

# 76-й Форум АААР

## Гипоксия и беременность. Патофизиологичес- кие аспекты.

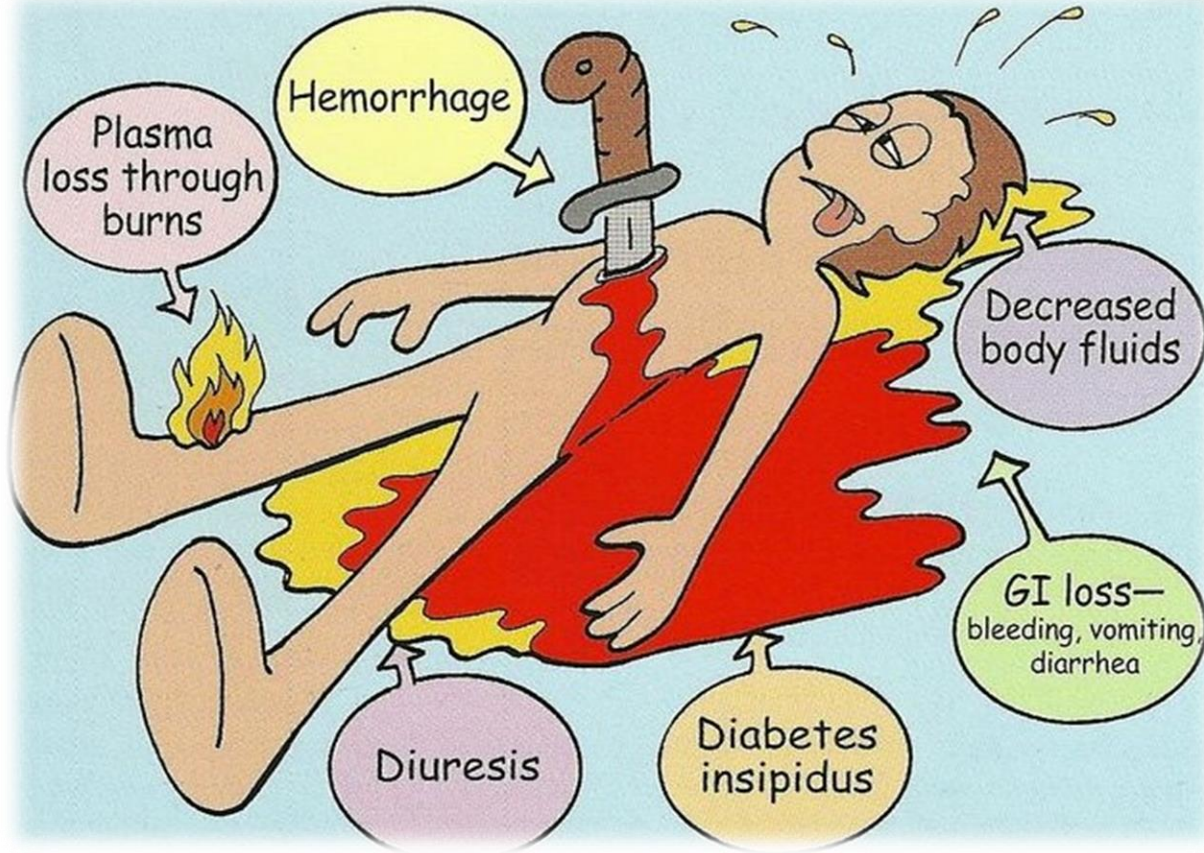
ОРЛОВ Ю.П.

ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Чита, 4 – 5 октября 2017 года




# ЭТИОЛОГИЯ ГИПОКСИИ




# Гипоксия-это типовой, защитный и потенцирующий патологический процесс

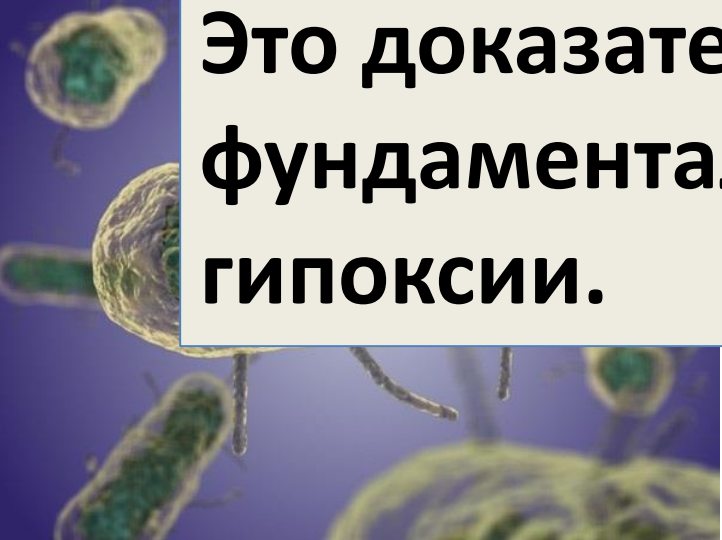
- ...как закономерная, эволюционно сформированная динамическая совокупность сложных реакций адаптации в тканях, органах и системах, направленных на компенсацию воздействия и/или последствий воздействия **какого-то** повреждающего фактора. Типовой патологический процесс характеризуется: стереотипностью, универсальностью, относительным полиэтиологизмом и аутохтонностью, эквифинальностью, а также характерной онтогенетической динамикой.



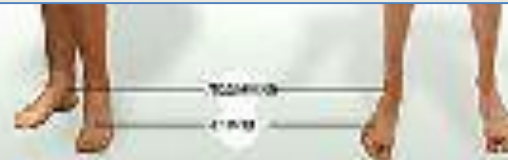
Как красиво выглядит эта кишечная палочка! Как грибы в лесу. Про всякие диареи, которые она вызывает, даже говорить не хочется.



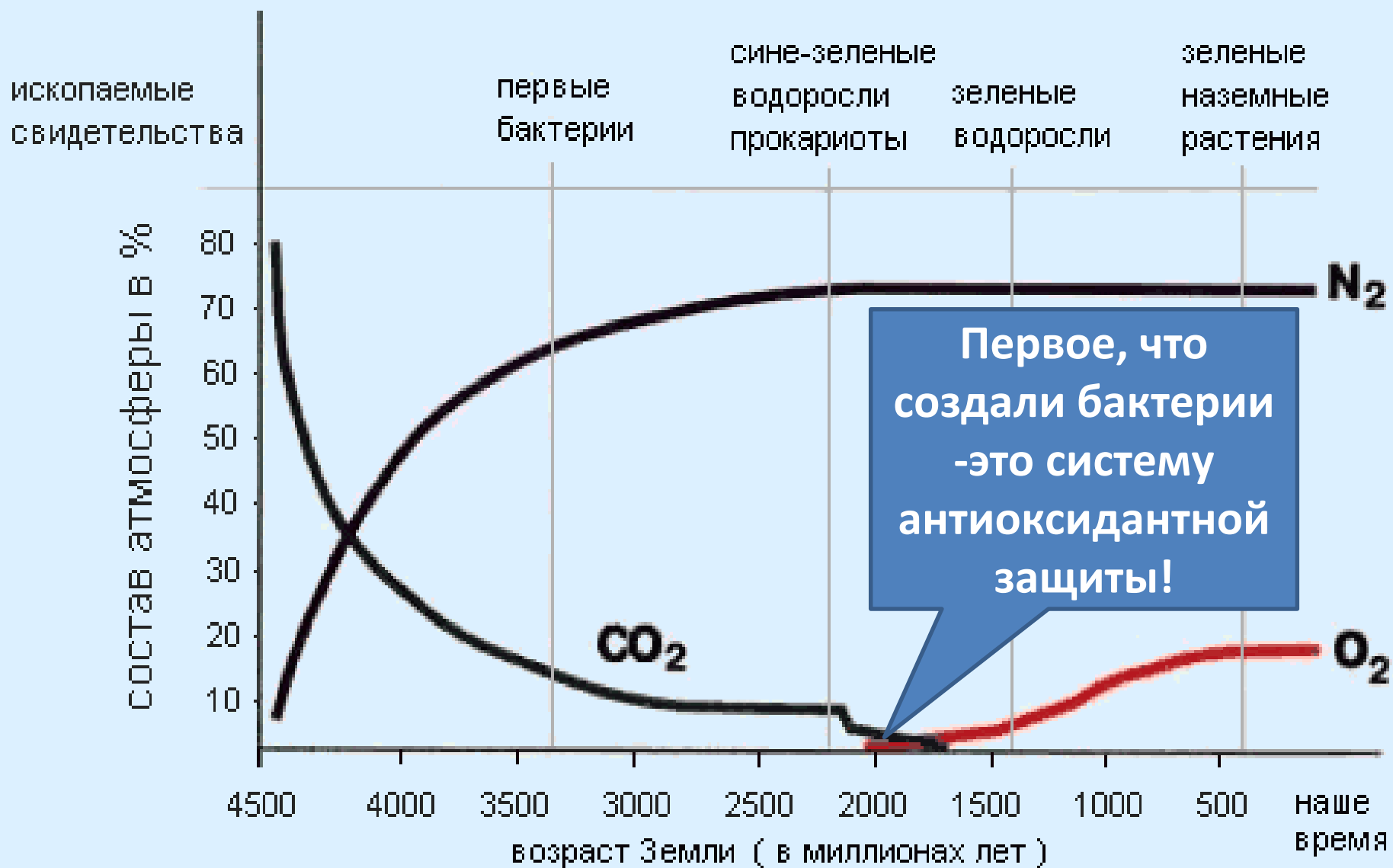
**Все умеют адаптироваться к гипоксии. Почему?**  
**Потому, что имеют одинаковый механизм тканевого дыхания.**  
**Это доказательная база фундаментальных исследований гипоксии.**

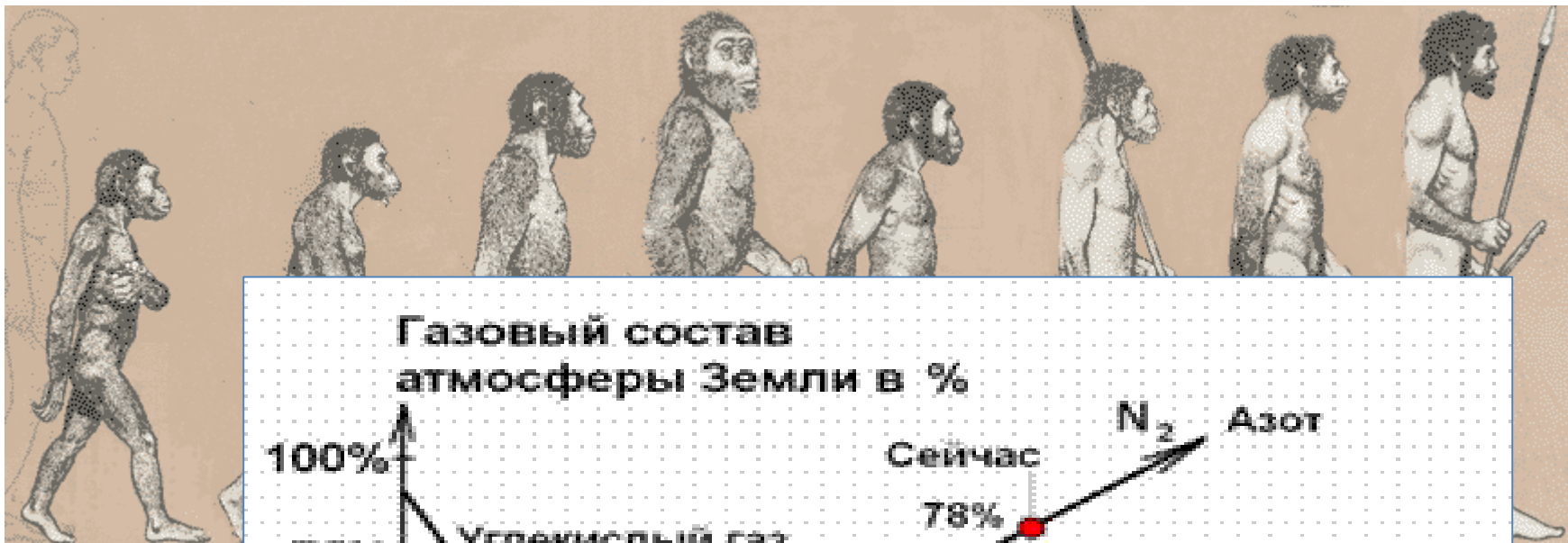


так кра  
Даже н  
прекра

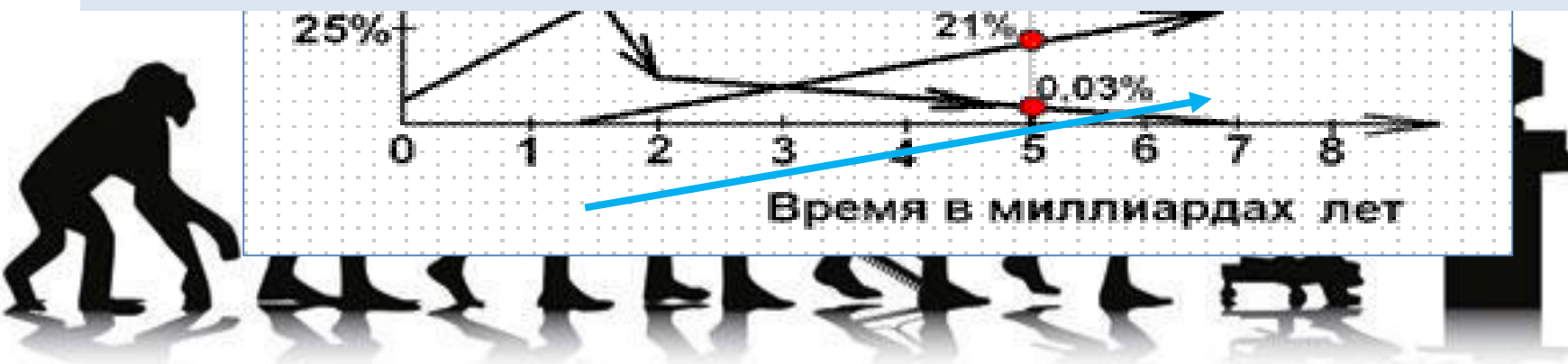


# Первые живые существа адаптировались к гипоксии





**ГИПОКСИЯ – ЭТО ПОТЕНЦИРУЮЩИЙ ФАКТОР ЭВОЛЮЦИИ, ЗАЩИЩАЮЩИЙ ОТ ГИПЕРОКСИИ**



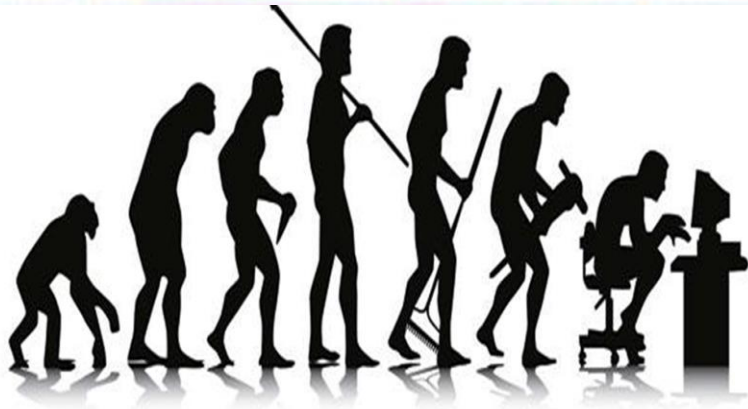
**Эволюция человека – это путь адаптации к гипоксии**

В начале XX века, после обширных исследований овечьего фетального кровообращения, сэр Джозеф Баркрофт (1872–1947) постулировал, что среда, в которой развивается человеческий зародыш, может быть сопоставима, скорее всего, с переживаемой взрослыми гипоксии на вершине горы Эверест. Он назвал эту интригующую гипотезу *«Эверест в период внутриутробного развития»* и предположил, что для того, чтобы выжить в условиях гипоксической матки, плод



Джозеф Баркрофт  
(1872-1947)

**Для развития плода нужна небольшая гипоксия, как элемент эволюционного пути адаптации человека к гипоксии, и, анемия беременных это защитный природный фактор.**



**БЕРЕМЕННОСТЬ – ЭТО ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПОВТОРЕНИЕ ЭВОЛЮЦИОННОГО ПУТИ ЧЕЛОВЕКА В АДАПТАЦИИ И К ГИПОКСИИ, И К КИСЛОРОДУ.**





ORIGINAL ARTICLE

## Arterial Blood Gases and Oxygen Content in Climbers on Mount Everest

Michael P.W. Grocott, M.B., B.S., Daniel S. Martin, M.B., Ch.B., Denny Z.H. Levett, B.M., B.Ch., Roger McMorrow, M.B., B.Ch., Jeremy Windsor, M.B., Ch.B., and Hugh E. Montgomery, M.B., B.S., M.D., for the Caudwell Xtreme Everest Research Group\*

N Engl J Med 2009; 360:140-149 | January 8, 2009 | DOI: 10.1056/NEJMoa0801581

В этой статье речь идет о том, что в 2007 году четверо альпинистов, спускаясь с вершины Эвереста (8848 метров), сделали анализ газов артериальной крови друг у друга на высоте 8400 метров над уровнем моря. Их среднее артериальное парциальное давление кислорода было 3,28 кПа (или 24,6 мм рт. ст.) при артериальной сатурации кислорода 54%, в то время как они дышали без дополнительного кислорода. В этой группе один человек имел показатель напряжения кислорода в 2,55 кПа (или 19,1 мм рт. ст.), и это был самый низкий уровень  $P_{aO_2}$ , когда-либо зарегистрированный у взрослого человека.

# Анемия при беременности –это адаптация



Беременность сопровождается несколькими механизмами адаптации - увеличением объема крови, сердечного выброса и снижением периферического сосудистого сопротивления. Неспособность выполнить эти изменения при беременности приводит к риску серьезных осложнений, таких как преэклампсия (SPE) или тяжелой внутриутробной задержки роста плода

[Display Settings:](#) Abstract

[Send to:](#)

[Placenta](#). 2013 Apr;34(4):291-8. doi: 10.1016/j.placenta.2013.01.004. Epub 2013 Feb 9.

## **Heme oxygenase-1 in placental development and pathology.**

Levytska K, Kingdom J, Baczyk D, Drewlo S.

Program in Development and Fetal Health, Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Canada; Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Canada.

### **Abstract**

Pregnancy is accompanied by several adaptations in the mother, such as increased blood volume, higher cardiac output and reduced peripheral vascular resistance. Inability to accomplish these changes places both her and her pregnancy at risk of major placental complications such as severe pre-eclampsia (sPE) or severe intra-uterine growth restriction (sIUGR). sPE is characterized by wide-spread maternal vascular dysfunction expressed as increased systemic vascular resistance; this state is accompanied by elevated levels of anti-angiogenic factors and lower production of vasodilatory gases. One of the key molecules implicated in sPE pathogenesis is heme oxygenase-1 (HO-1), a rate-limiting enzyme that breaks down heme into carbon monoxide (CO), biliverdin and free iron. CO and bilirubin (a downstream product of biliverdin processing) account for the angiogenic, vasodilatory and anti-oxidant properties of HO-1. These collective actions of the heme breakdown metabolites generated by HO-1 offer protection against cytotoxicity, inflammation, hypoxia and other forms of cellular stress that are central to the pathogenesis of sPE. Placental HO-1 expression and exhaled CO levels are both lower in women with sPE, consistent with a pathogenic role of HO-1. In vitro experiments demonstrate that induction of HO-1 downregulates secretion of the anti-angiogenic factor soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1) and increases CO production. Advancing

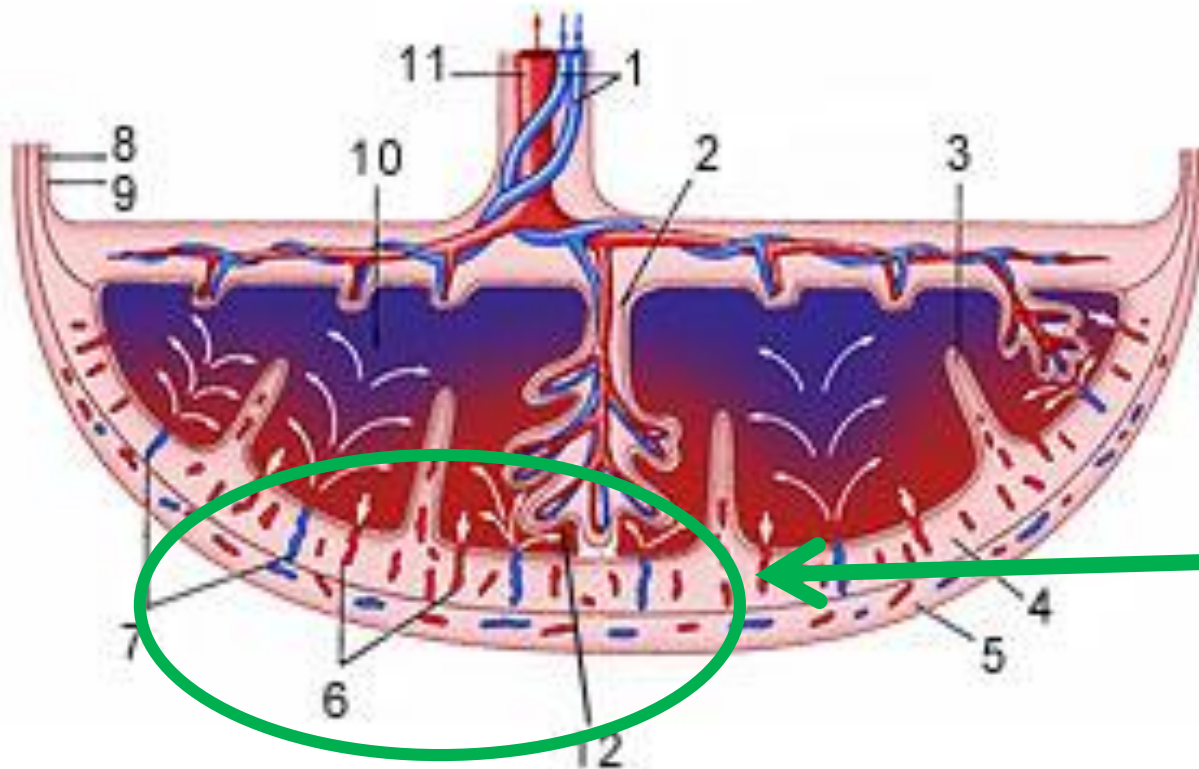
# Для чего нужна анемия беременной?

Разжижение крови

Снижение вязкости

Уменьшение сопротивления для эритроцитов

Увеличение скорости доставки кислорода



**Улучшение  
реологии**

**Слабое звено**

- децидуальный слой
- миометрий
- вены
- спиральные артерии

## **Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function**

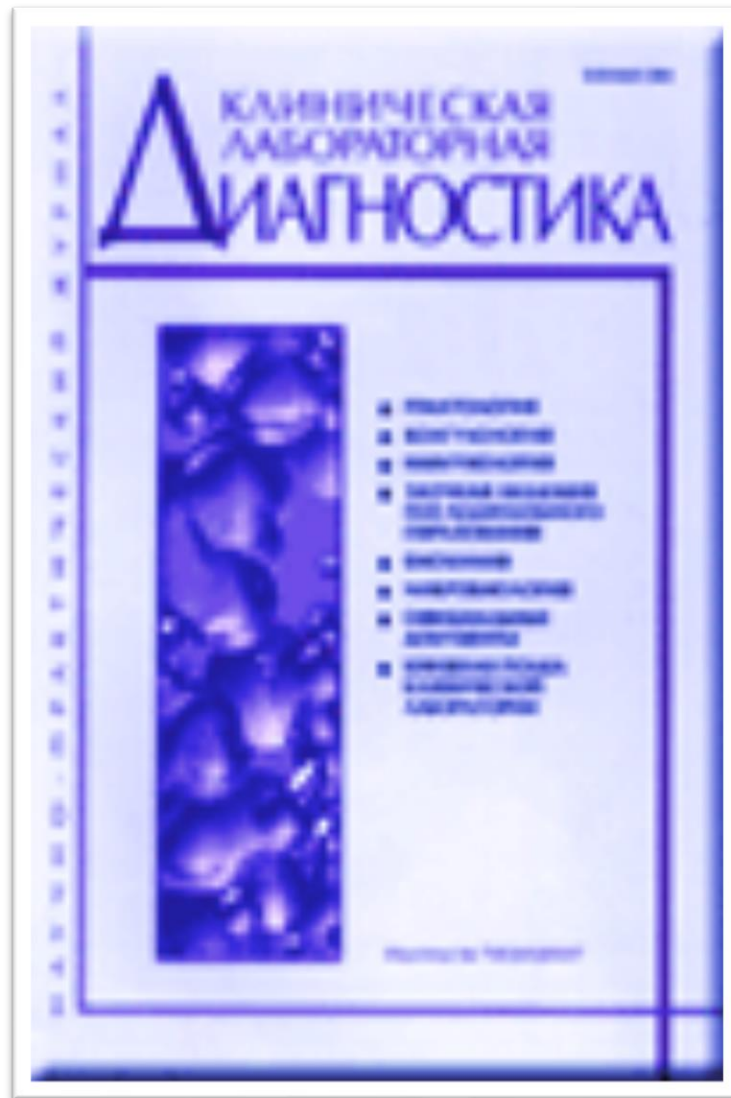
[Graham J Burton](#)

Низкий уровень кислорода также может оказать благотворное влияние на развитие раннего плацентарного кровообращения. Таким образом, ангиогенез продвигается под низким кислородом посредством транскрипционной и пост-транскрипционной регуляции факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста, плацентарный фактор роста и других. Увеличение пролиферации цитотрофобласта также было связано с гипоксией как в естественных условиях, и в эксперименте.

[Leese HJ. Quiet please, do not disturb; a hypothesis of embryo metabolism and viability. BioEssays. 2002;24:845–849.](#)

Матюшевич В.Б., Шамратова В.Г. Динамика параметров объема клеток крови при беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2008; 1: 45-47.

- В пользу «физиологичности» анемии свидетельствуют результаты исследования, где было выявлено уменьшение в динамике беременности среднего объема эритроцитов, крайне важное для микроциркуляции. Это позволяет эритроцитам быстрее и эффективней отдавать кислород даже при низких показателях гемоглобина, что трактуется авторами как компенсаторный элемент обеспечения «физиологичности» анемии беременных.



# Статистика против мифов

- Исследование более 150 тысяч беременных женщин показало, что наибольший средний вес новорожденного отмечался у тех женщин, которые имели показатели концентрации гемоглобина от 85 до 95 г/л. Более того — если уровень гемоглобина не опускался ниже 105 г/л, то возрастала большая вероятность недостаточного веса при рождении, а также преждевременных родов и преэклампсии.

Steer P, Alam MA, Wadsworth J, Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ* 1995; 310:489-491.

## Mild anemia during pregnancy upregulates placental vascularity development.

Stangret A<sup>1</sup>, Skoda M<sup>2</sup>, Wnuk A<sup>3</sup>, Pyzlak M<sup>2</sup>, Szukiewicz D<sup>2</sup>.

### Author information

- 1 Chair and Department of General and Experimental Pathology v  
Warsaw, Poland. Electronic address: a.stangret@op.pl.
- 2 Chair and Department of General and Experimental Pathology v  
Warsaw, Poland.
- 3 Chair and Department of Obstetrics, Gynecology, and Oncology

Легкая анемия во время беременности регулирует развитие плацентарного кровоснабжения.

Связь между материнским гематологическим статусом и беременностью показаны во многих независимых исследованиях. Интересно, что некоторые исследования показали, что легкая анемия была связана с оптимальным развитием плода и не влияющей на беременность. Гемодилюция, физиологическая анемия и относительное снижение концентрации гемоглобина являются изменениями, наблюдаемыми во время беременности. Предполагается, что гемодилюция способствует плацентарной перфузии, потому что вязкость крови уменьшается. Впоследствии это может привести к снижению концентрации гемоглобина. Поэтому мы поставили гипотезу о том, что пониженная концентрация гемоглобина во время беременности может активировать васкулярный фактор экспрессии роста рецепторов. Следовательно, усиление фетоплацентарного ангиогенеза обеспечивает дальнейшее расширение сосудистой сети, лучшей плацентарной перфузии и, следовательно, не усугубляет состояние ни плода, ни матери.

Тканевая гипоксия – это универсальное явление среди людей, и часто является результатом артериальной гипоксемии. В сочетании с инициирующим фактором и наличием каких-либо сочетанных состояний, гипоксия вызывают многочисленные адаптационные и дезадаптационные системные реакции, которые остаются малоизученными. Определение границ толерантности к гипоксии имеет прямое отношение к врачам, потому что многие мероприятия, которые направлены на восстановление или поддержание клеточной оксигенации, оказываются неэффективными или даже вредными.

**Например, высокий FiO<sub>2</sub> может оказывать токсическое действие при заболеваниях легких.**

Martin C.B. Normal fetal physiology and behavior, and adaptive responses with hypoxemia. *Semin Perinatol.* 2008;32:239–242.

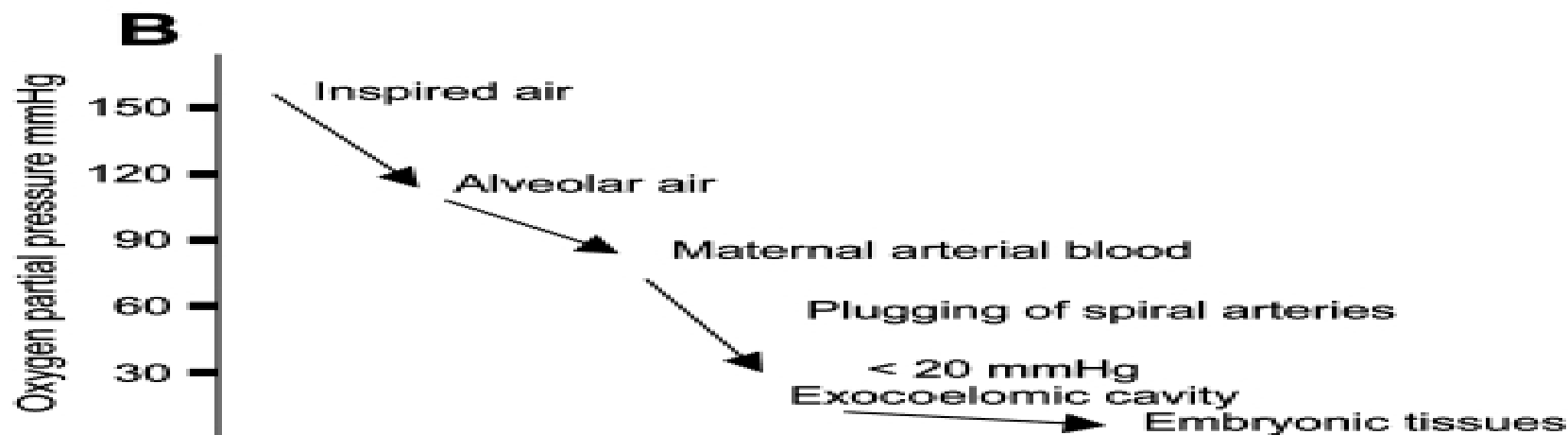
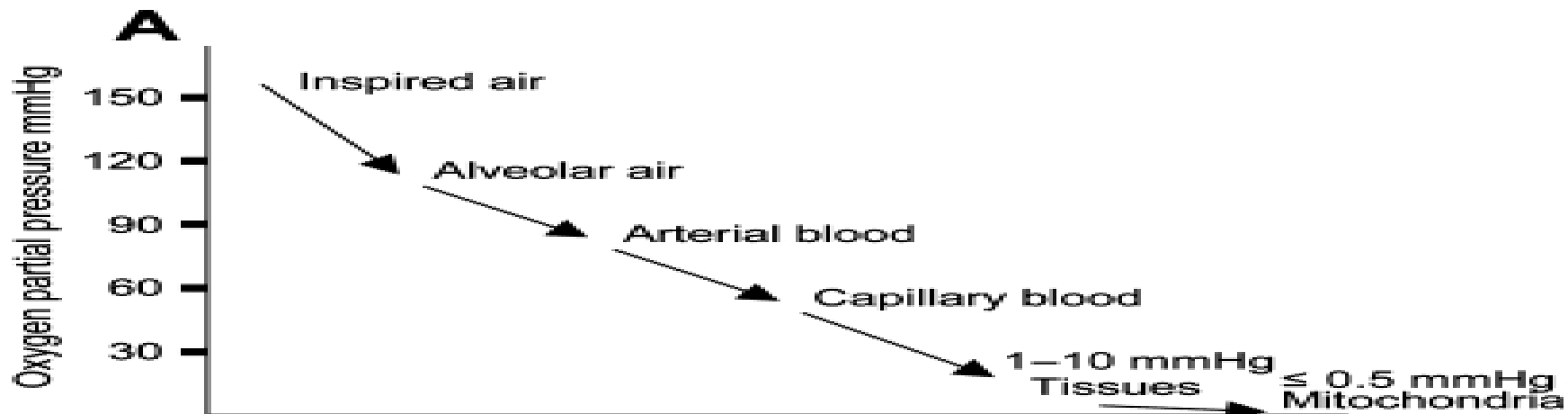
**Повышение концентрации гемоглобина, чтобы увеличить доставку кислорода, может не обеспечить клиническое преимущество.**

Schneider H. Oxygenation of the placental-fetal unit in humans. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2011;178:51–58.

**А целенаправленное повышение системного уровня кислорода может быть вредно и опасно.**

Murphy P.J. The fetal circulation. *Cont. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain.* 2005;5:107–112.





Диаграмма, показывающая доставку кислорода в клетки (а) взрослого организма, и (б) зародыша в первом триместре беременности, чтобы избежать чрезмерного окислительного стресса. Тромбирование спиральных артерий может служить для поддержания низкой концентрации кислорода в эмбрионе во время критической фазы органогенеза.

Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. Hum Reprod Update. 2006;12:747–755.

# Природа придумала анемию!!!

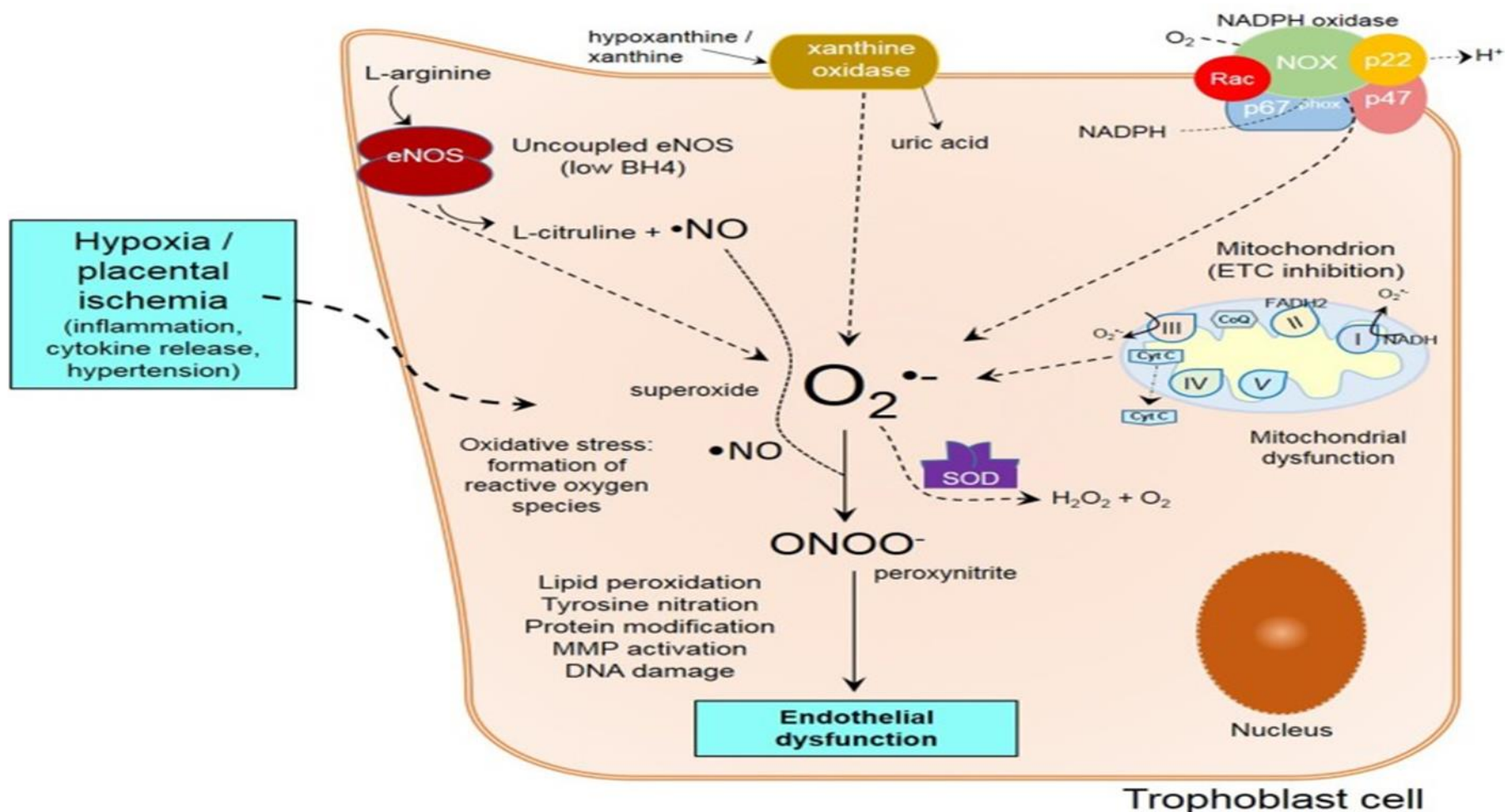


**Умеренная гипоксия  
как потенцирующий  
фактор!**

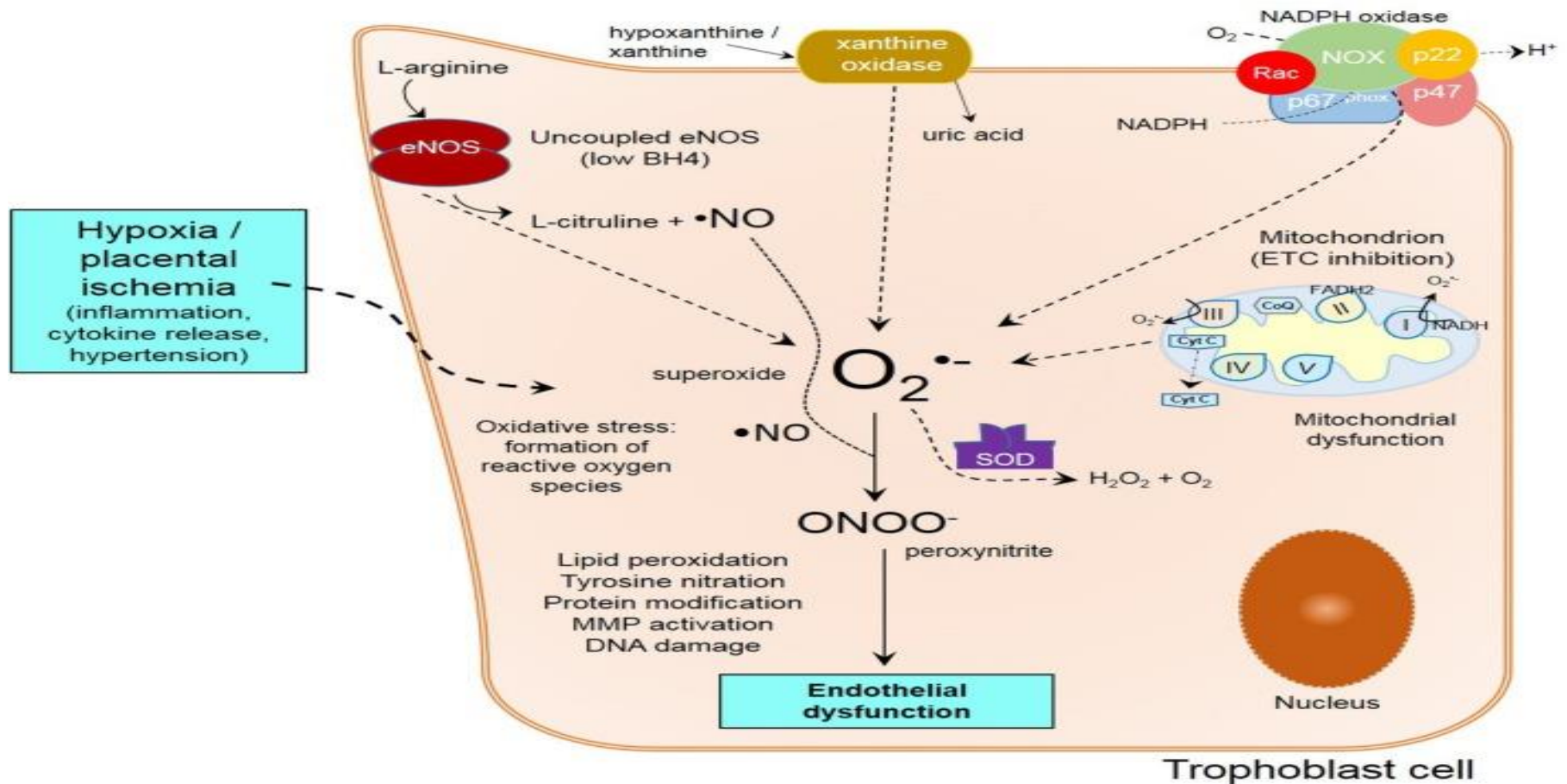
## Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress

Lisette C. Sánchez-Aranguren,<sup>1,2</sup> Carlos E. Prada,<sup>1,3,4</sup> Carlos E. Riaño-Medina,<sup>1,5</sup> and Marcos Lopez<sup>1,2,\*</sup>

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ►



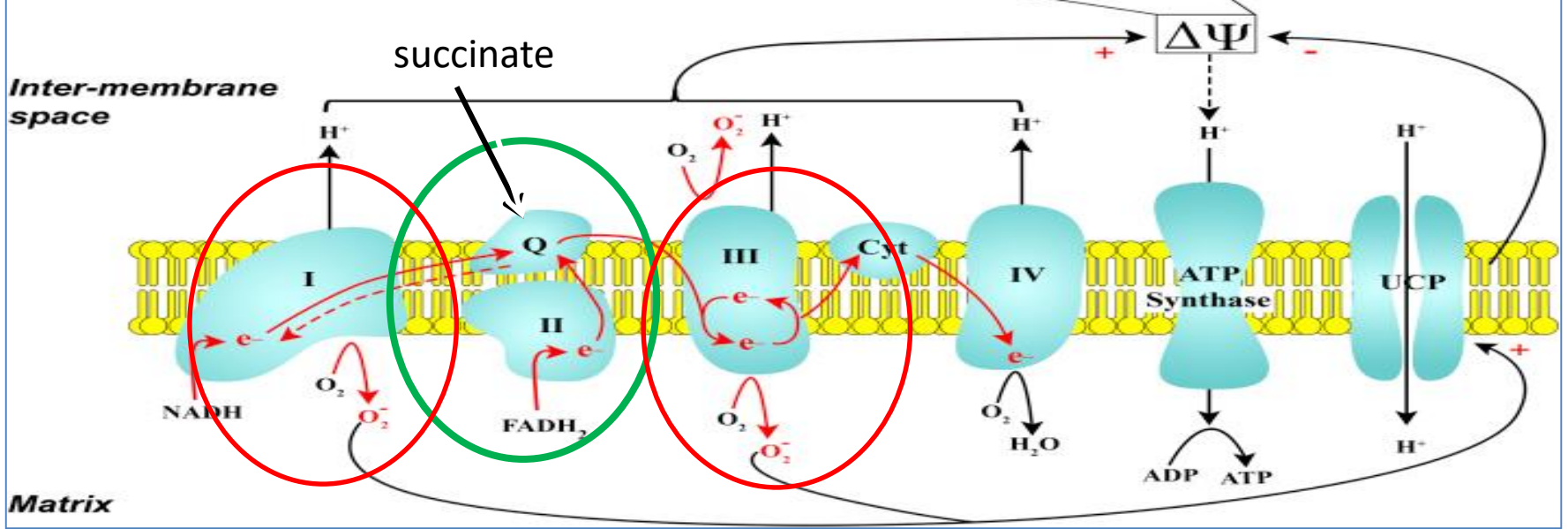
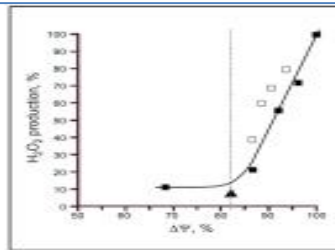
# Механизмы эндотелиальной дисфункции при преэклампсии.



Слабая инвазия трофобласта вызывает нарушение ремоделирования спиральных артерий после **плацентарной ГИПОКСИИ, ишемии/реперфузии**, и воспаления. Внутри трофобласта происходит окислительный стресс из-за несбалансированного синтеза свободных радикалов, которые формируются из различных источников. В конечном счете, воссоединение всех этих событий приводит к образованию пероксинитрита, перекисного окисления липидов, модификации белков и повреждения ДНК, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции.

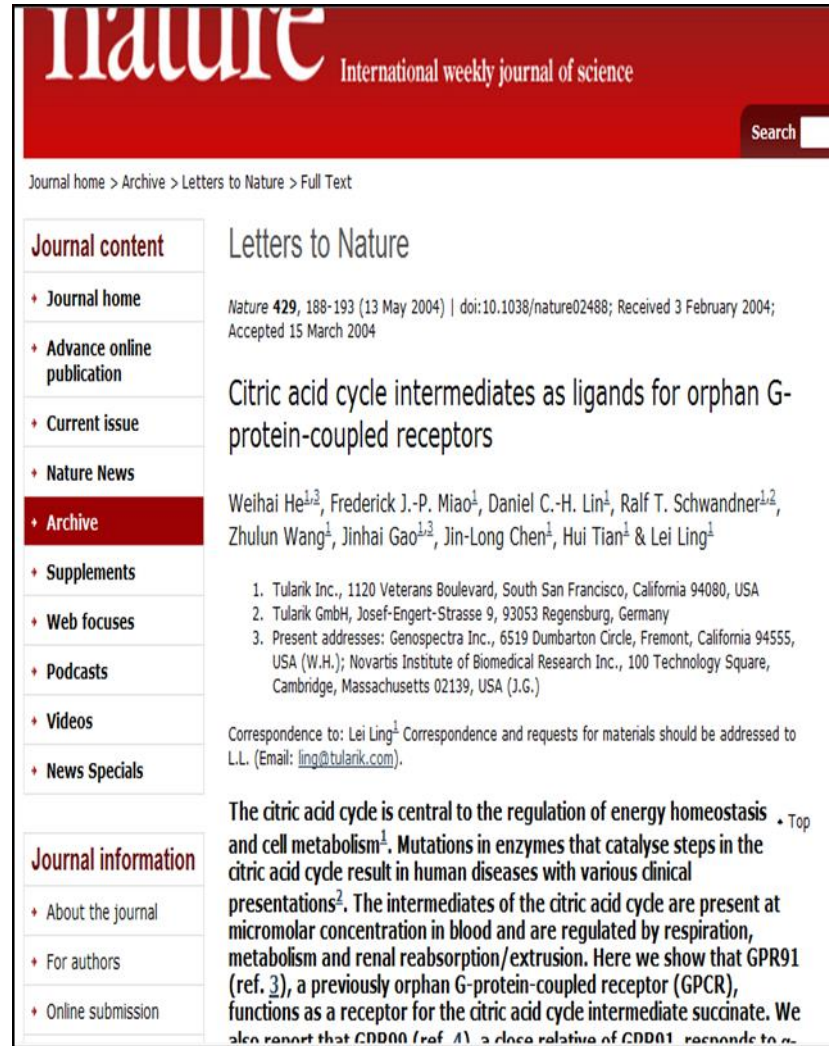
# Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept <sup>☆</sup>

D. Neil Granger<sup>a,□</sup> and Peter R. Kvietys<sup>b</sup>



# Сегодня доказано, что

- ... причиной снижения синтеза энергии при гипоксии являются изменения активности митохондриальных ферментов на субстратном участке дыхательной цепи, где ведущую роль играет HIF-1 (гипоксия индуцированный фактор), синтез которого начинается по сигналу от сукцинат-зависимого рецептора GPR91.

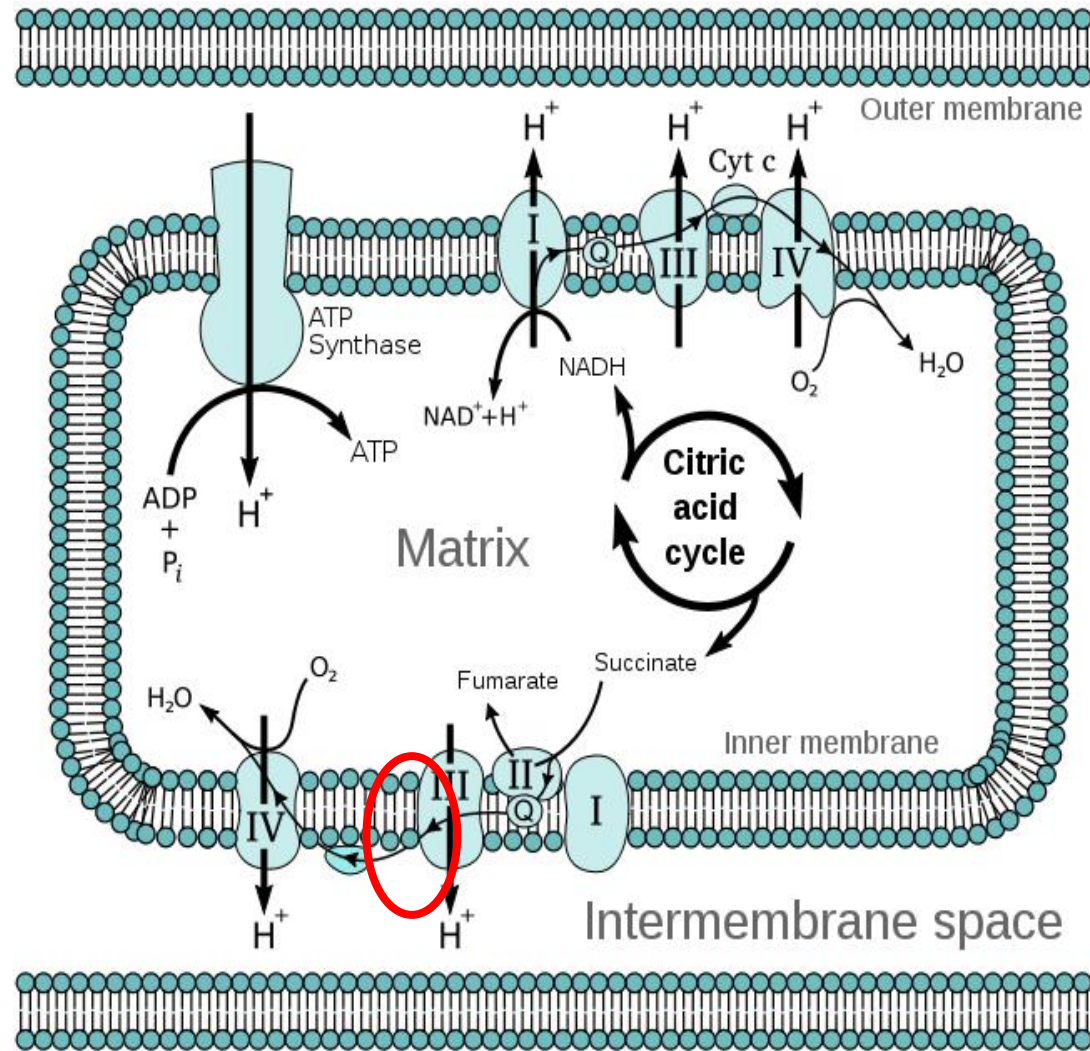


The screenshot shows the Nature journal website interface. At the top, the 'nature' logo is displayed in white on a red background, with the tagline 'International weekly journal of science'. A search bar is located in the top right corner. Below the header, the breadcrumb trail reads 'Journal home > Archive > Letters to Nature > Full Text'. The main content area is titled 'Letters to Nature' and features the article 'Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors' by Weihai He<sup>1,2</sup>, Frederick J.-P. Miao<sup>1</sup>, Daniel C.-H. Lin<sup>1</sup>, Ralf T. Schwandner<sup>1,2</sup>, Zhulun Wang<sup>1</sup>, Jinhai Gao<sup>1,2</sup>, Jin-Long Chen<sup>1</sup>, Hui Tian<sup>1</sup> & Lei Ling<sup>1</sup>. The article is dated May 2004. A sidebar on the left contains navigation links for 'Journal content', 'Journal home', 'Advance online publication', 'Current issue', 'Nature News', 'Archive', 'Supplements', 'Web focuses', 'Podcasts', 'Videos', and 'News Specials'. Below the article title, there are three numbered addresses for correspondence. The 'Journal information' section on the left includes links for 'About the journal', 'For authors', and 'Online submission'. A small text block at the bottom of the article preview states: 'The citric acid cycle is central to the regulation of energy homeostasis and cell metabolism<sup>1</sup>. Mutations in enzymes that catalyse steps in the citric acid cycle result in human diseases with various clinical presentations<sup>2</sup>. The intermediates of the citric acid cycle are present at micromolar concentration in blood and are regulated by respiration, metabolism and renal reabsorption/extrusion. Here we show that GPR91 (ref. 3), a previously orphan G-protein-coupled receptor (GPCR), functions as a receptor for the citric acid cycle intermediate succinate. We also report that GPR91 (ref. 4), a close relative of GPR91, responds to...

*He W., Miao F.J., Lin D.C. et al.  
Nature 2004; 429: 188-193*

- Л.Д. Лукьянова «... КЛЮЧЕВЫМ МОМЕНТОМ В РАЗВИТИИ ГИПОКСИИ является **нарушение субстратного звена в дыхательной цепи митохондрий, а именно дефицит сукцината**»

Почему?



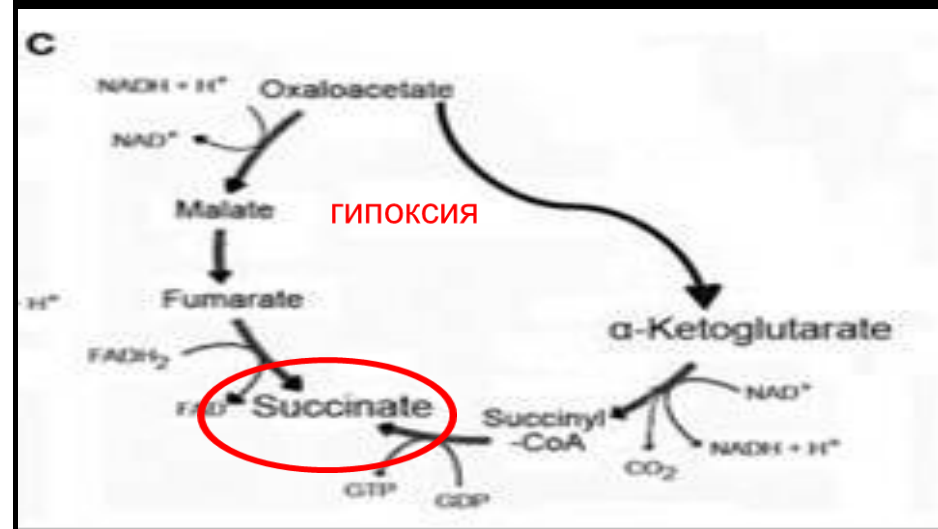
Лукьянова Л.Д. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 2011;1:3-19.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ СРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ  
К ГИПОКСИИ СВЯЗАНЫ С ФАКТОМ:

- Что, при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме как от молекулы янтарной кислоты, потому что при ее окислении водород поступает на значительное более близкий к кислороду участок дыхательной цепи.

Это чисто экономический эффект – организм при гипоксии экономит энергию!!!





Феномен активного окисления сукцината получил название «монопилизация дыхательной цепи», биологическое значение которого заключается в быстром ресинтезе АТФ клетками и повышении их антиоксидантной защиты.

Б. Кребс, 1961

*Biochem. J.* (1961) **79**, 537

## The Effect of Succinate and Amytal on the Reduction of Acetoacetate in Animal Tissues

By H. A. KREBS, L. V. EGGLESTON AND A. D'ALESSANDRO  
*Medical Research Council Unit for Research in Cell Metabolism, Department of Biochemistry,  
University of Oxford*



КИСЛОРОД НЕ ДРУГ И НЕ ВРАГ – ЭТО ЛЕКАРСТВО

## Обоюдоострый меч

И из уст Его выходил острый с обеих сторон меч. Апок. 1, 16.

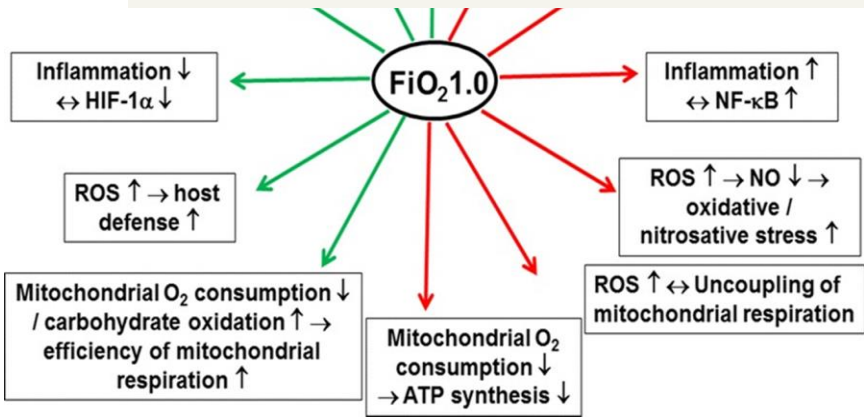
Ибо слово Божие чудодейственно и острее всякого меча обоюдоострого. Матф. 4, 12.

Мед источают уста чужой жены и мягче ея речь ее; но последствия от нее горьки, как полынь ...

$\mu$ -vas  
peri-capil

NO ↓

# O<sub>2</sub>



# основные направления терапии гипоксии

## Этиотропная терапия

- При экзогенной гипоксии – нормализация  $PO_2$  во вдыхаемом воздухе, при гипокапнии - добавление  $CO_2$ , при измененном барометрическом давлении – нормализация его; При эндогенных гипоксиях – лечение болезни или патологического процесса, ставшего причиной развития гипоксии, а также нормобарическая или гипербарическая оксигенотерапия

## Патогенетическая терапия

- **Тканевая гипоксия – это следствие нарушения использования клеткой кислорода, а не результат неадекватной доставки, так как существует**
- **связь между летальностью и митохондриальной дисфункцией**
- **и снижением синтеза АТФ.**
- снижение уровня функционирования органов и систем (для соответствия потребности и доставки)

## Симптоматическая терапия

- устранение тягостных субъективных ощущений (анальгетики, анестетики, транквилизаторы и др.)

Кислородные добавки для матери во время планового кесарева сечения (КС) под местной анестезией увеличивает поступление кислорода для плода, но вызывает одновременное увеличение перекисного окисления липидов и побочных продуктов, как у матери так и у плода.

Khaw K.S., Wang C.C., Kee W.D.N., Pang C.P., Rogers M.S. Effects of high inspired oxygen fraction during elective Caesarean section under spinal anaesthesia on maternal and fetal oxygenation and lipid peroxidation. *Brit J. Anaesth.* 2002;88:18–23.

**Неотложное КС** - это другой сценарий, где назначение кислорода необходимо, чтобы смягчить материнский мозг в период деоксигенации и гипоксии плода.

Khaw K.S., Wang C.C., Kee W.D.N., Tam W.H., Ng F.F., Critchley L.A.H., Rogers M.S. Supplementary oxygen for emergency Caesarean section under regional anaesthesia. *Brit J. Anaesth.* 2009;102:90–96.

Однако, Торп и соавт. отмечена повышенная частота ацидоза у плода, когда мать лечилась дополнительным кислородом в течение длительного периода времени. Thorp J.A., Trobough T., Evans R., Hedrick J., Yeats J.D. The effect of maternal oxygen administration during the second stage of labor on umbilical cord gas values: a randomized controlled prospective trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995;172:465–474.

## Supplemental oxygen for caesarean section during regional anaesthesia.

Chatmongkolchart S<sup>1</sup>, Prathep S.

⊕ Author information

### Abstract

**BACKGROUND:** Supplementary oxygen is routinely administered to low-risk pregnant women during an elective caesarean section under regional anaesthesia; however, maternal and foetal outcomes have not been well established. This is an update of a review first published in 2013.

**OBJECTIVES:** The primary objective was to determine whether supplementary oxygen given to low-risk term pregnant women undergoing elective caesarean section under regional anaesthesia can prevent maternal and neonatal desaturation. The secondary objective was to compare the mean values of maternal and neonatal blood gas levels between mothers who received supplementary oxygen and those who did not (control group).

**SEARCH METHODS:** We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2014, issue 11), MEDLINE (1948 to November 2014) and EMBASE (1980 to November 2014). The original search was first performed in February 2012. We reran the search in CENTRAL, MEDLINE, EMBASE in February 2016. One potential new study of interest was added to the list of 'Studies awaiting Classification' and will be incorporated into the formal review findings during the next review update.

Overall, we found no convincing evidence that giving supplementary oxygen to healthy term pregnant women during elective caesarean section under regional anaesthesia is either beneficial or harmful for either the mother or the foetus' short-term clinical outcome as assessed by Apgar scores.

В целом, мы не нашли никаких убедительных доказательств того, что предоставление дополнительного кислорода к здоровым беременным женщинам во время планового кесарево сечения под регионарной анестезией либо полезным или вредным для матери или плода.

Дополнительный кислород для кесарева сечения при регионарной анестезии.

## Oxygen for intrauterine resuscitation: of unproved benefit and potentially harmful.

Hamel MS<sup>1</sup>, Anderson BL<sup>2</sup>, Rouse DJ<sup>2</sup>.

### ⊕ Author information

#### Abstract

Maternal oxygen is often given to laboring women to improve fetal metabolic status or in an attempt to alleviate nonreassuring fetal heart rate patterns. However, the only 2 randomized trials investigating the use of maternal oxygen supplementation in laboring women do not support that such supplementation is likely to be of benefit to the fetus. And by increasing free radical activity, maternal oxygen supplementation may even be harmful. Based on a review of the available literature, we conclude that until it is studied properly in a randomized clinical trial, maternal oxygen supplementation in labor should be reserved for maternal hypoxia, and should not be considered an indicated intervention for nonreassuring fetal status.

Copyright © 2014 Mosby, Inc. All rights reserved.

Матери кислород часто дается чтобы улучшить метаболический статус плода или в попытке уменьшить частоту сердечных сокращений плода после потуг. Однако, только 2 рандомизированных клинических исследования, изучавших применение добавки кислорода рожаящей женщине поддерживают, что такие добавки, скорее всего, могут быть полезными для плода. Но учитывая увеличение активности свободных радикалов, дополнительный кислород может быть даже вредным. На основе обзора литературы, можно заключить, что пока добавки кислорода не будут должным образом изучены в рандомизированном клиническом испытании, матери в родах должны быть защищены от гипоксии, но это не должно рассматриваться как рутинный элемент для улучшения состояния плода после потуг.

Два десятилетия назад Saugstad O.D и соавторы предположили, что использование воздуха в помещении будет пригодно для реанимации новорожденных и уменьшит ущерб, причиненный в реоксигенацией с использованием 100% кислорода. **Два клинических исследования показали, что использование воздуха было возможно при реанимации доношенных детей, и он восстанавливает спонтанное дыхание более быстрыми темпами и имеет тенденцию к снижению смертности.**

*Ramji S., Ahuja S., Thirupuram S., Rootwelt T., Rooth G., Saugstad O.D. Resuscitation of asphyxic newborn infants with room air or 100% oxygen. Pedia. Res. 1993;34:809–812.*

*Saugstad O.D., Rootwelt T., Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. Pediatrics. 1998;102:e1.*



В 2008 году опубликован мета-анализ, куда вошли 1082 новорожденных, реанимированных с 21% и 1051 со 100% кислородом. Неонатальная смертность была значительно снижена при 21% по сравнению с группой 100% кислорода.

Saugstad O.D., Ramji S., Soll R.F., Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2008;94:176–182.

С 2010 году международные рекомендации по реанимации новорожденных позиционируют воздух в качестве начального газа для реанимации новорожденных.

Perlman J.M., Wyllie J., Kattwinkel J., Atkins D.L., Chameides L., Goldsmith J.P., Guinsburg R., Hazinski M.F., Morley C., Richmond S., Simon W.M., Singhal N., Szyld E., Tamura M., Velaphi S. Neonatal resuscitation chapter collaborators. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation*. 2010;122(suppl 2):S516–S538.

## Intrauterine Hyperoxemia and Risk of Neonatal Morbidity.

Raghuraman N<sup>1</sup>, Temming LA, Stout MJ, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG.

### ⊕ Author information

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To test the hypothesis that intrauterine hyperoxemia is associated with an increased risk of neonatal morbidity.

**METHODS:** This was a secondary analysis of a prospective study of singleton, nonanomalous deliveries at or beyond 37 weeks of gestation at an institution with a universal umbilical cord gas policy from 2010 to 2014. The primary outcome was a composite of neonatal morbidity including neonatal death, meconium aspiration syndrome, intubation, mechanical ventilation, hypoxic-ischemic encephalopathy, and hypothermic therapy. Intrauterine hyperoxemia was defined as umbilical vein partial pressure of oxygen 90th percentile or greater of the cohort. Adjusted relative risks (RRs) were estimated for neonatal morbidity controlling for confounders. Analysis was performed for the entire cohort and stratified by the presence of acidemia defined as umbilical artery pH less than 7.1.

**RESULTS:** Of 7,789 patients with validated paired cord gases, 106 (1.4%) had the composite neonatal morbidity. There was no difference in composite neonatal morbidity in patients with and without intrauterine hyperoxemia in the entire cohort (1.5% compared with 1.3%, adjusted RR 1.5, 95% confidence interval [CI] 0.9-2.7). The rate of acidemia was not significantly different in the two groups (1.9% compared with 1.8%, adjusted RR 1.5, 95% CI 0.9-2.5). In stratified analysis, there was evidence of effect modification (P for interaction <.001) with a significant association between intrauterine hyperoxemia and neonatal morbidity in the presence of acidemia (41.2% compared with 21.4%, adjusted RR 2.3, 95% CI 1.1-3.5), but not in its absence (0.8% compared with 1.0%, adjusted RR 1.0, 95% CI 0.5-2.2).

**CONCLUSION:** Intrauterine hyperoxemia, compared with normoxemia, is associated with a small but significantly increased risk of neonatal morbidity in acidemic neonates.

Внутриматочная гипероксемия, по сравнению с нормоксемией, связано с небольшим, но статистически значимым повышенным риском заболеваемости новорожденных.

## Oxygen and oxidative stress in the perinatal period

Isabel Torres-Cuevas,<sup>a</sup> Anna Parra-Llorca,<sup>a</sup> Angel Sánchez-Illana,<sup>a</sup> Antonio Nuñez-Ramiro,<sup>a,b</sup> Julia Kuligowski,<sup>a</sup> Consuelo Cháfer-Pericás,<sup>a</sup> María Cernada,<sup>a,b</sup> Justo Escobar,<sup>c</sup> and Máximo Vento<sup>a,b,□</sup>

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ►

*In utero*  
Preeclampsia  
Hyperglycemia  
Infection  
Oxygen to the mother  
Inflammatory diseases  
Drugs



в ишемизированных тканях, гипоксантин (НХ) образуется как продукт распада метаболизма АТФ

**DIAGNOSIS**  
JPLC-MS/MS  
GC-MS/MS

*Delivery complications*  
Hypoxia – reoxygenation  
Hyperoxia  
Ischemia - transfusion  
Asphyxia



**PERINATAL  
OXIDATIVE STRESS**  
•O<sub>2</sub><sup>-</sup> •OH  
NO• ONOO<sup>-</sup>



**BIOMARKERS**  
F2-Isoprostanes, Isofurans  
Neuroprostanes; Neurofurans  
8oxodG; O-tyr; NO-tyr; 3-Cl-tyr  
GSH/GSSG

**Oxygen and oxidative stress in the perinatal period**

Isabel Torres-Cuevas,<sup>a</sup> Anna Parra-Llorca,<sup>a</sup> Angel Sánchez-Illana,<sup>a</sup> Antonio Nuñez-Ramiro,<sup>a,b</sup> Julia Kuligowski,<sup>a</sup> Consuelo Cháfer-Pericás,<sup>a</sup> María Cernada,<sup>a,b</sup> Justo Escobar,<sup>c</sup> and Máximo Vento<sup>a,b,□</sup>

Author information ► Article notes ► Copyright and License information ►

**CLINICAL ASPECTS**

**HYPOXIA –ISCHEMIA**



**RESUSCITATION  
OXYGEN + POSITIVE PRESSURE**



**HYPOTHERMIA  
ANTIOXIDANT MEDICATION**



**PATHOPHYSIOLOGY**

ATP EXHAUSTION



Purine derivatives accumulation  
Cell swelling  
Excitotoxicity

NEURONAL NECROSIS

REOXYGENATION



XD → XO  
NOX

MITOCHONDRIA  
NOS



OXIDATIVE STRESS

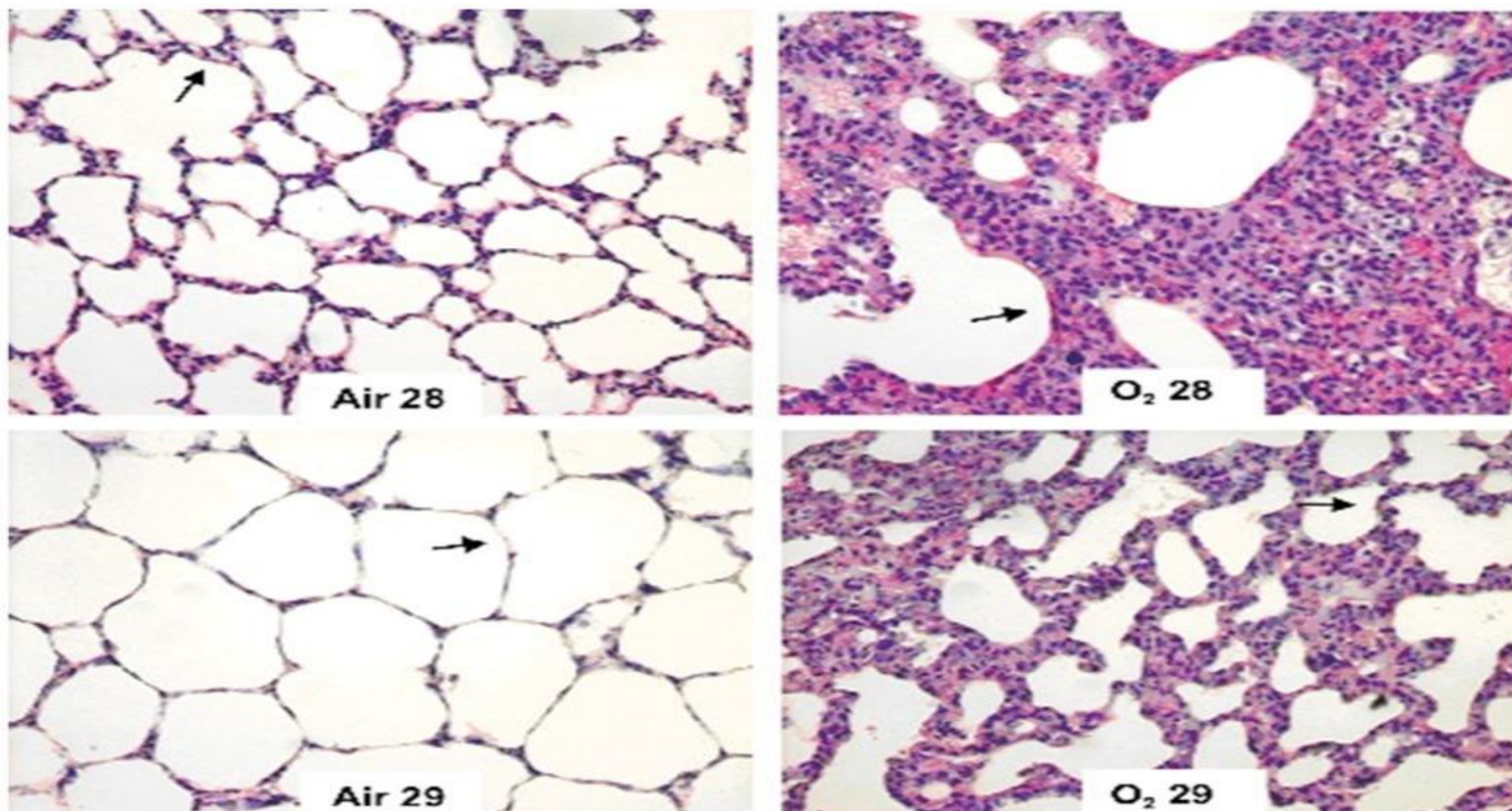


PATHWAY ACTIVATION  
Apoptosis  
Inflammation

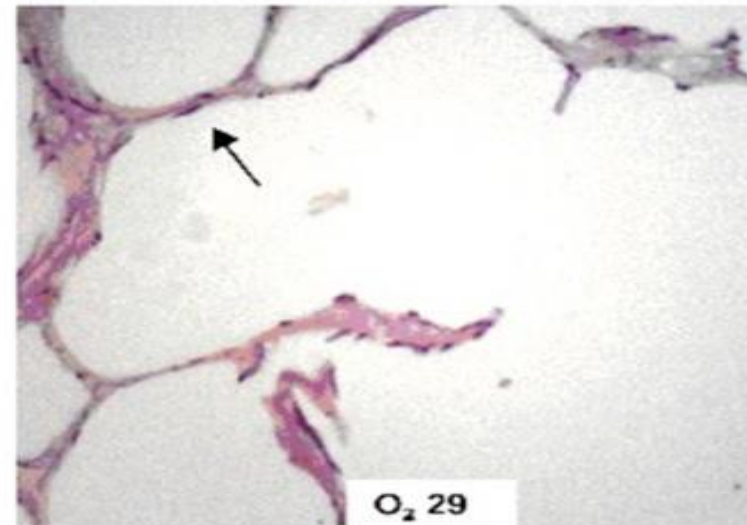
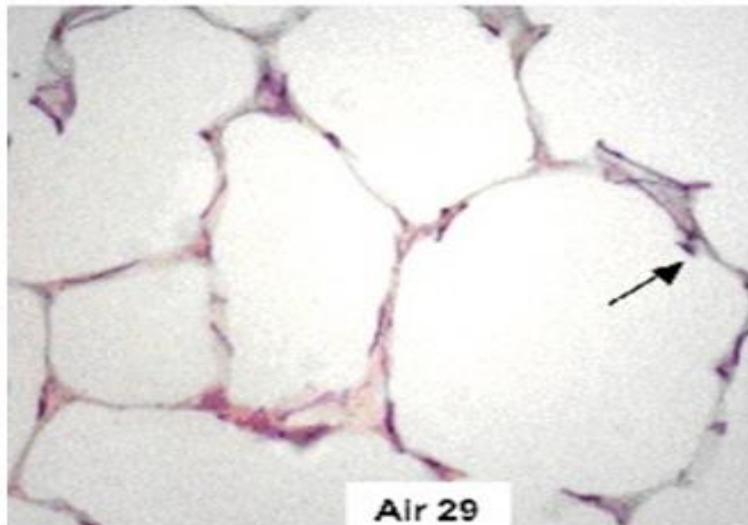
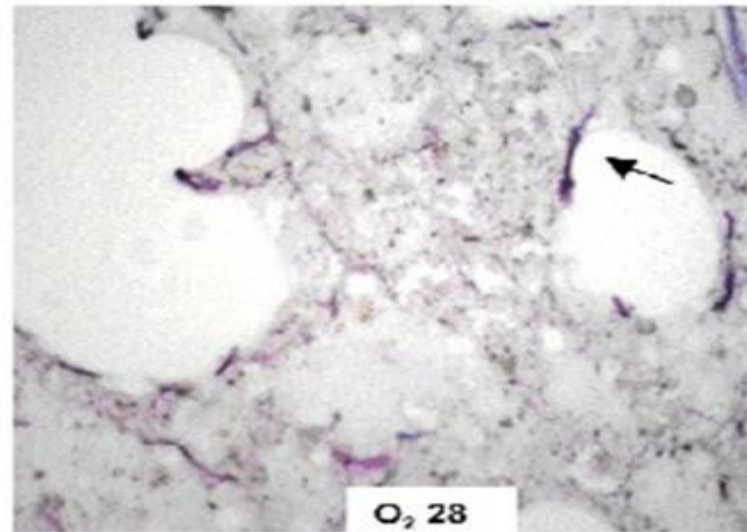
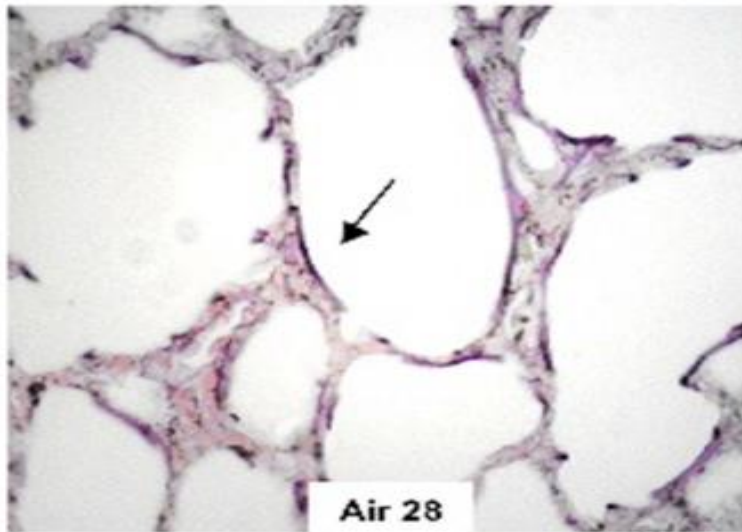
Некоторые клинические условия в матке могут привести к гипоксии или гипероксии у плода во время фетального перехода на неонатальный. Восстановление нормальной жизни с помощью реанимационных/реперфузии может произвести взрыву свободных радикалов кислорода, активации оксидаз, No-синтаз. Окислительный стресс будет вызывать про-апоптоз и провоспалительный каскад.

## A Hyperoxic Lung Injury Model in Premature Rabbits: The Influence of Different Gestational Ages and Oxygen Concentrations

Roberta Munhoz Manzano,<sup>1,\*</sup> Renata Suman Mascaretti,<sup>2</sup> Valéria Carrer,<sup>3</sup> Luciana Branco Haddad,<sup>3</sup> Aline Rabelo Fernandes,<sup>3</sup> Ana M. A. Reyes,<sup>4</sup> and Celso Moura Rebello<sup>3,5</sup>



Легкие животных, подвергшиеся воздействию кислорода - показано увеличение доли коллагеновых волокон по сравнению с воздействием воздуха.



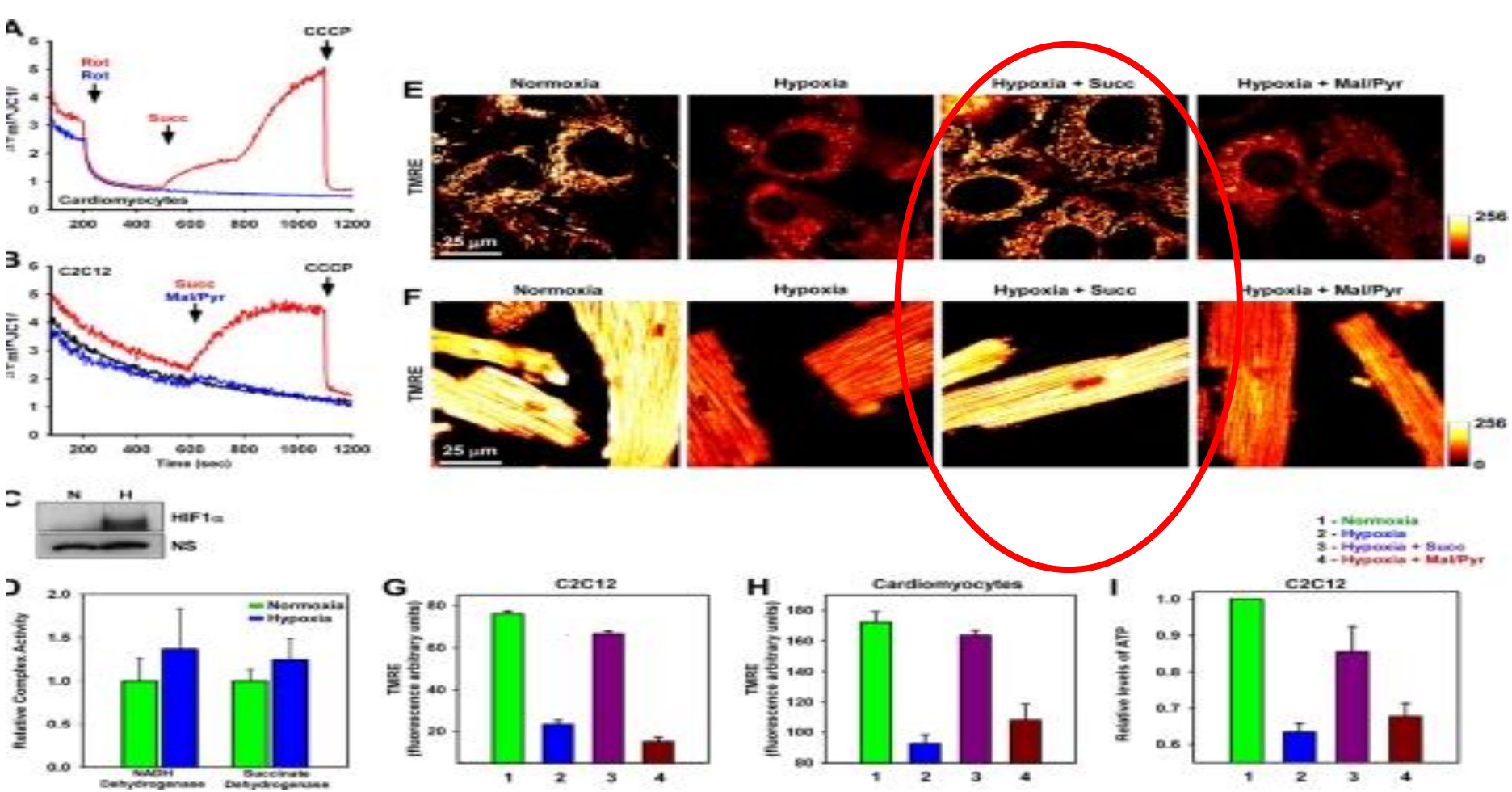
Кислород (правая панели, верхняя и нижняя) вызывал интенсивную дезорганизацию эластических волокон, по сравнению с животными в условиях атмосферного воздуха (слева панели, верхняя и нижняя).

## Mitochondrial Complex II Prevents Hypoxic but Not Calcium- and Proapoptotic Bcl-2 Protein-induced Mitochondrial Membrane Potential Loss<sup>§</sup>

Brian J. Hawkins,<sup>‡,1</sup> Mark D. Levin,<sup>§</sup> Patrick J. Doonan,<sup>‡</sup> Nataliya B. Petrenko,<sup>§</sup> Christiana W. Davis,<sup>¶</sup> Vickas V. Patel,<sup>§</sup> and Muniswamy Madesh<sup>‡,2</sup>

Mitochondrial membrane potential loss has severe bioenergetic consequences and contributes to many human diseases including myocardial infarction, stroke, cancer, and neurodegeneration. However, despite its prominence and importance in cellular energy production, the basic mechanism whereby the mitochondrial membrane potential is established remains unclear. Our studies elucidate that complex II-driven electron flow is the primary means by which the mitochondrial membrane is polarized under hypoxic conditions and that lack of the complex II substrate succinate resulted in reversible membrane potential loss that could be **restored rapidly by succinate supplementation.**

Потеря митохондриального мембранного потенциала имеет серьезные биоэнергетические последствия и способствует развитию инфаркта миокарда, инсульта, рака и нейродегенерации. Наше исследование выяснило, что управляемый поток электронов II-комплекса является **основным средством**, с помощью которого митохондриальная мембрана поляризуется в условиях гипоксии и недостаток субстрата сукцината в комплексе II выливается в реверсивные мембранные потери потенциала, которые могут быть быстро восстановлены **только путем добавок сукцината.**



Мы обнаружили, что дополнение в клетки экзогенного сукцината может восстановить  $\Delta\Psi_m$  при низкой напряженности кислорода. Стратегии поддержания II комплекса для сохранности функции митохондрий при гипоксии **являются перспективным средством для лечения ишемии-ассоциированной органной дисфункции.**

Mitochondrial Complex II Prevents Hypoxic but Not Calcium- and Proapoptotic Bcl-2 Protein-induced Mitochondrial Membrane Potential Loss. J Biol Chem. 2010 Aug 20; 285(34): 26494–26505.





Home

Author Center

Peer Review

Instruction

Journal Browse

GO Adva

CJCP » 2016, Vol. 18 » Issue (1): 85-93 DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.01.017

EXPERIMENTAL RESEARCH

Current Issue| Next Issue| Archive| Adv Search

◀◀ Previous Articles

## Protective effect of succinic acid on cerebellar Purkinje cells of neonatal rats with convulsion

ZHANG Jing<sup>1</sup>, CHEN Jing<sup>1</sup>, TAN Xiao-Li<sup>1</sup>, REN Ying-Ge<sup>1</sup>, DU Yong-Ping<sup>1</sup>, ZHANG Yue-Ping<sup>2</sup>

120 здоровых новорожденных крыс в возрасте 7 дней были случайным образом разделены на группы: контроль, модель судорог, низкие дозы фенобарбитала (30 мг/кг), высокие дозы фенобарбитала (120 мг/кг), низкие дозы янтарной кислоты (30 мг/кг) и высокие дозы янтарной кислоты (120 мг/кг).

### ЗАДАЧА:

исследовать защитный эффект янтарной кислоты (SA) на клетках Пуркинье мозжечка (ПК) у неонатальных крыс с судорогами.

groups had a significantly decreased AP frequency of PCs ( $P<0.05$ ). The developmental rats in the low- and high-dose SA groups had a significantly higher AP threshold than those in the convulsion model group ( $P<0.05$ ).

### CONCLUSIONS:

The high excitability of PCs and the abnormal PF-PC synaptic plasticity caused by convulsion in neonatal rats may last to the developmental period, which can be aggravated by PB, while SA can reduce the excitability of PCs in neonatal rats with convulsion and repair the short- and long-term abnormalities of LTD of PCs caused by convulsion.

Высокая возбудимость ПК и аномальная синаптическая пластичность, вызванные судорогами у новорожденных крыс, может усугубляться РВ, в то время как SA, может уменьшить возбудимость ПК у новорожденных крыс.

## **ВЫВОДЫ:**

1. Гипоксия – это постоянный «спутник» беременности.
2. Гипоксия – это адаптационный процесс, требующий, не столько коррекции, сколько контроля.
3. Гипоксия – энергозависимый процесс, требующий восполнения энергетического субстрата в течение всего периода ее течения.