



ФГБНУ «Федеральный
исследовательский
центр фундаментальной
и трансляционной
медицины»
(ФИЦ ФТМ),
Новосибирск

Северная тканевая гипоксия и ее роль в патогенезе возрастных заболеваний

Л.Б. Ким

Санкт-Петербург,

13-15 ноября 2019 г.

КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ

- ГИПОКСИЯ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ – МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?
- ГИПОКСИЯ И ФИБРОЗ
- ФИБРОЗ И ВОЗРАСТНЫЕ БОЛЕЗНИ

Определения, факты

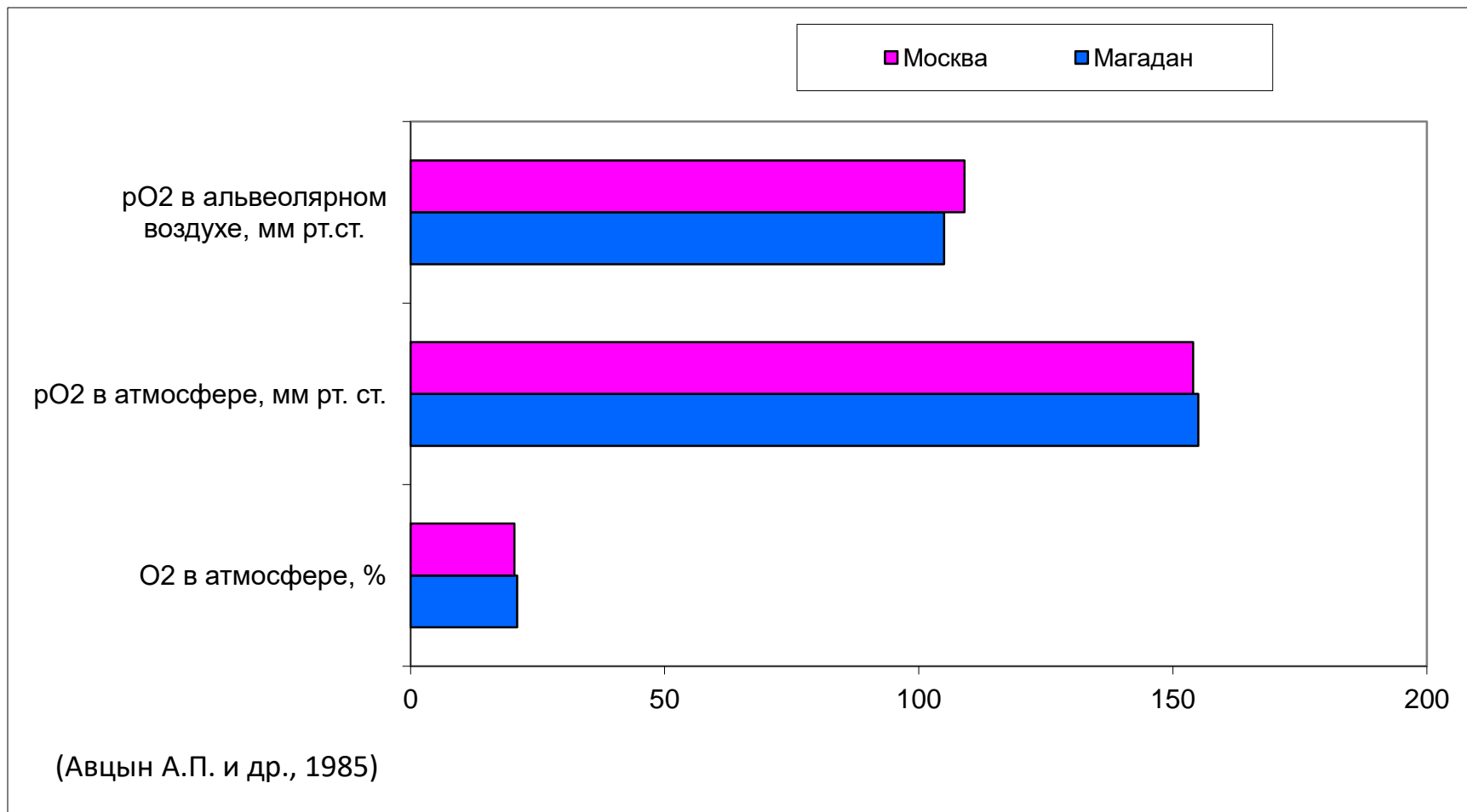
Гипоксемия – снижение парциального давления O_2 (pO_2) в артериальной крови до 60 мм рт. ст. и ниже. Эта величина является критической (*Иванов К.П., 1992*).

Гиперкапния – повышение парциального давления углекислого газа (pCO_2) в артериальной крови выше 50 мм рт. ст.

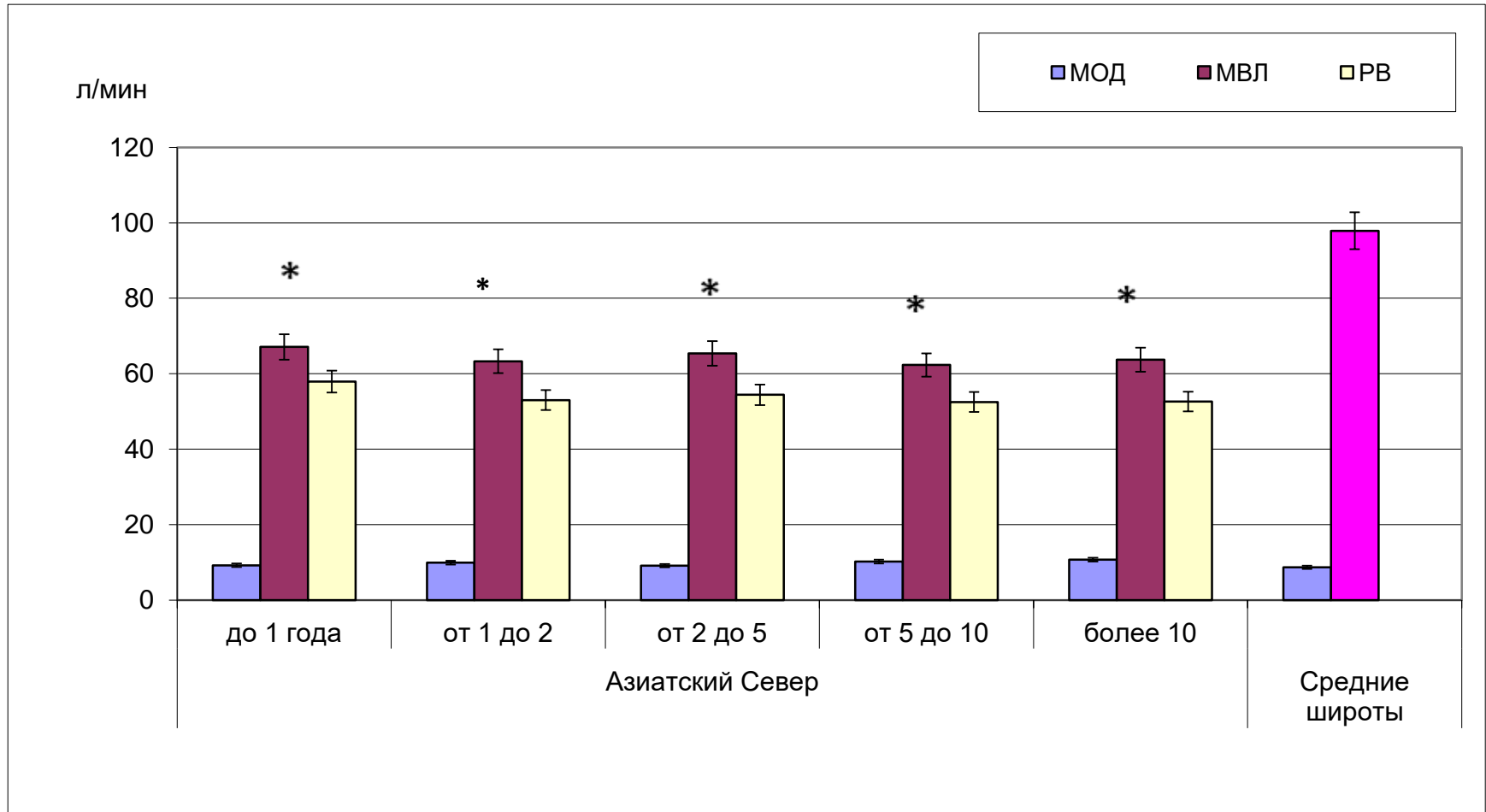
Гипокапния – снижение парциального давления углекислоты (pCO_2) в артериальной крови ниже 40 мм рт. ст.

Гипоксия – патологическое состояние, при котором pO_2 в тканях ниже 20 мм рт. ст. и проявляется снижением скорости биологического окисления. В более широком понятии гипоксия означает низкое содержание O_2 в чем-то (атмосферном, альвеолярном воздухе, в камере и др.).

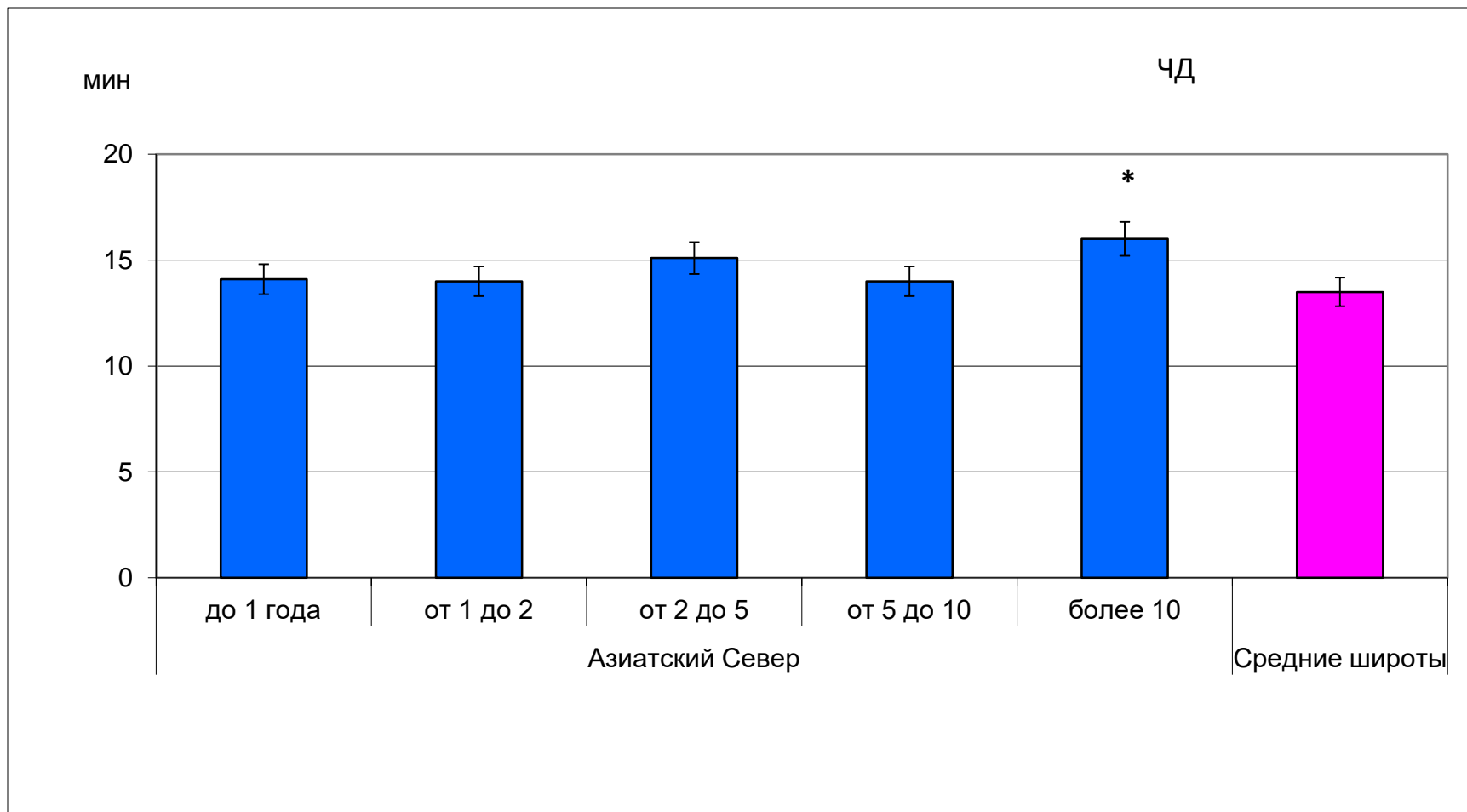
Содержание O_2 и pO_2 в атмосфере и pO_2 в альвеолярном воздухе у жителей Севера



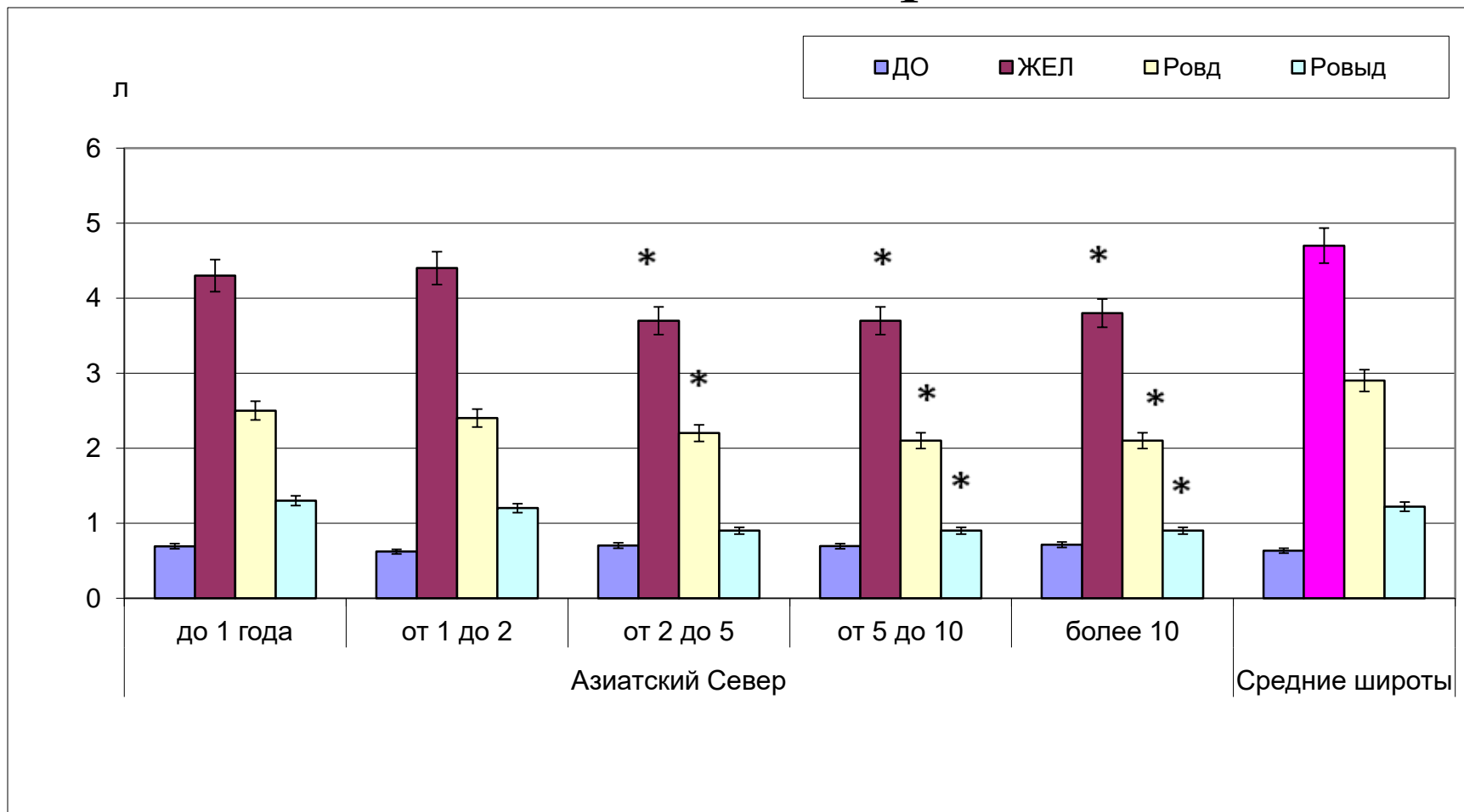
Показатели легочной вентиляции у мужчин (30-39 лет) на Севере в зависимости от полярного стажа



ЧД у мужчин (30-39 лет) на Севере в зависимости от полярного стажа



Легочные объемы и жизненная емкость легких (ЖЕЛ) у мужчин (30-39 лет) на Севере в зависимости от полярного стажа



Характерные структурно-функциональные изменения в легких

- увеличение площади альвеолярной поверхности (на 16%),
- увеличение площади капиллярной поверхности (на 23%),
- увеличение объема капилляров (39%),
- увеличение систолического давления в легочной артерии и
- гиперволемиа малого круга кровообращения относительно данных средних широт

(Авцын А.П. и др., 1985)

Артериальная гипертензия в малом круге кровообращения – признак циркуляторной формы гипоксии

(Милованов А. П., 1981).

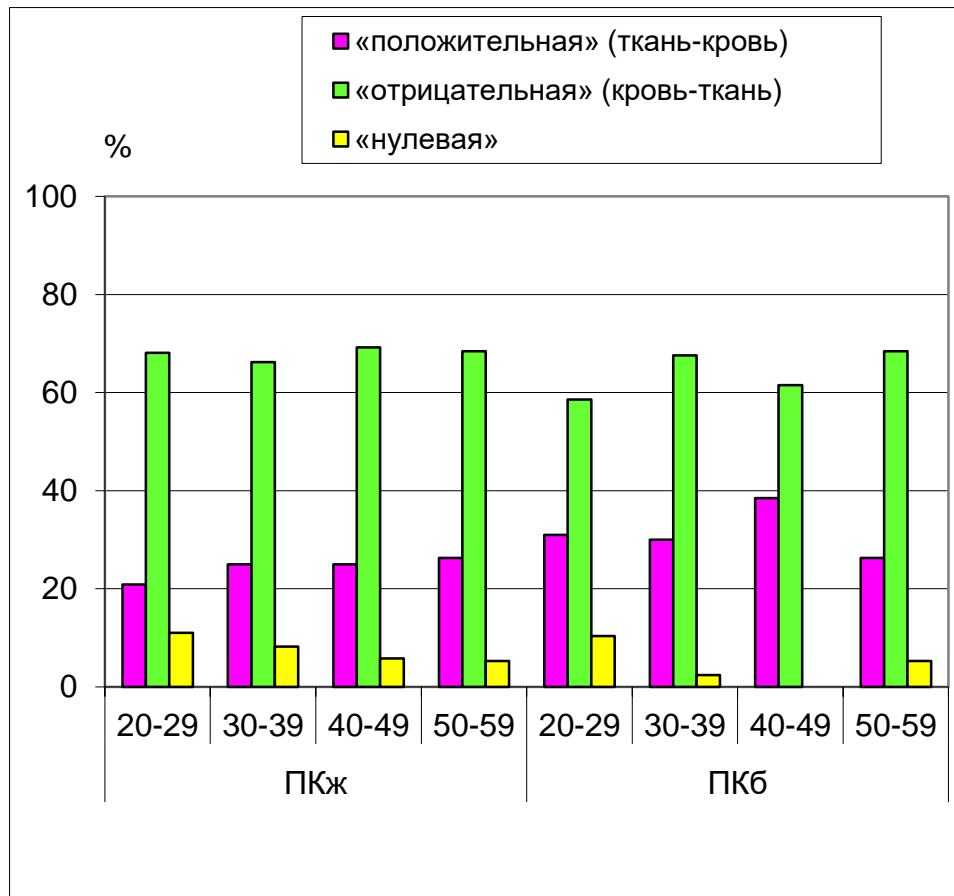
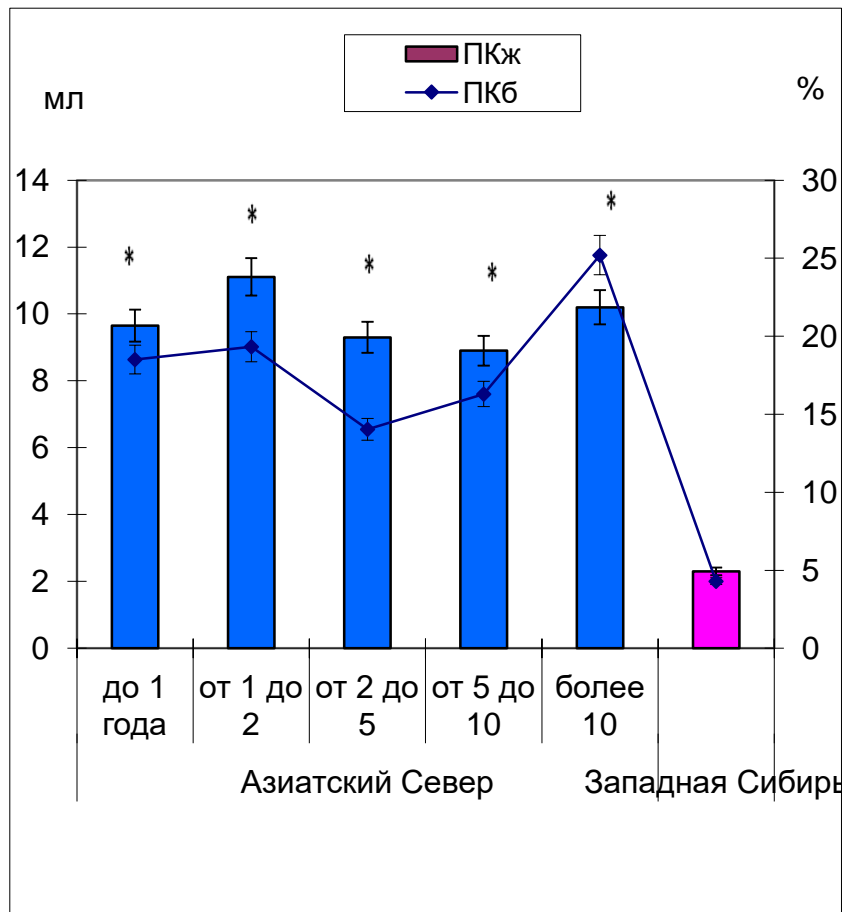
Характерные изменения в сердечно-сосудистой системе

- гипертрофия правого желудочка сердца,
- увеличение миоглобина в миокарде,
- увеличение плотности капилляров,
- увеличение толщины мышечной оболочки артериол (гипертрофия), признаки структурной приспособительной реакции на гипоксию

(Авцын А.П. и др., 1985).

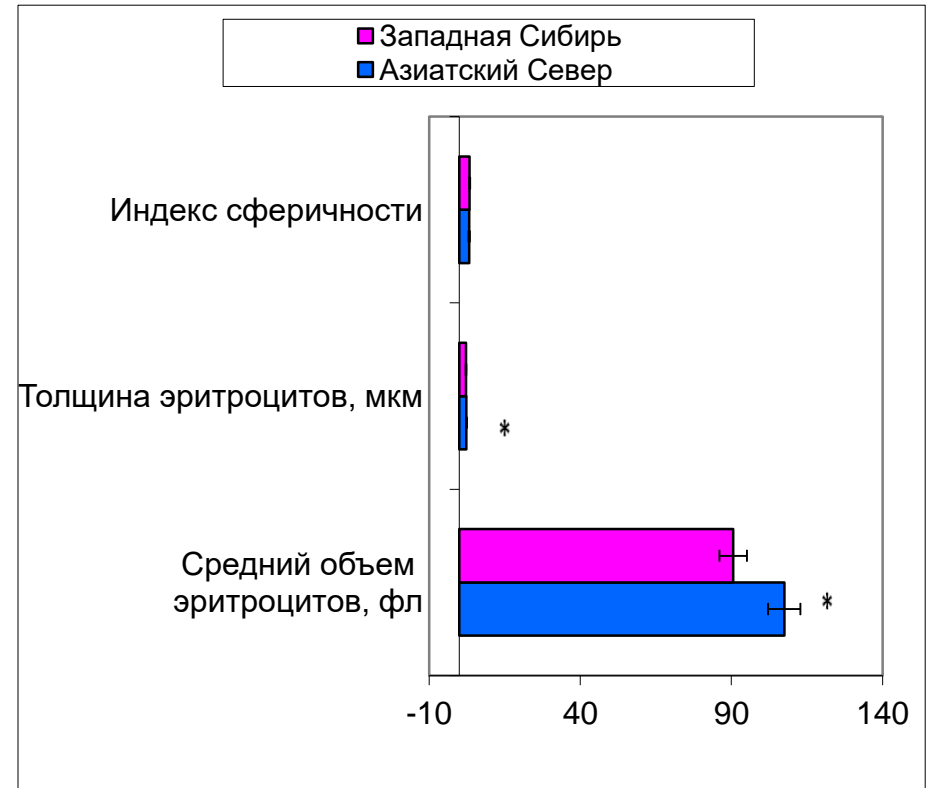
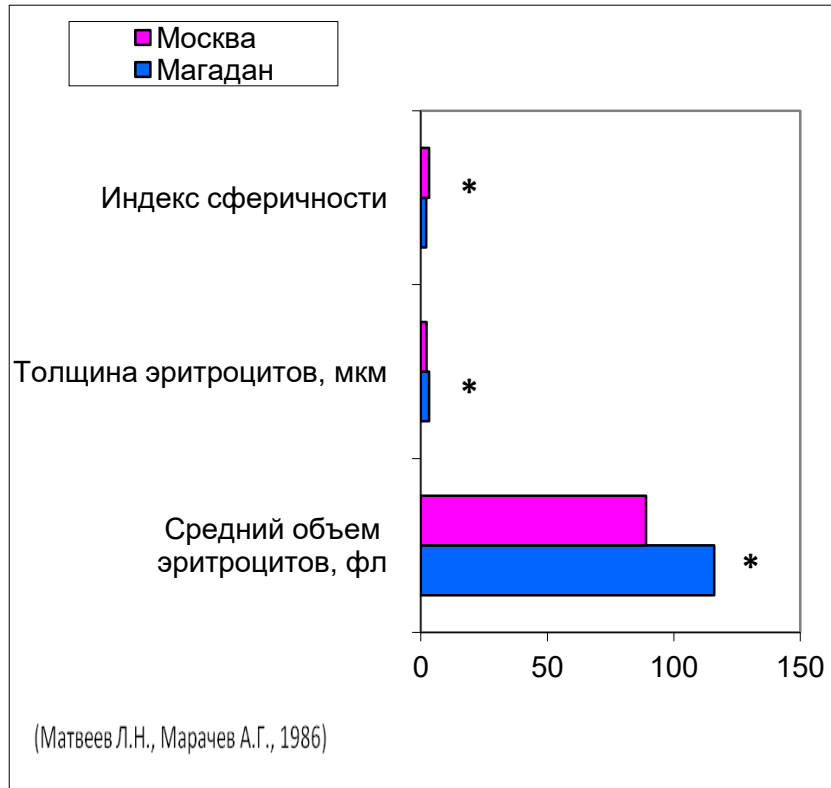
(Гиперфункция правого желудочка сердца и его гипертрофия
– **признак гипоксической формы гипоксии**)

Проницаемость кровеносных капилляров у мужчин на Севере и ее вектор



На уровне микроциркуляции: **сосудистые нарушения** (увеличение проницаемости для жидкости и белка) с развитием **синдрома капилляро-трофической недостаточности (СКТН)**

Размеры эритроцитов у жителей Севера



На уровне микроциркуляции - **внутрисосудистые нарушения** из-за затрудненного прохождения Эр с анизо- и пойкилоцитозом (увеличенные в объеме и измененные по форме) с развитием СКТН

Эритроциты и гемоглобин

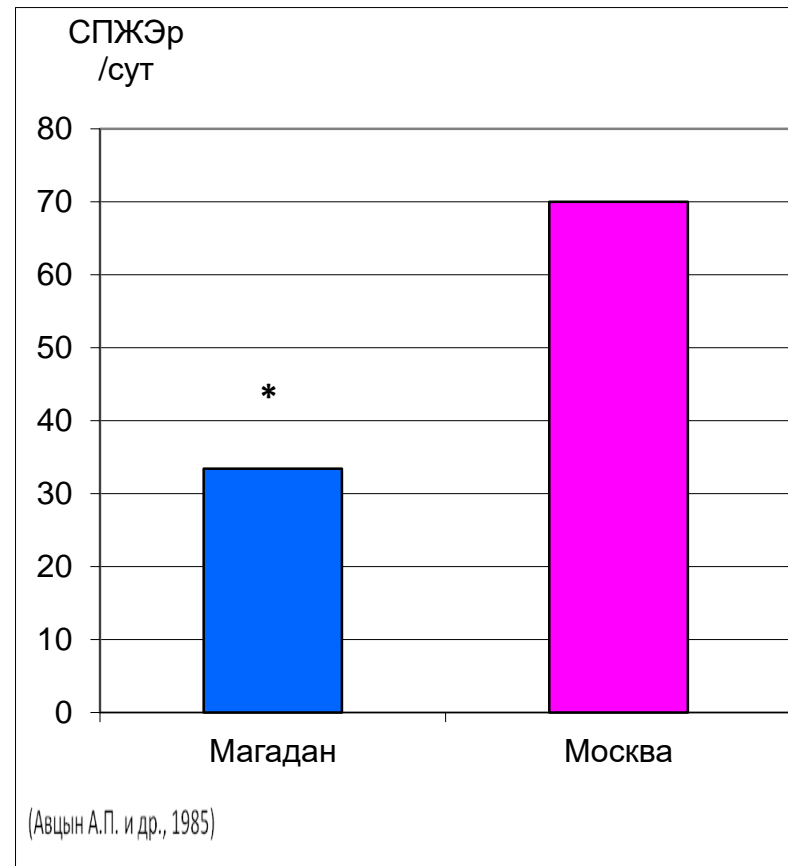
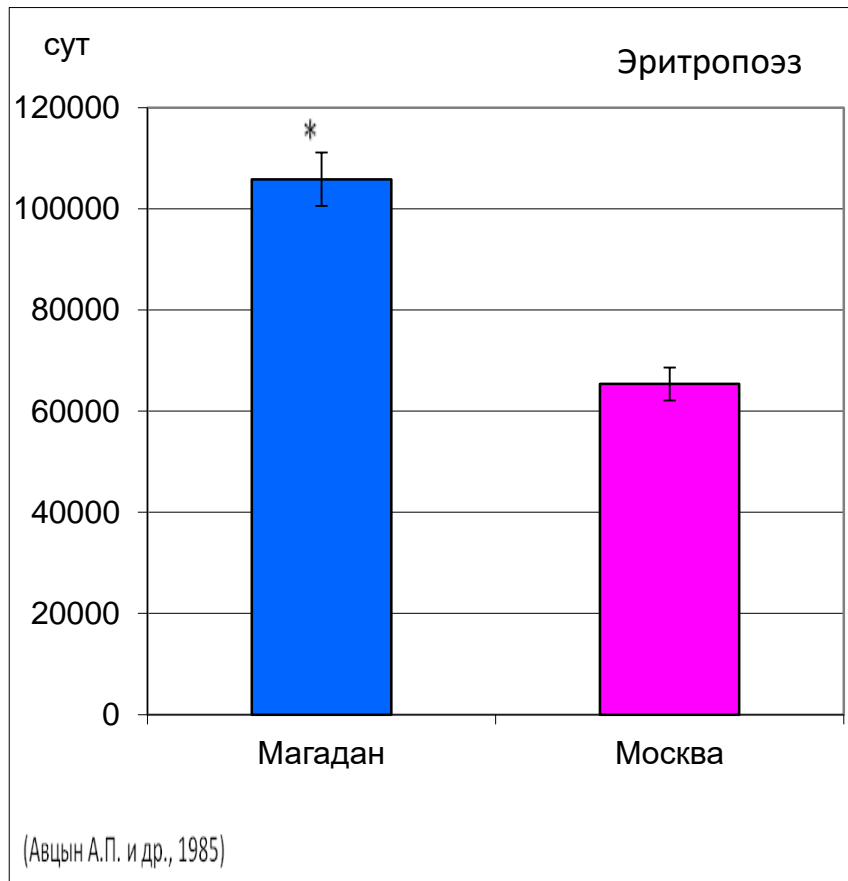
Количество эритроцитов и содержание гемоглобина у северян не отличались от данных жителей средних широт и колебались в пределах физиологических норм, что свидетельствует об отсутствии **анемической (гемической) формы гипоксии**. Однако у северян увеличено содержание **фетального гемоглобина (HbF)** (3-7% и выше) по сравнению с данными в средних широтах (1%).

У северян ускорен эритропоэз и эритродиерез, которые усиливались по мере продвижения на Север

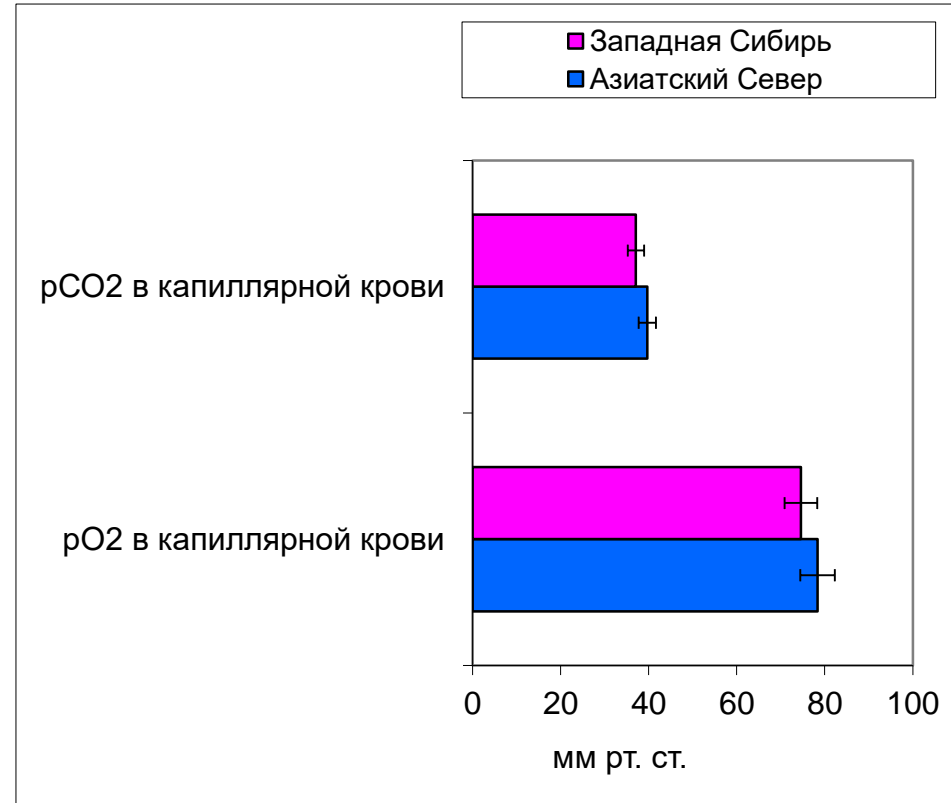
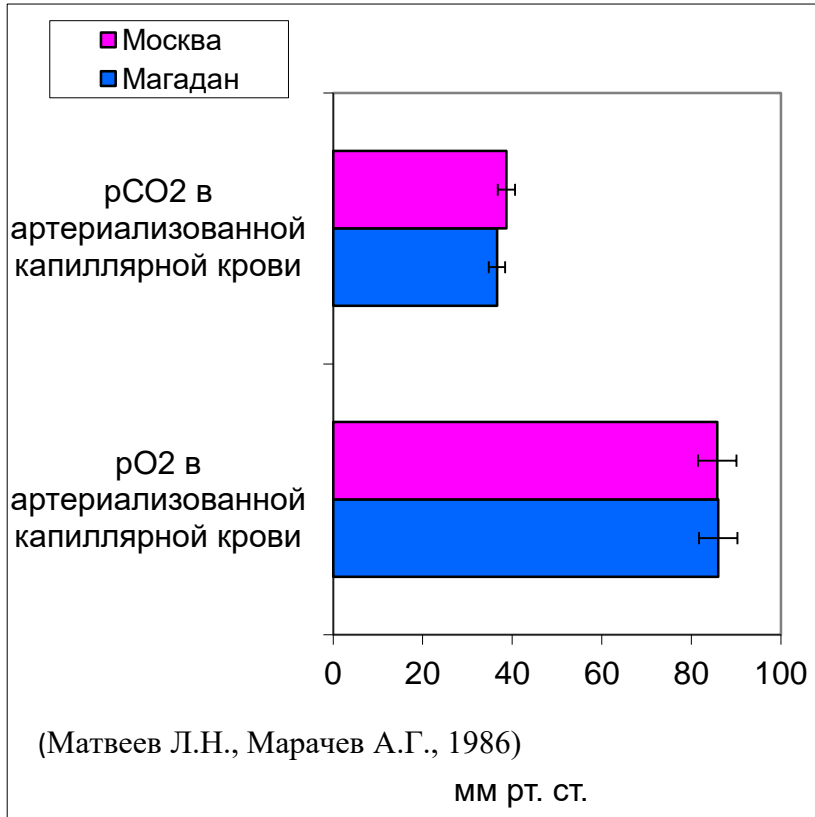
(Авцын А.П. и др., 1985; Дегтева Г.Н., 2004).

Сочетание ускоренного эритропоэза и увеличение во взрослом состоянии содержания **HbF** свойственно **для гипоксического состояния**.

Эритропоэз и средняя продолжительность жизни эритроцитов у жителей на Севере

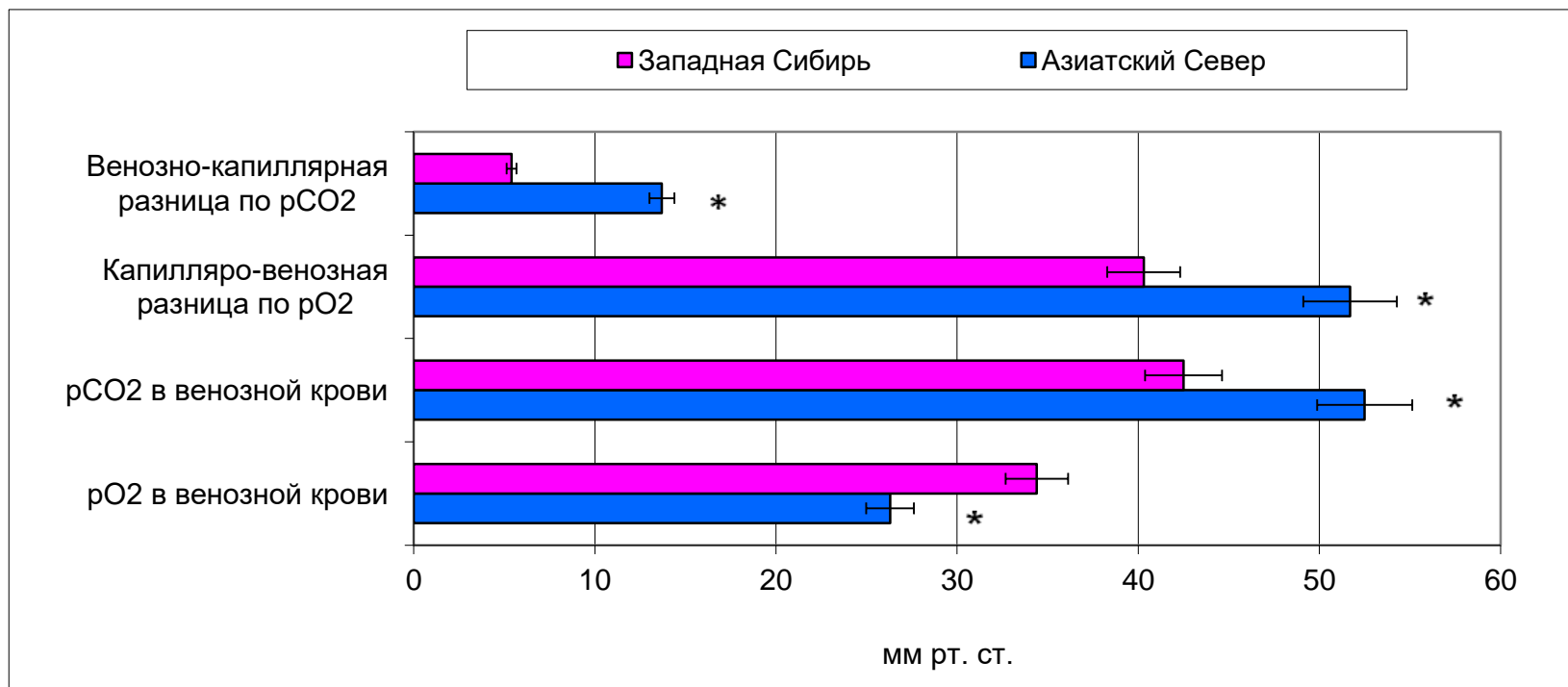
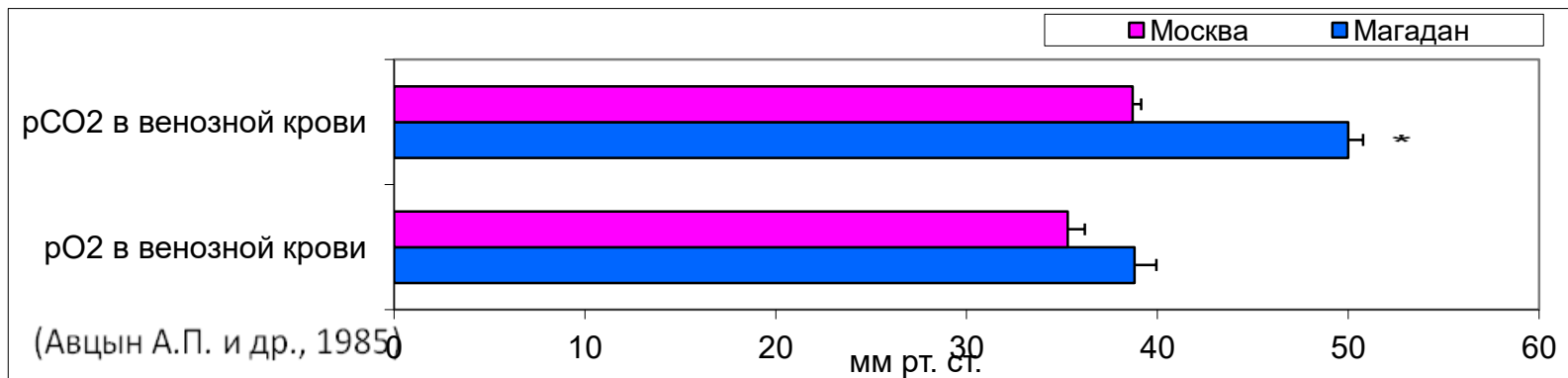


Напряжение O₂ и CO₂ в капиллярной крови у жителей Севера



pO₂ в артериальной (капиллярной) крови развеяло миф о **гипоксической форме гипоксии** у жителей в Арктике

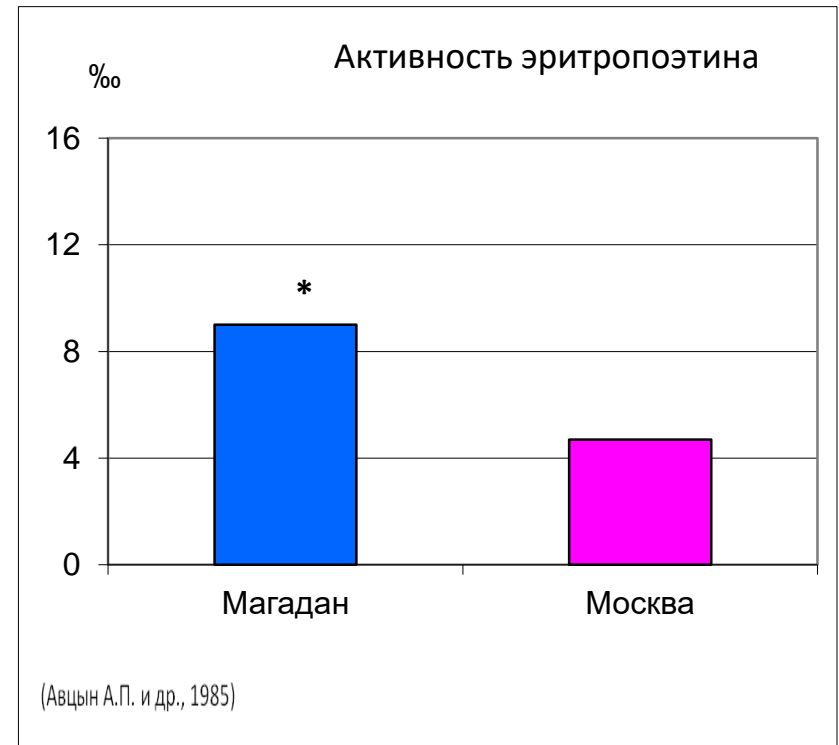
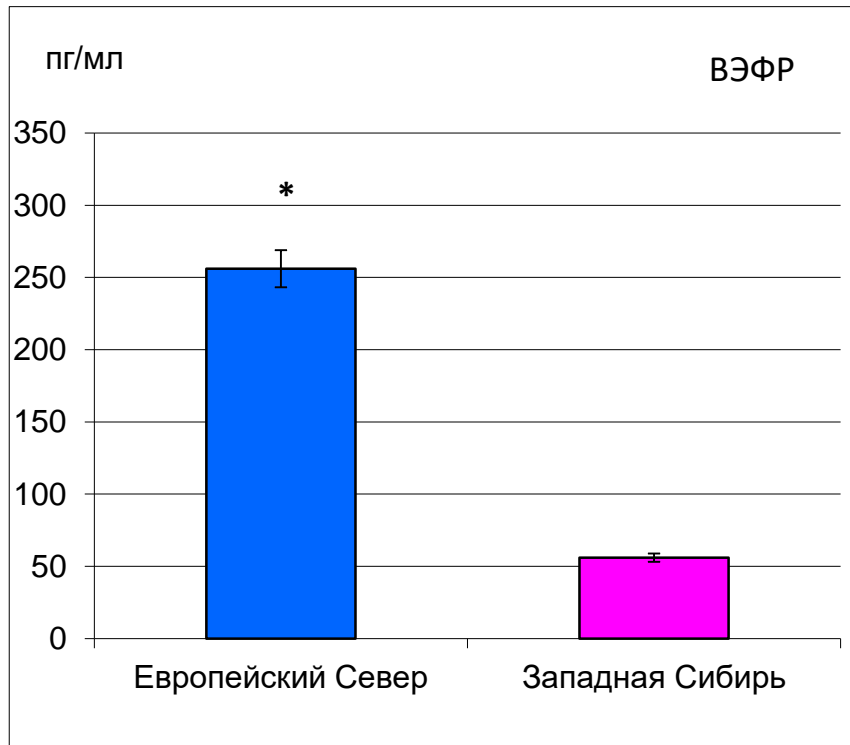
Напряжение O₂ и CO₂ в венозной крови у жителей Севера



Итак,

- наличие капиллярной нормоксемии, нормокапнии,
- наличие венозной гипоксемии и гиперкапнии,
- привело к увеличению К-ВР по pO_2 , В-КР по pCO_2 ,
- наличие метаболического или респираторного ацидоза (СБО у северян в капиллярной крови составил – -2,7 - -3,9 ммоль/л, у жителей Западной Сибири соответственно – -1,8 ммоль/л) свидетельствуют о увеличении интенсивности обменных процессов в тканях и клетках и развитии северной тканевой гипоксии (СТГ),
- независимо от названия (СТГ, циркумполярный гипоксический синдром, холодовая гипоксия и т.д.) она сочетает в себе отдельные признаки классических форм гипоксий, но не соответствует ни одной из них полностью;
- полярная одышка есть клиническое проявление СТГ и имеет сложный генез.

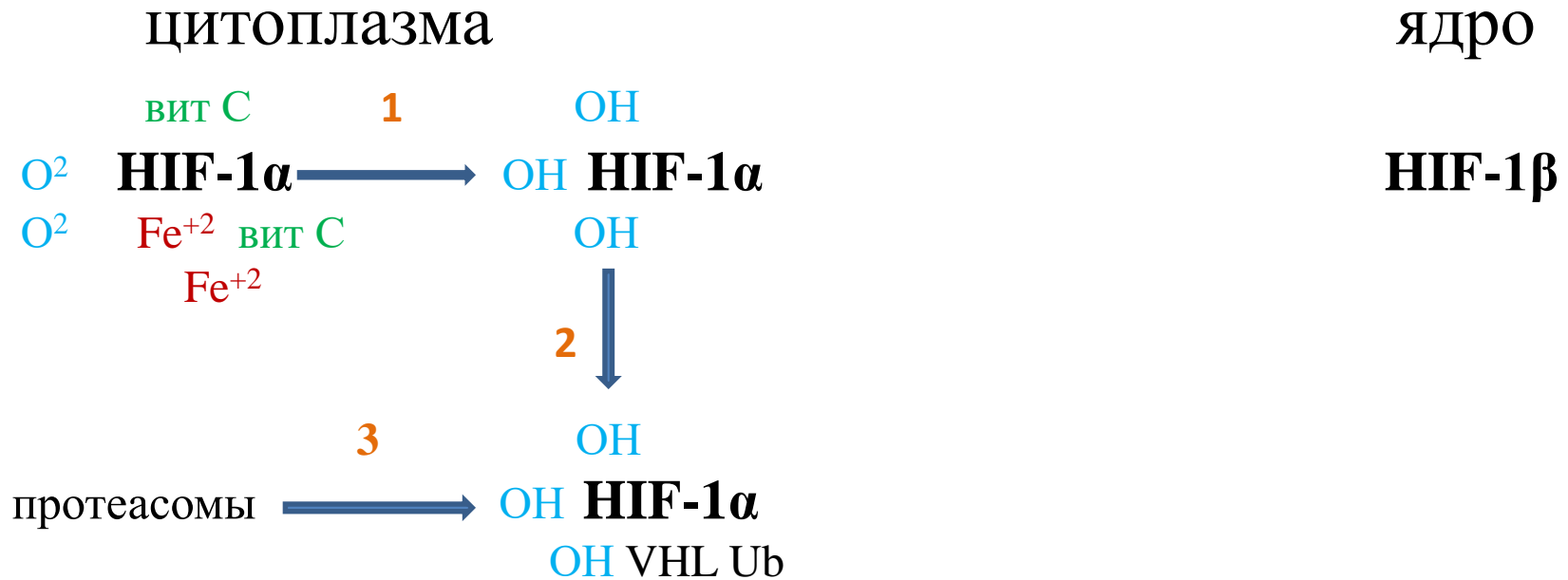
Васкулоэндотелиальный фактор роста и активность эритропоэтина у жителей Севера



Известно, что экспрессия генов эритропоэтина, ВЭФР, коллагена IV типа реализуется через кислородчувствительный комплекс – семейство гипоксия-индуцибельный фактор (**HIF**-1,-2,-3)

(Semenza G.L. et al., 1997)

В условиях нормоксии



1 - гидроксирование ферментами

PHD-1,-2,-3 и FIH-1;

2 - убиквитинирование (Ub) при участии белка VHL,
- невозможность связывания HIF-1 α с HIF-1 β в ядре ;

3 - комплекс HIF-1 α + Ub+ VHL разрушается
протеасомами

В условиях гипоксии

ЦИТОПЛАЗМА

HIF-1 α
O²



ядро

HIF-1 β

HIF-1 α +HIF-1 β

ЕРО ВЭФР ТРГЛ

и др.

- Инактивация ферментов PND-1,-2,-3 и FIH-1;
- невозможность гидроксирования;
- невозможность убиквитинирования (Ub);

- связывание HIF-1 α + HIF-1 β в ядре;
- активация транскрипции;
- экспрессия генов-мишеней

Гипоксия и фиброз (а)

В тубулярном эпителии почек человека при гипоксии (1% O₂, 24 часа) отмечено увеличение продукции **коллагена**, снижение активности **ММР-2** и увеличение протеина **ТИМР-1** (*Orphanides C. и др., 1997*);

Гипоксия (1% O₂) индуцирует фиброгенный фенотип в тубулярном эндотелии почек человека, показано увеличение продукции внеклеточного матрикса (**ВМ**) интерстициальными фибробластами и эндотелием микрососудов, уменьшение обмена с участием ММП и ТИМП (*Norman J.T. и др., 1999*);

Гипоксия непосредственно индуцировала в кожных фибробластах пациентов с системным склерозом (SSc) повышенную экспрессию генов **коллагена типа 1**, **фибронектина**, **ТГФ-1 β** , что приводило к прогрессированию фиброза за счет увеличения основных белков ВМ (*Distler J. H. W. и др., 2007*);

Гипоксия регулирует ремоделирование ВМ через **HIF-1** в эпидермальных фибробластах кожи лошадей (*Deschene K., и др., 2012*);

Гипоксия и фиброз (б)

В условиях гипоксии **HIF-1** активирует экспрессию генов, кодирующих коллаген-пролилгидроксилазу (P4HA1 и P4HA2) и лизилгидроксилазу (PLOD2) в фибробластах, способствуя ремоделированию **ВМ** (*Daniele M. И. др., 2013*);

Показано, что в культуре эндотелиальных клеток мозга трансгенных мышей болезни Альцгеймера в условиях гипоксии индуцируется **HIF-1 α** , повышена **экспрессия ангиопоэтина** (Ang-2), **MMP2** и каспазы-3, но уменьшена экспрессия антиапоптотического белка Bcl-xL (*Grammas P., и др., 2011*);

Эмбриональные стволовые клетки человека демонстрировали повышенную экспрессию **коллагена I типа, коллагена IV типа и фибронектина** в условиях гипоксии (5% O₂) по сравнению с нормоксией (21% O₂) (*Horton R.E., Auguste D.T., 2012*);

В культуре ГМК аорты человека в условиях гипоксии (1% O₂) наблюдали повышение уровня мРНК **остеокальцина** в 8 раз по сравнению с условиями нормоксии (21% O₂), что свидетельствует о критической роли гипоксии в остеогенной дифференциации и минерализации матрикса ГМК аорты человека (*Jeney V. и др., 2016*).

Гипоксия и фиброз (в)

HIF-1 α считают основным регулятором синтеза коллагена при росте костей в условиях гипоксии

(Bentovim L. et al., 2012);

- в развитии фиброза печени *(Roth K.J., Copple B.L., 2015);*

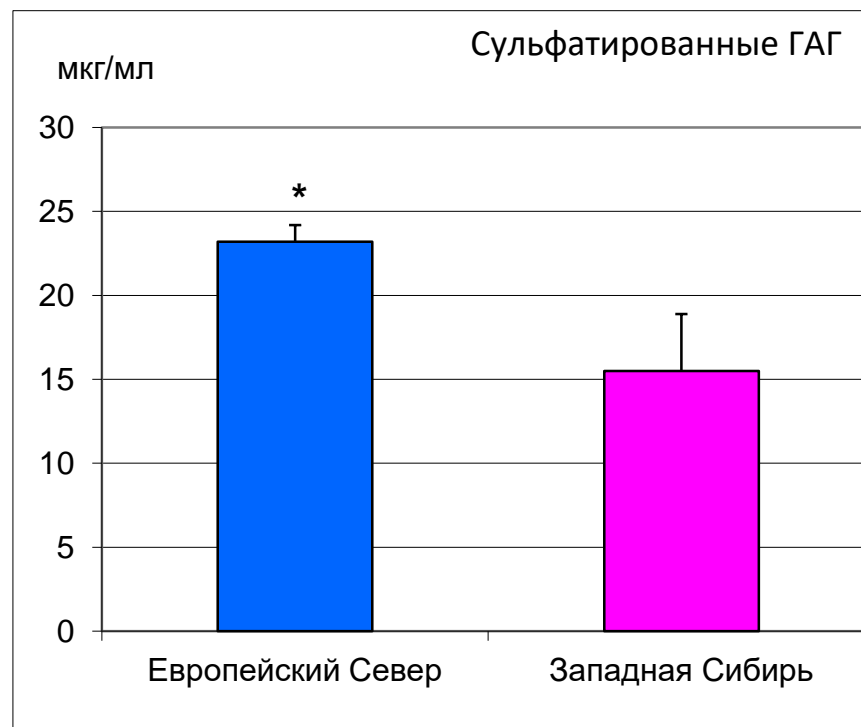
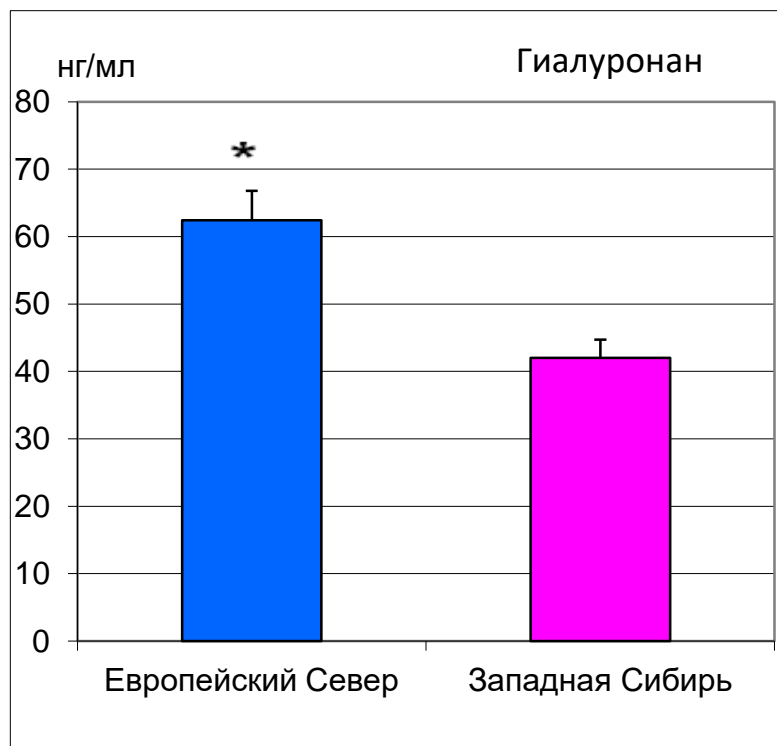
- при ишемии и фиброзе почек *(Tanaka T., 2017)* и др.

Однако, нельзя забывать, что

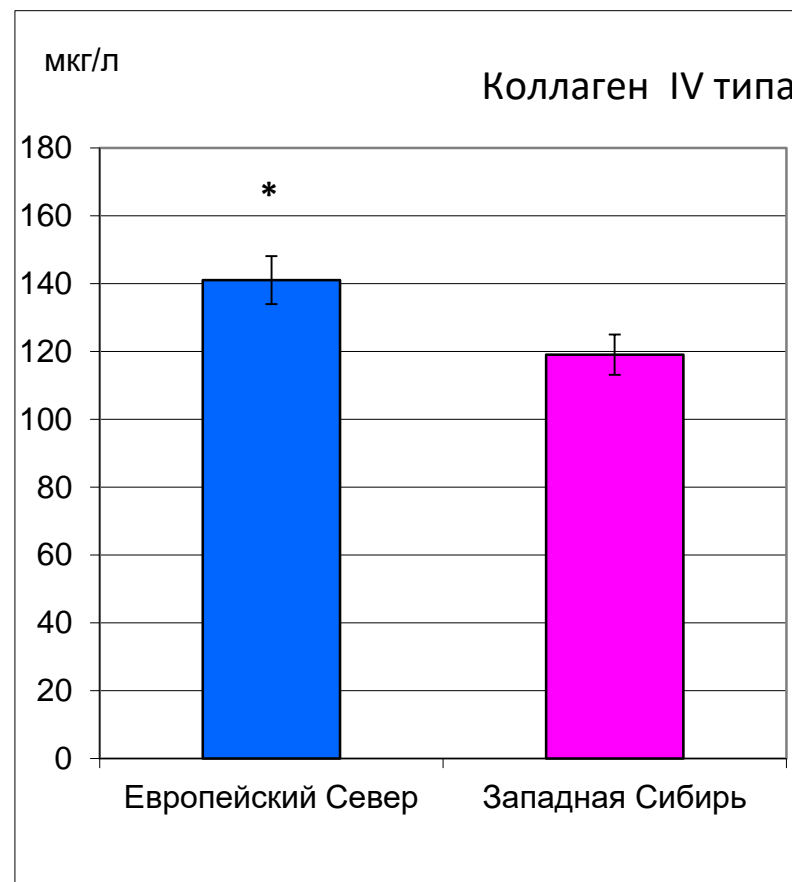
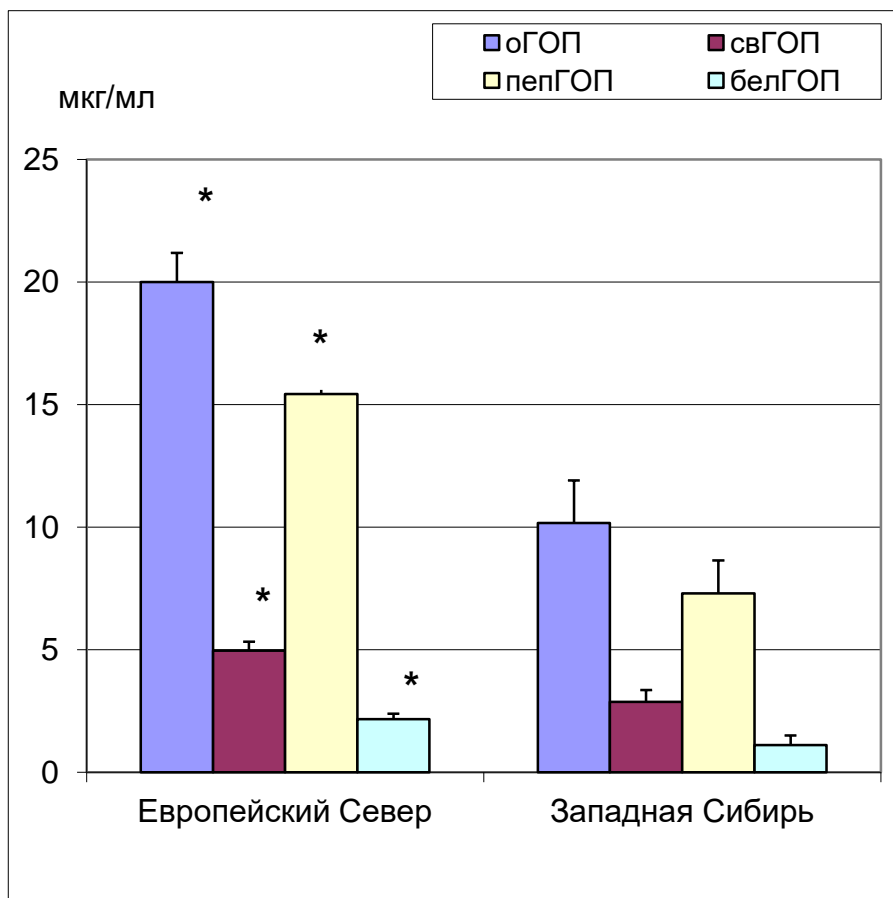
- результаты были получены на модели **гипоксической гипоксии** (1-5% O₂)!

- исследования выполнены на **культуре клеток!**

Компоненты внеклеточного матрикса у жителей Севера – как маркеры фиброза



Фракции гидроксипролина и коллаген IV типа у жителей Севера



Заключение

Повышенное содержание основных компонентов ВМ свидетельствует о развитии интерстициального фиброза, который усиливается с возрастом у северян и становится фоновым состоянием для возраст-связанных заболеваний.

Интерстициальный фиброз можно рассматривать как результат активации представителей семейства **НIF**-1,-2,-3, индуцированный северной тканевой гипоксией (**СТГ**).

Усиление интерстициального фиброза приводит к утолщению базальной мембраны, атеросклерозу сосудов и другим проявлениям, характерным для возраст-связанных социально-значимых заболеваний.

Комплекс факторов Крайнего Севера

СТГ

Активация ферментов: PHD-1,-2,-3 и FIH-1; гидроксилирование пролинового и аспарагинового остатков HIF- α

Инактивация ферментов - PHD-1,-2,-3 и FIH-1

Инактивация
(стабилизация)
HIF- α

Активация HIF- α ,
Связывание с HIF- β ,
Транскрипция генов-мишеней

Повышенное содержание фибронектина, oГAG, гиалуронана, oГOP, пГOP, коллагена IV типа, а также - MMP-1, MMP-9, TIMP-1, TIMP-4

Патологическое ремоделирование внеклеточного матрикса

Фиброз, преждевременное старение, возраст-связанные заболевания

Схема 1. Возможная роль северной тканевой гипоксии (СТГ) в развитии возраст-связанных заболеваний

Примечание: СТГ – северная тканевая гипоксия, HIF-1 α – гипоксия-индуцибельный фактор, кислород-чувствительная субъединица; HRE – гипоксия-респонсивный элемент; PHD-1,-2,-3 – пролил-гидроксилаза -1,-2,-3; FIH-1 – фактор, ингибирующий HIF-1, аспарагин-гидроксилаза

Можно полагать, что

НIF участвует в ускорении эритропоэза и эритродиереза, увеличении **НbF**, **ВЭФР**, активности **эритропоэтина**, проницаемости капилляров, площади альвеол, объема и поверхности капилляров (**положительные эффекты**);

Одновременно он причастен к увеличению содержания **гидроксипролина** и его фракций, содержания **коллагена IV** типа, **ГАГ/ПГ**, утолщению базальной мембраны сосудов (**отрицательные эффекты**);

Изменение состава, организации ВМ обеспечивают структурные и функциональные нарушения в клетках, тканях, органах и организма в целом.

Перспективы

HIF-1 α рассматривают как мишень для разработки новых способов терапии фиброза (*Xiong A., Liu Yi., 2017; Serocki M. И др., 2018*).

Рассмотрение гипоксии и фиброза во взаимосвязи позволяет расширить наше представление о роли интерстициального фиброза в патогенезе возраст-связанных заболеваний и открывает новые возможности для поиска путей их профилактики.

Финансирование

Исследование на Европейском Севере России выполнено при поддержке Президиума РАН в рамках Программы «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации»

Благодарность

- Авторы выражают признательность всем участникам этого исследования и искренне благодарят за помощь в его организации, решение производственных вопросов на всех этапах проведения работы:
- Белишеву Н.К. – зам. директора по науке, д.б.н. НИЦ медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике КНЦ РАН (Апатиты),
- Цыпышеву О.Б. – главного врача Ловозерской ЦРБ (Мурманская область, Ревда),
- Тимошенко В.В. – начальника рудника,
- Охтеня А.В. – фельдшера медпункта и медсестер,
- всех мужчин, горняков, которые дали согласие на участие в исследовании.



Благодарю всех за внимание!

Связь эластичности сосудов с гидроксипролином и гликозаминогликанами

Корреляционный анализ выявил положительную связь сГАГ с АД в радиальной артерии (rSD, rDD), восходящем участке аорты (aSD, aDD), со средним давлением в аорте (aAMP), конечным систолическим давлением в момент закрытия аортального клапана (ESP), среднединамическим АД (MP-SD, MP-DD).

Отмечены взаимосвязи с **коллагеном**. Содержание оГОП имело сильную положительную связь со средним давлением в аорте (aAMP) и среднединамическим диастолическим АД (MP-DD), а также - с аугментационным индексом.

Уровень пепГОП коррелировал с пульсовым давлением в радиальной артерии (rPP). Обнаружены отрицательные корреляции средней силы содержания свГОП с амплификацией пульсового давления (AMPLPP) и числом сердечных сокращений (HR) и сильная отрицательная связь содержания белГОП с временем возврата в аорту отраженной волны (TR).

Корреляции демонстрируют связь эластичности сосудов с маркерами фиброза.