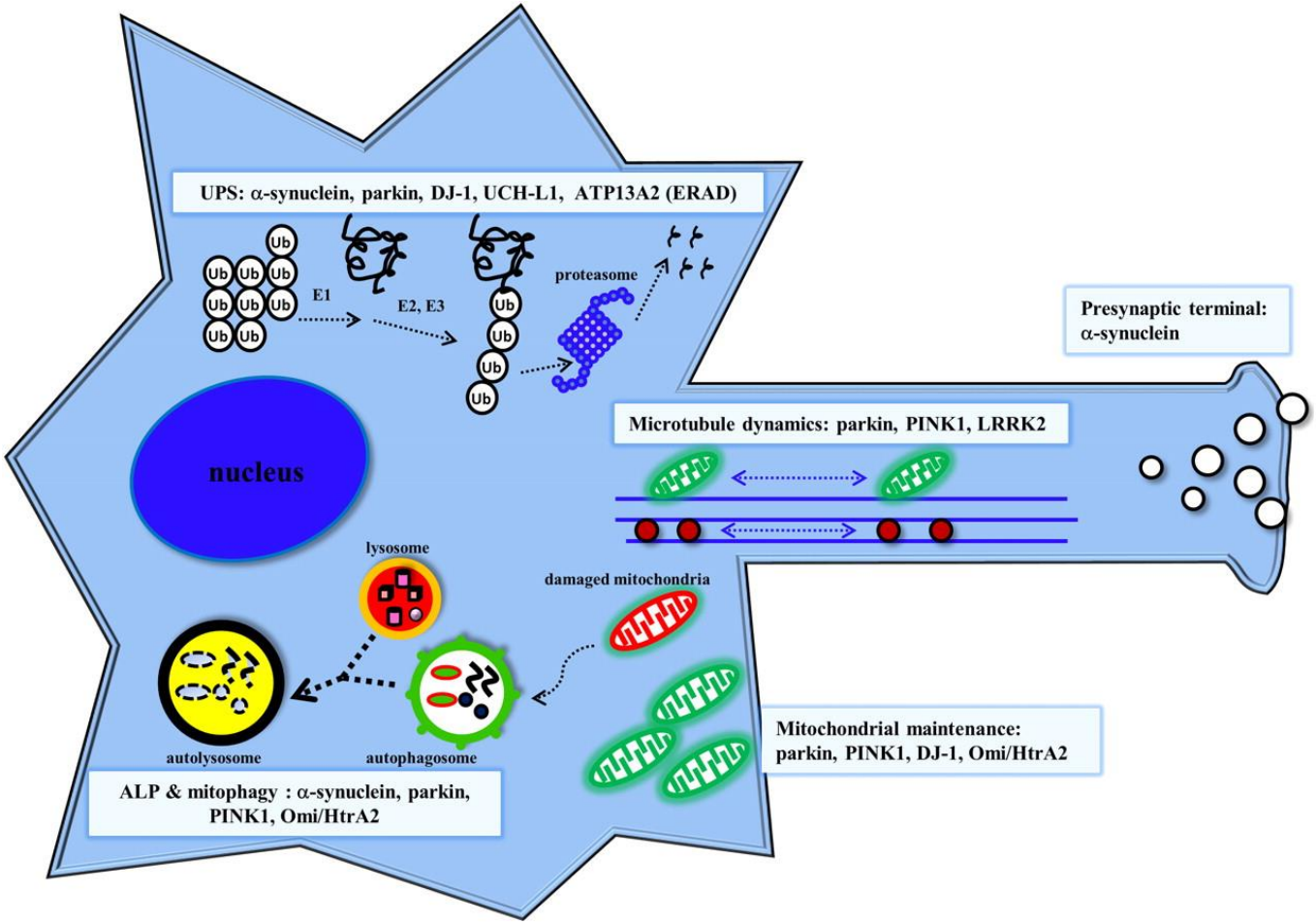
гипокинезия
ригидность
тремор

гибель других популяций нейронов

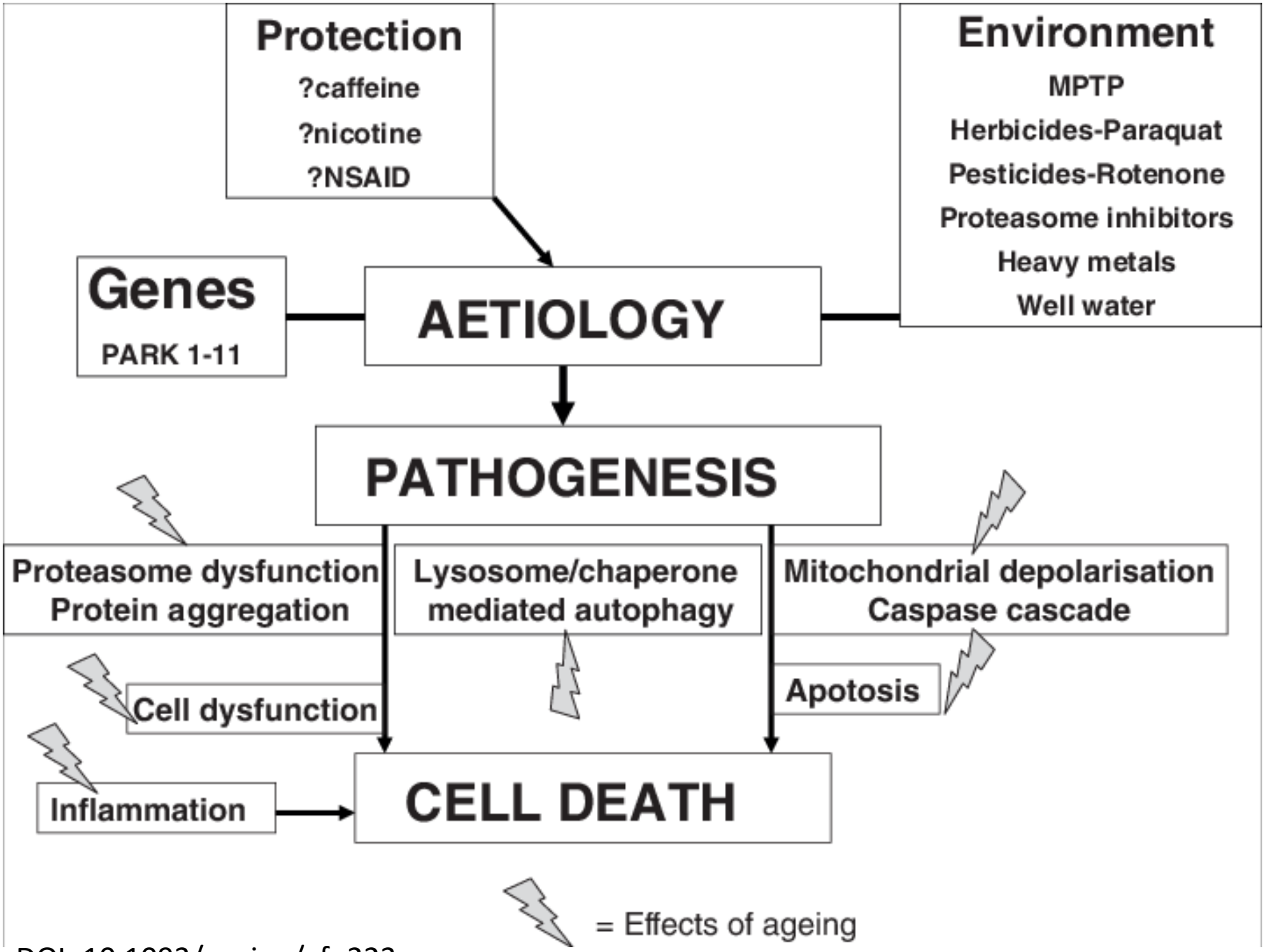
↓

постуральные нарушения
психические нарушения
вегетативные нарушения
сенсорные нарушения

MyShared



http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2011-301205



DOI: 10.1093/ageing/afp223

АНТИОКСИДАНТЫ

- **АНТИОКСИДАНТЫ** (от греч. anti- -приставка, означающая противодействие, и oxys-кислый) (антиокислители, ингибиторы окисления), вещества, замедляющие или предотвращающие окислительные процессы
- Содержание свободных радикалов поддерживают на постоянном уровне **антиоксиданты** - они разрушают свободные радикалы, не давая им жить больше доли секунды

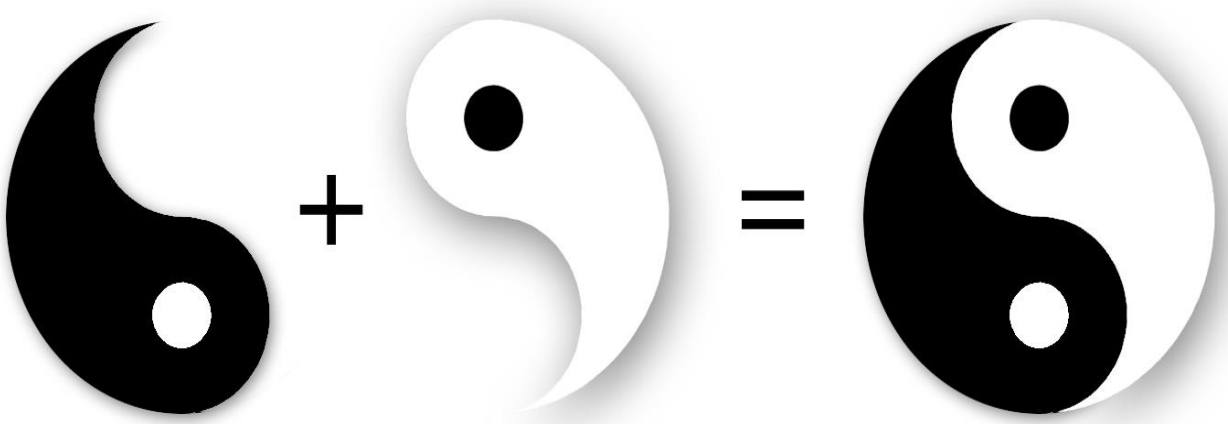
Антиоксидант

Антиоксидант имеет один лишний электрон.

Отданный им электрон нейтрализует свободный радикал.

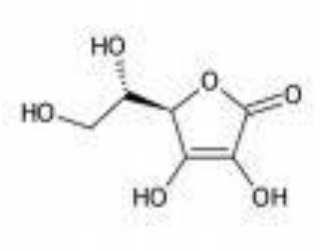
Ферментные АО

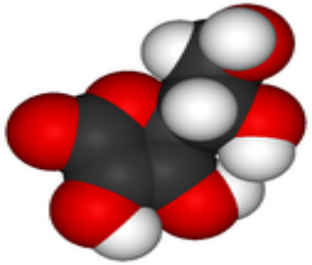
- Глютатионпероксидаза ➡ селен
- СОД (супероксиддисмутаза) ➡ цинк



Аскорбилгликозид (2-глюкозид аскорбиновой кислоты)

- Витамин С постепенно высвобождается под действием глюкозидазы, обеспечивая эффективное влияние витамина С на кожу в течение длительного времени.
- Действует как «поглотитель» свободных радикалов
- Способствует омоложению кожи – уменьшается глубина морщин
- Способствует синтезу коллагена фибробластами кожи
- Осветляет кожу, предотвращает пигментацию





Витамин Е (токоферол)

- Является одним из главных антиоксидантов
- Замедляет процесс старения клеток вследствие окисления
- Улучшает питание клеток
- Укрепляет стенки кровеносных сосудов
- Защищает эритроциты от поражения токсинами
- Предотвращает образование тромбов и способствует их рассасыванию

Витамины-антиоксиданты, входящие в состав БАД

МИРРАВИТ

Бета-каротин (провитамин А)

Витамин С

МИРРА - КАЛЬЦИЙ

Витамин С

МИРРА-ОКО

Бета-каротин (провитамин А)

МИРРА - ФЕРРУМ

Витамин С

МИРРАСИЛ - 1

Витамин Е

МЕДЕЛЛА - 1

Бета-каротин

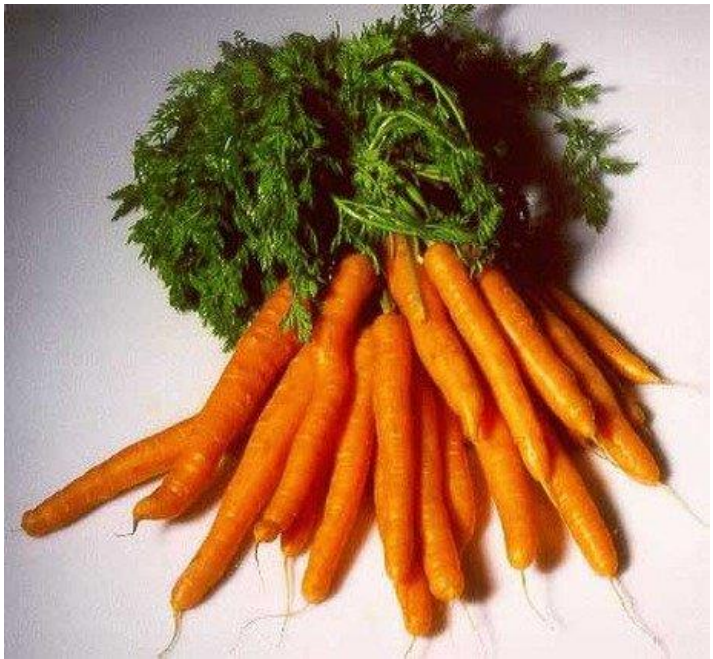
МИРРА-СЕЛЕН

Витамин Е

Каротиноиды

- **КАРОТИНОИДЫ** (от лат. carota - морковь и греч. eidos -вид), прир. пигменты от желтого до красно-оранжевого цвета, синтезируемые бактериями, водорослями, грибами, высшими растениями

- Каротины
- Ликопин
- Лютеин
- Зеаксантин



Ликопин

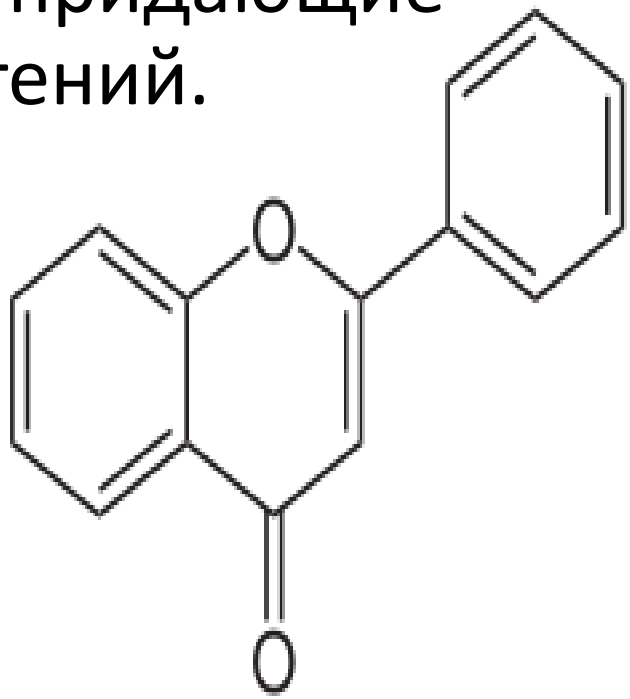
Природный органический пигмент из группы каротиноидов. Содержится во многих овощах и фруктах красного и оранжевого цвета, напр., в томатах. Эффективный антиоксидант, защищает клеточные мембраны от свободных радикалов, активных форм кислорода, окиси азота.

Бета-каротин

- «тушит» кислородсодержащие свободные радикалы, как антиоксидант, используя несколько различных механизмов
- регенерирует антиоксидантную форму витамина Е
- оказывает влияние на иммунную систему

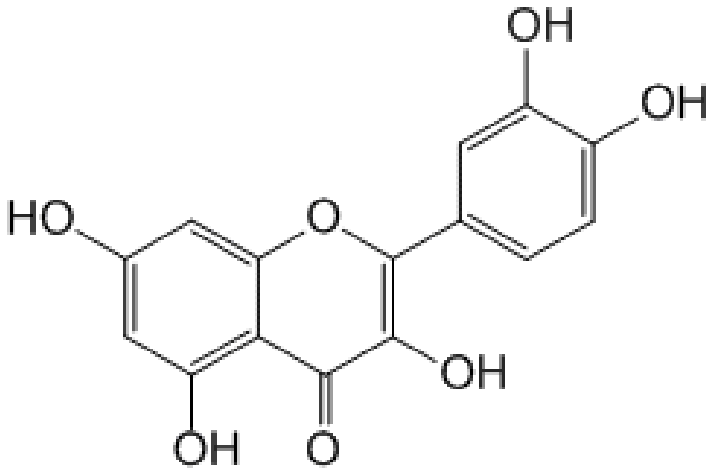
БИОФЛАВОНОИДЫ (витамин Р)

- Природные фенольные соединения
- Группа веществ, обладающих капилляроукрепляющим действием
- **Биофлавоноиды** – пигменты, придающие окраску цветам и плодам растений.
- Тормозят окисление аскорбиновой кислоты, и перекисное расщепление липидов



Кверцетин

- Флавонол, обладающий противоотечным, спазмолитическим, антигистаминным, противовоспалительным действиями; антиоксидант, диуретик.
- Ангиопротектор, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров
- Замедляет старение организма, в первую очередь — клеток кожи, роговицы и сердечной мышцы;
- Укрепляет стенки капилляров организма, снижает повышенное кровяное давление; предотвращает окисление плохого холестерина


OH
OH
HO
O
OH
OH
O

↓pO_2 → → → Гипоэнергетическое состояние

АТФ

↓

АДФ

↓

АМФ

↓

деградация

↓

Мочевая кислота

Окислительное фосфорилирование