



К вопросу о метаболизме липидов и валидности индексов липидного обмена при оценке и профилактике негативных последствий нормобарической гипоксии

Павлова О.Н.¹, Канаева Е.С.², Широлапов И.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный аграрный университет», (Учебная ул., 2, п.г.т. Усть-Кинельский, г. Кинель, 446442, Россия)

Для цитирования: Павлова О.Н., Канаева Е.С., Широлапов И.В. К вопросу о метаболизме липидов и валидности индексов липидного обмена при оценке и профилактике негативных последствий нормобарической гипоксии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 270–277 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-270-277

✉ Для переписки:
Широлапов
Игорь Викторович
i.v.shirolapov
@samsmu.ru

Павлова Ольга Николаевна, д.б.н., доцент, заведующая кафедрой физиологии
Канаева Елена Сергеевна, к.с.-х.н., доцент
Широлапов Игорь Викторович, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией НИИ нейронаук

Резюме

Нарушения липидного обмена играют ключевую роль в иницировании, развитии и прогрессировании ряда социально-значимых заболеваний, включая ожирение, атеросклероз, ишемические болезни, сахарный диабет, дисфункции печени, метаболический синдром и его последствия. Острая нормобарическая гипоксия, как экзогенное состояние, возникающее при снижении парциального давления кислорода при нормальном барометрическом давлении, является одной из моделей гипоксии, используемых в животных исследованиях.

Целью работы было изучение изменений метаболизма липидов и концентрации фракций фосфолипидов в сыворотке крови крыс, подверженных острой нормобарической гипоксии, а также оценка валидных индексов липидного обмена и перспектив применения природных антигипоксантов для профилактики и коррекции гипоксических нарушений.

Результаты исследования показали, что моделируемая гипоксия вызывает значительные нарушения липидного метаболизма у крыс, включая снижение сывороточных концентраций фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, сфингомиелина и антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, а также повышение уровней липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, общего холестерина и валидных индексов липидного обмена.

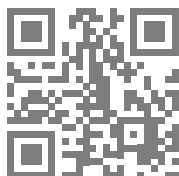
Отмеченные изменения можно рассматривать как выраженный адаптивно-компенсаторный ответ организма, который может приводить к нарушениям барьерной и транспортной функции биологических мембран.

В эксперименте установлено, что применение растительных антигипоксантов способствует частичной компенсации негативных последствий, что подтверждает их потенциал для коррекции метаболических сдвигов, индуцированных гипоксией, в направлениях совершенствования и развития технологий биохаккинга, нацеленных на повышение продолжительности и качества жизни.

Ключевые слова: гипоксия, индексы липидного обмена, липополисахариды, коэффициент атерогенности, метаболический синдром, антигипоксанты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: FGKNLA





On the issue of lipid metabolism and the validity of atherogenic indices in the assessment and prevention of negative consequences of normobaric hypoxia

O.N. Pavlova¹, E.S. Kanaeva², I.V. Shirolapov¹

¹ Samara State Medical University, (89, Chapaevskaja Str., 443099, Russia)

² Samara State Agrarian University, (2, Uchebnaya Str., urban settlement Ust-Kinelsky, Kinel, 446442, Russia)

For citation: Pavlova O.N., Kanaeva E.S., Shirolapov I.V. On the issue of lipid metabolism and the validity of atherogenic indices in the assessment and prevention of negative consequences of normobaric hypoxia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 270–277. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-270-277

✉ *Corresponding author:*

Igor V. Shirolapov
i.v.shirolapov
@samsmu.ru

Olga N. Pavlova, Associate Professor, D. Sc. (Biology), Head of the Physiology Department; *ORCID: 0000-0002-8055-1958*

Elena S. Kanaeva, Associate Professor, Ph.D. (Agriculture), Associate Professor; *ORCID: 0000-0002-1286-6165*

Igor V. Shirolapov, Associate Professor, Ph.D. (Medical Sciences), Head of the Laboratory, Research Institute of Neuroscience; *ORCID: 0000-0002-7670-6566*

Summary

Lipid metabolism disorders play a critical role in the initiation, development and progression of a number of socially significant diseases, including obesity, atherosclerosis, ischemic diseases, diabetes mellitus, liver dysfunction, metabolic syndrome and its consequences. Acute normobaric hypoxia, as an exogenous condition that occurs when the partial pressure of oxygen decreases at normal barometric pressure, is one of the hypoxia models used in animal studies.

The aim of the research was to study changes in lipid metabolism and the concentration of phospholipid fractions in the blood serum of rats exposed to acute normobaric hypoxia, as well as to evaluate atherogenic indices and the prospects for using natural antihypoxants for the prevention and correction of hypoxic disorders.

The results of the study showed that simulated hypoxia causes significant disturbances in lipid metabolism in rats, including a decrease in serum concentrations of phosphatidylcholine, phosphatidylserine, sphingomyelin and antiatherogenic high-density lipoproteins, as well as an increase in the levels of low-density lipoproteins, triglycerides, total cholesterol and valid lipid metabolism (atherogenic) indices. The noted changes can be considered as a pronounced adaptive-compensatory response of the body, which can lead to disturbances in the barrier and transport function of biological membranes.

The experiment found that the use of plant antihypoxants contributes to partial compensation for the negative consequences, which confirms their potential for correcting metabolic shifts induced by hypoxia in the areas of improvement and development of biohacking technologies aimed at increasing the duration and quality of life.

Keywords: hypoxia, lipid metabolism, atherogenic indices, lipopolysaccharides, metabolic syndrome, antihypoxants

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В последнее время фундаментальный и практический научный интерес акцентирован на изучении различных аспектов диагностики и терапии нарушений липидного обмена. Данные клинических исследований демонстрируют, что профилактика и лечение дислипидемии замедляет развитие атеросклероза и его патогенетически связанных последствий, включая сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события, а также способствует регрессии в формировании метаболического синдрома и его детерминант. Накапливается все больше данных о молекулярных механизмах патогенеза

этих состояний и их прямой связи с дисфункцией метаболизма липидов. Клинические проявления и тяжесть дислипидемии во многом зависят от образа жизни, рациона питания, возраста и факторов окружающей среды. Нарушения липидного обмена инициируют, способствуют и усугубляют такие патологии, как ожирение, ишемические болезни, сахарный диабет, заболевания печени, нарушение секреторной и абсорбционной функции желудочно-кишечного тракта, метаболический синдром [1–4]. Известно, что распространенность метаболического синдрома растет во всем мире

и признана одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. Рост метаболических расстройств наблюдается в развивающихся странах параллельно с индустриализацией, и считается, что в ближайшие 20 лет такими нарушениями будет страдать более половины населения [5]. Принимая во внимание вышеизложенное, является актуальным не только изучение факторов риска и механизмов развития социально-значимых заболеваний, включая метаболические расстройства, но одновременно поиск высокочувствительных биомаркеров, показателей и интегральных индексов, валидных для прогнозирования течения и исходов патологического состояния, обоснование их эффективного применения и внедрение для ранней диагностики и профилактики, а также наиболее точное моделирование патогенеза с использованием анимальных экспериментов, цифровых алгоритмов и мультиагентных технологий [6, 7].

Гипоксия как состояние, при котором организм в целом или определенные ткани испытывают недостаток в кислороде, может возникнуть в ответ на воздействие гипоксических условий окружающей среды, например, в условиях высокогорья, или из-за патофизиологических состояний, таких как обструктивное апноэ во сне и хронические кардиореспираторные нарушения. Такие обстоятельства могут ограничивать поступление или увеличивать потребление кислорода, что приводит к десатурации оксигемоглобина и гипоксии тканей. В определенных случаях гипоксия может привести к серьезным последствиям для здоровья, включая повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний или диабета. Потенциальное объяснение связи между гипоксией и повышенным риском развития таких патологий заключается в негативном влиянии гипоксии на циркулирующие липиды крови [8, 9, 10].

Одним из моделируемых в анимальных моделях типов гипоксии является острая нормобарическая гипоксия – экзогенная гипоксия, возникающая

при уменьшении парциального давления кислорода в воздухе, поступающем в организм при нормальном барометрическом давлении. К основным звеньям патогенеза данной гипоксии относятся артериальная гипоксемия, гипокания, газовый алкалоз, сменяющийся ацидозом, а также артериальная гипотензия, сочетающаяся с гипоперфузией органов и тканей.

В понимании специфических изменений метаболических процессов и индуцированных сдвигов в реакциях компенсаторно-приспособительного характера важное значение следует придавать изучению не только абсолютных значений отдельных показателей крови, в частности маркеров обмена липидов (включая уровни фосфолипидов или липидного спектра), но и изменениям относительного содержания и их соотношениям. Например, такие показатели, как общий холестерин, триглицериды, липополисахариды высокой и низкой плотности, широко используются в клинической практике для характеристики отклонений в липидном обмене. Однако, поскольку абсолютные значения таких общепринятых показателей неадекватно отражают проатерогенный потенциал крови, баланс между про- и антиатеросклеротическими липопротеинами рекомендуется анализировать с помощью различных расчетных индексов и соотношений, таких как коэффициент атерогенности или индексы Кастелли [11, 12]. Одновременно постулируется, что уровни многих высокоактивных фосфолипидных метаболитов, способствующих токсическому повреждению тканей, значительно изменяются в различных гипоксических условиях. Поэтому целью настоящего исследования было изучить в анимальной модели острой нормобарической гипоксии изменения метаболизма липидов и концентрации различных фракций фосфолипидов сыворотки крови крыс, оценить валидные индексы липидного обмена, а также перспективы применения антигипоксантов растительного происхождения для профилактики и коррекции последствий гипоксии.

Методы и материалы

Исследования произведены на 180 белых беспородных крысах, массой 240–260 г. Перед началом экспериментов животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы с учетом пола, возраста, массы и принципа рандомизации. На проведение исследования получено заключение Этического комитета при Самарском государственном аграрном университете. Животные были разделены поровну на 6 групп. Одна группа – интактные крысы (И-группа). Животные I группы получали в течение недели до моделирования гипоксии экстракт смородины черной в дозе 100 мг/кг массы; животные II группы получали в аналогичный период и той же дозе экстракт малины лекарственной; животные III группы – цитохром С (в качестве эталонного антигипоксанта) в рекомендуемой дозе; животные IV группы – получали смесь экстрактов смородины черной и малины лекарственной в соотношении 1:1 в дозе 200 мг/кг массы, а животные К-группы

(контроль) получали дистиллированную воду по аналогичной схеме в эквивалентном объеме. Модель гипоксической нормобарической гипоксии с гиперкапнией воспроизводилась помещением крыс в герметичные емкости объемом 1 л. Антигипоксанты вводили в течение 15 дней внутривенно до моделирования гипоксии [13, 14].

Исследование патофизиологических аспектов липидного обмена и уровней липопротеинов (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды и общий холестерин) в условиях гипоксии производили электрофоретическим способом по стандартной методике при использовании наборов химических реактивов фирмы «Лахема» (Чехия). Фосфолипидный спектр (РНН – фосфатидилхолин, РНЕА – фосфатидилэтанолламин, РНС – фосфатидилсерин, КЛ – кардиолипид, S – сфингомиелин, ЛРН – лизофосфолипид) определяли методом тонкослойной хроматографии с использованием силиконовых пластин фирмы «Силуфол» (Чехия). На основании полученных

данных был произведен расчет индексов липидного обмена, в частности коэффициента атерогенности, индексов Кастелли 1 и 2, атерогенного индекса плазмы (AIP). Статистический анализ проводили с использованием пакета SPSS Statistics версия 27. Для анализа данных в исследовании использовались как параметрические, так и непараметрические методы статистики. Параметрические методы

включали в себя t-тест и регрессионный анализ. Непараметрические методы использовались для анализа данных, не удовлетворяющих требованиям нормальности распределения или гомогенности дисперсий, и включали в себя тесты Манна-Уитни, Уилкоксона. Оценка типа распределения проводилась по тестам Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

Результаты исследования

При моделировании нормобарической гипоксии и коррекции ее последствий антигипоксантами выявлены изменения различных фракций фосфолипидов и холестерина в сыворотке крови крыс, а также индексов липидного обмена, что отражено в табл. 1, 2 и рис. 1–3.

Стоит отметить, что в сыворотке крови крыс при нормобарической гипоксии без коррекции антигипоксантами установлено снижение соотношения сфингомиелина к фосфатидилхолину на 15,6% по сравнению с интактными животными, что свидетельствует о снижении жесткости липидной фазы мембраны, при этом применение растительных препаратов несколько нивелировало снижение данного соотношения. В целом, снижение коэффициента S/PНН предполагает интенсификацию жидкостных свойств мембран и снижение вязкости липидного слоя. Также в экспериментах наблюдалось уменьшение сывороточного уровня фосфатидилхолина, что приводит к снижению отношения нейтральных фосфолипидов к кислым фосфолипидам и является индикатором

интенсивности обменяемости фосфолипидов в текущий момент.

Также установлено, что на фоне нормобарической гипоксии у крыс в сыворотке крови растет концентрации легкоокисляемых липидов, о чем свидетельствует уменьшение соотношения РНН/РНЕА на 41,0% по отношению к показателям интактных крыс, при этом на фоне приема антигипоксантов данный коэффициент снизился не так значительно.

На фоне нормобарической гипоксии в сыворотке крови крыс установлено снижение концентрации антиатерогенного ЛПВП и повышение концентрации ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов и общего холестерина. Также на основании полученных данных были произведены расчеты коэффициента атерогенности, AIP плазмы и индексов Кастелли 1 и 2.

Согласно представленным данным, моделирование гипоксии индуцировало повышение коэффициента атерогенности и индексов Кастелли 1 и 2, многократное увеличение атерогенного индекса плазмы в сыворотке крови крыс. Стоит отметить,

Таблица 1. Фракции фосфолипидов в сыворотке крови крыс при моделировании нормобарической гипоксии и на фоне коррекции растительными антигипоксантами.

Группы	Показатель						
	РНН	РНЕА	PHS	KL	S	LPН	Всего
Интактные	92,3±3,23	66,4±2,12	37,2±1,33	14,4±0,51	32,3±1,16	3,01±0,11	245,61±8,84
I	72,6±2,75 ¹	81,9±2,93 ¹	28,1±0,94 ^{1, 2}	20,1±0,71 ^{1, 2}	24,1±0,93 ^{1, 2}	6,93±0,28 ^{1, 2}	233,73±9,15
II	75,7±2,64 ^{1, 2}	79,3±2,86 ¹	26,4±1,11 ^{1, 2}	21,4±0,82 ^{1, 2}	23,2±0,81 ^{1, 2}	6,47±0,19 ^{1, 2}	232,47±8,96
III	73,8±2,80 ¹	80,6±3,24 ¹	25,4±0,81 ¹	20,6±0,72 ^{1, 2}	23,6±0,81 ^{1, 2}	6,17±0,18 ^{1, 2}	230,17±9,01
IV	79,5±3,03 ^{1, 2}	77,1±3,17 ^{1, 2}	31,5±1,22 ^{1, 2}	19,9±0,76 ^{1, 2}	25,4±0,97 ^{1, 2}	5,33±0,21 ^{1, 2}	238,73±9,54
Контроль	69,4±2,57 ¹	84,6±3,13 ¹	24,3±0,85 ¹	23,4±0,82 ¹	20,5±0,68 ¹	7,84±0,29 ¹	230,04±9,33

Примечание. РНН – фосфатидилхолин, РНЕА – фосфатидилэтаноламин, PHS – фосфатидилсерин, KL – кардиолипид, S – сфингомиелин, LPН – лизофосфолипид. Различия достоверны при p<0,05: 1 – по сравнению с показателями интактных животных; 2 – по сравнению с показателями контрольной группы

Таблица 2. Фракции холестерина в сыворотке крови крыс при моделировании нормобарической гипоксии и на фоне коррекции растительными антигипоксантами.

Группы	Показатель				
	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л
Интактные	1,29±0,05	2,36±0,08	0,54±0,02	1,19±0,04	3,81±0,13
I	0,99±0,04 ^{1, 2}	3,11±0,11 ¹	0,70±0,03 ¹	1,42±0,06 ^{1, 2}	4,44±0,16 ^{1, 2}
II	0,96±0,05 ^{1, 2}	3,05±0,13 ^{1, 2}	0,65±0,03 ^{1, 2}	1,47±0,05 ^{1, 2}	4,78±0,17 ^{1, 2}
III	1,05±0,06 ^{1, 2}	2,97±0,09 ^{1, 2}	0,67±0,04 ^{1, 2}	1,51±0,05 ^{1, 2}	4,63±0,15 ^{1, 2}
IV	1,15±0,05 ^{1, 2}	2,81±0,09 ^{1, 2}	0,61±0,03 ^{1, 2}	1,35±0,04 ^{1, 2}	4,26±0,14 ^{1, 2}
Контроль	0,82±0,02 ¹	3,35±0,12 ¹	0,74±0,04 ¹	1,69±0,06 ¹	5,44±0,19 ¹

Примечание: различия достоверны при p<0,05: 1 – по сравнению с показателями интактных животных; 2 – по сравнению с показателями контрольной группы.

Рисунок 1. Коэффициент атерогенности сыворотки крови крыс при моделировании нормобарической гипоксии и ее коррекции антигипоксантами

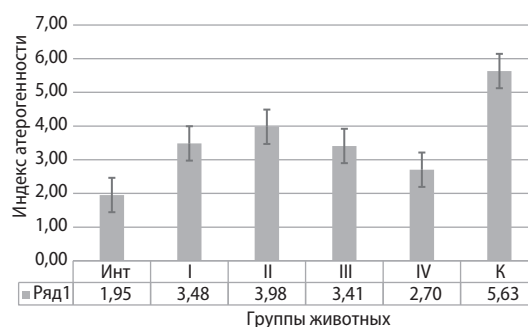


Рисунок 2. Атерогенный индекс плазмы крыс при моделировании нормобарической гипоксии и ее коррекции антигипоксантами

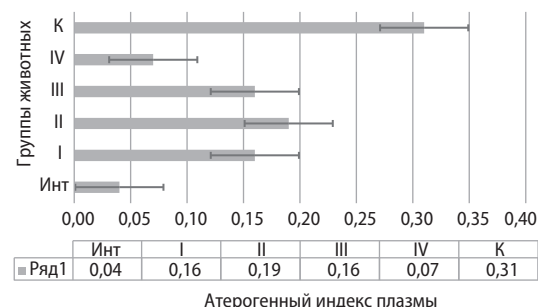
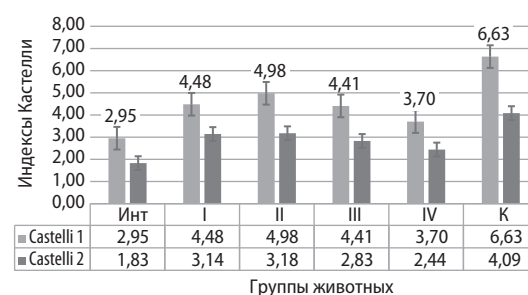


Рисунок 3. Сывороточные индексы Кастелли 1 и 2 при моделировании нормобарической гипоксии у крыс и ее коррекции антигипоксантами.



что применение антигипоксантов способствовало сдерживанию роста указанных индексов липидного обмена, в частности АИР плазмы: у животных

экспериментальных групп он был ниже на 48,4%, 38,7%, 48,4% и 77,4%, соответственно для I, II, III, IV групп по сравнению с крысами К-группы.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании установлено, что острая нормобарическая гипоксия у крыс индуцирует значительные изменения в концентрации фракций липидов и фосфолипидов в сыворотке крови, что свидетельствует о глубоких метаболических нарушениях в их организме. В частности, при моделировании гипоксии установлено уменьшение доли суммарных фосфолипидов и антиатерогенных липопротеинов и изменение соотношений отдельных фракций фосфолипидов, которые также включали увеличение концентрации РНЕА, КЛ, ЛРН, проатерогенных липопротеинов, триглицеридов и общего холестерина и снижение уровней РНН, РНС, S, а также повышение значений индексов липидного обмена Кастелли 1 и 2, коэффициента атерогенности и АИР плазмы крови у крыс. Перераспределение уровней и соотношения отдельных фосфолипидов на фоне острой гипоксии можно рассматривать как выраженный адаптивно-компенсаторный ответ организма и может predispose к существенным нарушениям

барьерной и транспортной функции биологических мембран.

Устойчивость организма к острой гипоксии в условиях пониженной концентрации O_2 в окружающей среде зависит от уровня активности кардиореспираторной системы. Известно, что одним из эффективных механизмов адаптации к острой гипоксии является способность организма изменять скорость метаболических процессов, в частности за счет снижения функциональной активности органов и тканей, потребляющих наибольшее количество энергетических субстратов [15].

Иницирующим звеном патогенеза при нормобарической гипоксии является снижение напряжения кислорода в плазме артериальной крови, что приводит к уменьшению насыщения кислородом гемоглобина, общего содержания кислорода в крови и, как следствие, к нарушениям газообмена и метаболизма в тканях. Также наблюдается снижение напряжения в крови углекислого газа вследствие компенсаторной гипервентиляции лёгких в связи

с гипоксемией. На этом фоне развивается газовый алкалоз, который является результатом гипоксемии. В последующем такие изменения служат причиной существенных расстройств жизнедеятельности организма, включая развитие синкопальных состояний, коронарной недостаточности, церебральной ишемии и патологического старения в целом [4, 16, 17]. В недавнем исследовании Naryzhnaya et al. (2023) установлено, что отсутствие специфической органопротекции при хронической нормобарической гипоксии у крыс с индуцированным метаболическим синдромом напрямую связано с нарушением углеводного и липидного обмена. В частности, размер инфаркта в анимальных моделях метаболического синдрома показывает прямую корреляцию с нарушением толерантности к глюкозе и уровнем триглицеридов в сыворотке крови. Более того, у крыс с индуцированным метаболическим синдромом наблюдается отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к хронической нормобарической гипоксии [18].

Когда потребность в O₂ превышает его поступление, инициируются изменения в экспрессии генов, опосредованные классом транскрипционных факторов, называемых факторами, индуцируемыми гипоксией (HIF). HIF-1 известен как главный регулятор клеточных реакций на гипоксию и активирует транскрипцию более 1000 генов, кодирующих ферменты, а также транспортные и митохондриальные белки, контролирующие доставку и использование кислорода [19]. Недавние исследования показали, что HIF-1 α является одним из наиболее чувствительных маркеров гипоксии, которая вместе с некоторыми другими стимулами индуцирует каскад сигнализации HIF-1 α , а затем транскрипционно активирует ряд генов [20]. Так например, при непрерывном гипоксическом стимуле HIF-1 α индуцируется в печени в течение 1 часа после воздействия и достигает пика через 2 часа. Образование реактивных форм кислорода во время гипоксии индуцирует каскад сигнализации HIF-1 α , при этом кинетика экспрессии HIF-1 α является органоспецифичной и отличается от одного органа к другому. В частности отмечено, что в мозге уровень экспрессии мРНК HIF-1 α не столь значительно увеличен в гипоксическом состоянии, что может быть вызвано высокой активностью антиоксидантных ферментов в мозговой ткани. Напротив, сердечная ткань очень чувствительна к гипоксическому состоянию, что подтверждается повышенной экспрессией мРНК HIF-1 α и у крыс достигает пика на 21-й день гипоксии. Влияние системной нормобарической гипоксии на ткани может наблюдаться при многих хронических состояниях, таких как обструктивная болезнь легких, синдром обструктивного апноэ сна, хроническая анемия и застойная сердечная недостаточность. При этом индукция гипоксии вызывает повышенное образование малонового диальдегида как продукта перекисного окисления липидов в гипоксических тканях и истощение концентрации глутатиона, распространенного эндогенного антиоксиданта, из-за повышенного образования реактивных форм кислорода во время гипоксии [8, 21].

Исследования на мышинных моделях показывают, что гипоксия оказывает негативное воздействие на несколько аспектов липидного метаболизма, например, индуцирует изменение уровней триглицеридов. В свою очередь, повышенные уровни циркулирующих триглицеридов являются результатом продукции липопротеинов, богатых триглицеридами, таких как ЛПОНП и хиломикроны. Гипоксия может нарушить баланс между накоплением липидов и их мобилизацией в печеночной и жировой тканях. В целом, такие нарушения, характеризующиеся перепроизводством и нарушением клиренса липопротеинов, богатых триглицеридами, могут привести к ухудшению общего липидного профиля крови. Длительное нарушение накопления липидов и/или их мобилизации, а также чрезмерное воздействие высоких концентраций липидов в плазме на нежировую ткань может в долгосрочной перспективе привести к липотоксичности, что способствует развитию метаболических нарушений и формированию метаболического синдрома [22, 23]. В исследованиях на человеке также изучались эффекты острого воздействия нормобарической гипоксии на липидный профиль крови и липолитическую активность плазмы. Выявлено, что последствия такой гипоксии у здоровых мужчин имеют тенденцию к повышению уровня триглицеридов ЛПОНП натошак, а полученные результаты подтверждают повышенные уровни липидов в крови, зарегистрированные у животных, подвергшихся острому воздействию более низких парциальных давлений кислорода [24].

В целом, в обсуждениях результатов экспериментов на анимальных моделях предполагается, что гипоксия повышает уровень проатерогенных липидов посредством двух основных механизмов – повышенной секреции в печени ЛПНП и ЛПОНП за счет увеличения ключевых субстратов, участвующих в их производстве, и сниженного клиренса триглицеридов. Однако в исследованиях на людях клеточные и молекулярные механизмы таких изменений все еще плохо изучены и требуют дальнейшего научного внимания [25, 26].

Отдельно стоит отметить, что доказавшие свою валидность индексы липидного обмена (включая исследованные в настоящей работе коэффициент атерогенности, индексы Кастелли, AIP плазмы) являются чувствительными индикаторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых событий, а также ожирения, диабета и метаболического синдрома в целом, при этом их прогностическая значимость выше, чем, например, у показателей общего холестерина или антиатерогенных липопротеинов, взятых по отдельности. Так, в настоящее время липидные профили и расчетные индексы успешно используются для мониторинга результатов гормональной терапии, коррекции инсулинорезистентности, исследования особенностей питания и пищевых стратегий, прогнозирования рисков прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, цереброваскулярных событий, метаболического синдрома и сопутствующих нарушений [28–34].

Заключение

На фоне индуцированной острой нормобарической гипоксии развиваются выраженные негативные изменения липидного метаболизма у крыс, что проявляется уменьшением в сыворотке крови доли суммарных фосфолипидов, концентрации РНН/фосфотидилхолина, РНС/фосфатидилсерина, S/сфингомиелина и уменьшением антиатерогенных ЛПВП; а также повышением концентрации ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов, общего холестерина и ЛРН/лизофосфолипида, КЛ/кардиолипина, РНЕА/фосфатидилэтаноламина. При этом расчеты валидных индексов липидного обмена и, в частности, их значительное увеличение в сравнении

с интактными животными подтверждают развитие существенной дислипотеинемии и свидетельствует о напряженной реакции со стороны компенсаторно-приспособительных функций организма и глубоких метаболических сдвигах. Отдельно стоит отметить, что экспериментальное использование в анимальных моделях антигипоксантов способствует частичной компенсации индуцированных гипоксией нарушений метаболизма липидов, что может быть применимо для совершенствования и развития технологий биохакинга в целях повышения продолжительности и качества жизни.

Литература | References

1. Dash S., Xiao C., Morgantini C., Lewis G.F. New insights into the regulation of chylomicron production. *Annu. Rev. Nutr.* 2015;35:265–294. doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034338.
2. Scicchitano P., Amati F., Ciccone M.M. et al. Hypertriglyceridemia: Molecular and Genetic Landscapes. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6364. doi: 10.3390/ijms25126364.
3. Shirolapov I.V., Gribkova O.V., Kovalev A.M. et al. The interactions along the microbiota-gut-brain axis in the regulation of circadian rhythms, sleep mechanisms and disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(5–2):79–86. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202412405279.
Шиrolапов И.В., Грибкова О.В., Ковалев А.М. и др. Роль взаимосвязей по оси мозг-кишечник-микробиом в регуляции циркадианных ритмов, механизмах сна и их нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2024; 124(5–2):79–86. doi: 10.17116/jnevro202412405279.
4. Poverennova I.E., Tkachenko A.S., Zakharov A.V. et al. Carotid stenosis as a risk factor for ischemic stroke. *Science and Innovations in Medicine.* 2024;9(2):124–130. (In Russ.) doi: 10.35693/SIM627523.
Повереннова И.Е., Ткаченко А.С., Захаров А.В. и др. Каротидный стеноз как фактор риска развития ишемического инсульта. *Наука и инновации в медицине.* 2024; 9(2):124–130. doi: 10.35693/SIM627523.
5. Lemieux I., Després J.P. Metabolic syndrome: past, present and future. *Nutrients.* 2020;12:3501. doi: 10.3390/nu12113501.
6. Kovrov G.V., Posokhov S.I., Chernikova A.G. et al. Validation of ballistocardiography data for predicting the sleep efficiency in healthy individuals and patients with insomnia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(10):60–66. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202412410160.
Ковров Г.В., Посохов С.И., Черникова А.Г. и др. Валидизация показателей баллистокardiографии для прогнозирования индекса эффективности сна в норме и при инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(10):60–66. doi: 10.17116/jnevro202412410160.
7. Shirolapov I., Zakharov A., Gochhait S. et al. Aquaporin-4 as the Main Element of the Glymphatic System for Clearance of Abnormal Proteins and Prevention of Neurodegeneration: A Review. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine.* 2023;20:110–118. doi: 10.37394/23208.2023.20.11.
8. Prabhakar N.R., Semenza G.L. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev.* 2012;92(3):967–1003. doi: 10.1152/physrev.00030.2011.
9. Kayser B., Verges S. Hypoxia, energy balance and obesity: from pathophysiological mechanisms to new treatment strategies. *Obes. Rev.* 2013;14:579–592. doi: 10.1111/obr.12034.
10. Kim A.E., Shustov E., Zaitseva I., Lemeschenko A. Pathophysiological mechanisms of adverse interactions of hypoxia and temperature factors in relation to physical working ability. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2022;66(4):94–106. (In Russ.) doi: 10.25557/0031-2991.2022.04.94–106.
Ким А.Е., Шустов Е.Б., Зайцева И.П., Лемещенко А.В. Патофизиологические механизмы неблагоприятного взаимодействия гипоксии и температурных факторов в отношении физической работоспособности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022;66(4):94–106. doi: 10.25557/0031-2991.2022.04.94–106.
11. Kaneva A.M., Bojko E.R. Lipid exchange indexes: information capacity and clinical meaning in the course of valuation of atherogenicity of lipemic index of blood. *Medical academic journal.* 2017;17(1):41–50. (In Russ.) doi: 10.17816/MAJ17141–50.
Канева А.М., Бойко Е.Р. Индексы липидного обмена: информативность и клиническое значение при оценке атерогенности липидного профиля крови. *Медицинский академический журнал.* 2017;17(1):41–50. doi: 10.17816/MAJ17141–50.
12. Drwiła D., Rostoff P., Nessler J., Konduracka E. Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up. *Cardiology.* 2022;62(9):60–66. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2022.9.n2037.
Дрвила Д., Ростофф П., Несслер Я., Кондурацкая Е. Прогностическое значение нетрадиционных параметров липидного обмена: индекса риска I по Кастелли, индекса риска II по Кастелли и отношения триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST при годичном наблюдении. *Кардиология.* 2022;62(9):60–66. doi: 10.18087/cardio.2022.9.n2037.

13. Luk'yanova L.D. [Guidelines for experimental study of drugs proposed for clinical study as antihypoxic agents]. Edited by L.D. Lukyanova. Moscow. 1990. 98 p. (In Russ.)
Лукьянова Л.Д. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. Под ред. Л.Д. Лукьяновой. М., 1990. 98 с.
14. Lukyanova L.D., Kirova Yu.I. Effect of hypoxic preconditioning on free radical processes in rat tissues with different tolerance to hypoxia. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2011;151(3):263–268. (In Russ.)
Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И. Влияние гипоксического preconditioning на свободнорадикальные процессы в тканях крыс с различной толерантностью к гипоксии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011;151(3):263–268.
15. Bizenkova M.N. General patterns of metabolic disorders in hypoxia of various genesis and pathogenetic substantiation of the principles of their drug correction. *Modern problems of science and education*. 2008;6:13–16. (In Russ.)
Бизенкова М.Н. Общие закономерности метаболических расстройств при гипоксии различного генеза и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции. Современные проблемы науки и образования. 2008;6:13–16.
16. Varela-Guruceaga M., Milagro F.I., Martínez J.A., de Miguel C. Effect of hypoxia on caveolae-related protein expression and insulin signaling in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;473:257–267. doi: 10.1016/j.mce.2018.01.026.
17. Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Bulgakova S.V. et al. Glymphatic dysfunction in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and pathological aging. *Genes and cells*. 2023;18(4):309–322. (In Russ.) doi: 10.23868/gc546022.
Шиrolапов И.В., Захаров А.В., Булгакова С.В., и др. Глимфатическая дисфункция в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и патологического старения. Гены и клетки. 2023;18(4):309–322. doi: 10.23868/gc546022.
18. Naryzhnaya N.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K. et al. Decrease in Infarct-Limiting Effect of Chronic Normobaric Hypoxia in Rats with Induced Metabolic Syndrome Is Associated with Disturbances of Carbohydrate and Lipid Metabolism. *Bull Exp Biol Med*. 2023;174(6):723–727. doi: 10.1007/s10517-023-05779-1.
19. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 and cardiovascular disease. *Annu. Rev. Physiol*. 2014;76:39–56. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170322.
20. Slawski J., Jaśkiewicz M., Barton A. et al. Regulation of the HIF switch in human endothelial and cancer cells. *Eur J Cell Biol*. 2024;103(2):151386. doi: 10.1016/j.ejcb.2024.151386.
21. Jusman S.W., Halim A., Wanandi S.I., Sadikin M. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) related to oxidative stress in liver of rat-induced by systemic chronic normobaric hypoxia. *Acta Med Indones*. 2010;42(1):17–23.
22. Morin R., Goulet N., Mauger J.F., Imbeault P. Physiological Responses to Hypoxia on Triglyceride Levels. *Front Physiol*. 2021;12:730935. doi: 10.3389/fphys.2021.730935.
23. Drager L.F., Yao Q., Hernandez K.L. et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose Angiopoietin-like 4. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013;188:240–248. doi: 10.1164/rccm.201209-1688OC.
24. Mauger J.F., Chassé É., Mahat B. et al. The Effect of Acute Continuous Hypoxia on Triglyceride Levels in Constantly Fed Healthy Men. *Front Physiol*. 2019;10:752. doi: 10.3389/fphys.2019.00752.
25. Li J., Nanayakkara A., Jun J. et al. Effect of deficiency in SREBP cleavage-activating protein on lipid metabolism during intermittent hypoxia. *Physiol. Genomics*. 2007;31:273–280. doi: 10.1152/physiolgenomics.00082.2007.
26. Jun J.C., Shin M.-K., Yao Q. et al. Acute hypoxia induces hypertriglyceridemia by decreasing plasma triglyceride clearance in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2012;303: E377–E388. doi: 10.1152/ajpendo.00641.2011.
27. Zhu X.W., Deng F.Y., Lei S.F. Meta-analysis of Atherogenic Index of Plasma and other lipid parameters in relation to risk of type 2 diabetes mellitus. *Prim. Care Diabetes*. 2015;9(1):60–67. doi: 10.1016/j.pcd.2014.03.007.
28. Dobiasova M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. *Clin Chem*. 2004;50(7):1113–1115. doi: 10.1373/clinchem.2004.033175.
29. Tien Y.T., Wang L.J., Lee Y. et al. Comparative predictive efficacy of atherogenic indices on metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2023;262:95–101. doi: 10.1016/j.schres.2023.10.023.
30. Shirolapov I.V., Maslova O.A., Barashkina K.M., Komarova Yu.S., Pyatin V.F. Entomophagy as an alternative source of protein and a new food strategy. *Kazan Medical Journal*. 2023;104(5):733–740. (In Russ.) doi: 10.17816/KMJ123526.
Шиrolапов И.В., Маслова О.А., Барашкина К.М., Комарова Ю.С., Пятин В.Ф. Энтомофагия как альтернативный источник белка и новая пищевая стратегия. Казанский медицинский журнал. 2023;104(5):733–740. doi: 10.17816/KMJ123526.
31. Shadnough M., Rajabian Tabesh M., Asadzadeh-Aghdaei H. et al. Effect of bariatric surgery on atherogenicity and insulin resistance in patients with obesity class II: a prospective study. *BMJ Open*. 2023;13(6): e072418. doi: 10.1136/bmjopen-2023-072418.
32. Zhao Z., Wang H., Hou Q. et al. Non-traditional lipid parameters as potential predictors of carotid plaque vulnerability and stenosis in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2023;44(3):835–843. doi: 10.1007/s10072-022-06472-3.
33. Bulgakova S.V., Kurmaev D.P., Treneva E.V. et al. Influence of nutrition and epigenetics on the development of neurodegenerative diseases in elderly and old people. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8):89–95. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-89-95.
Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Тренева Е.В., и др. Влияние питания и эпигенетики на развитие нейродегенеративных заболеваний у людей пожилого и старческого возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;8:89–95. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-89-95.