

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВОЛНООБРАЗНОГО КИСЛОРОДНОГО ГОЛОДАНИЯ УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

© Алексей Евгеньевич Ким¹, Евгений Борисович Шустов², Василий Николаевич Цыган¹, Мария Александровна Белых⁴, Сергей Владимирович Оковитый³, Наталья Олеговна Селизарова³, Светлана Михайловна Напалкова³, Елена Борисовна Каткова¹, Родион Владимирович Кораблев⁵

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

² Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России. 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

³ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

⁴ ООО «Пи Эс Ай». 191119, г. Санкт-Петербург, ул. Достоевского, 19/21

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Алексей Евгеньевич Ким — к.м.н., доцент кафедры фармакологии. E-mail: alexpann@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4591-2997

Для цитирования: Ким А.Е., Шустов Е.Б., Цыган В.Н., Белых М.А., Оковитый С.В., Селизарова Н.О., Напалкова С.М., Каткова Е.Б., Кораблев Р.В. Метаболические эффекты длительного воздействия волнообразного кислородного голодания умеренной степени тяжести // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 2. С. 4–11. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.46.59.001>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 05.04.2023

Принята к печати: 10.05.2023

Резюме. Актуальность. К числу разнообразных кислородзависимых патологических состояний относят, в том числе, интермиттирующие, волнообразно протекающие эпизоды гипоксии, чередующиеся с пребыванием человека в условиях нормоксии. Примером подобных состояний является сонное апноэ. Особенности метаболизма при таких состояниях практически не изучались, что и определяет актуальность исследования. **Цель исследования:** выявить особенности метаболизма у лабораторных животных, подвергающихся хроническому волнообразному кислородному голоданию, для совершенствования диагностических критериев последствий интермиттирующей гипоксии. **Материалы и методы.** Длительная волнообразная нормобарическая гипоксия создавалась в мембранном гипоксикаторе БИО-НОВА-2004 (Москва), адаптированном для работы с грызунами. Использовался следующий режим работы гипоксикатора: воздушная газовая смесь с содержанием кислорода 14%, продолжительность единичного гипоксического цикла — 60 минут, интервал между циклами — 30 минут, число циклов в сутки — 6 (суммарный период умеренной гипоксии — 6 часов в сутки), длительность ежедневного гипоксического воздействия — 24 недели. Лабораторные животные (мыши-самцы линии C57BL/6J) были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Содержание животных осуществлялось в условиях сертифицированного вивария в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» и приказа МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 267 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Биологический материал для исследования (кровь, ткани) у животных забирали на следующие сутки после прекращения гипоксического воздействия. В сыворотке крови определяли активность печеночных ферментов аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, концентрацию глюкозы. Кроме того, в сыворотке крови определяли содержание нейтральных и основных карбонильных групп белков, а в эритроцитах — активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ). В ткани печени определяли карбонильные группировки белков, содержание суммарных липидов и гликогена; в скелетных мышцах — гликогена. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью прикладного пакета программ для анализа данных (MS Windows 10) с применением методов корреляционного и дисперсионного анализа. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. **Результаты.** Наиболее выраженные изменения в биохимических показателях после длительного воздействия волнообразного умеренного кислородного голодания отмечаются в клеточных структурах (печень, скелетные мышцы, эритроциты), в то время как показатели, регистрируемые в плазме крови животных, были

устойчивы к прерывистому гипоксическому воздействию. **Заключение.** Возникающий при хронической волнообразной кислородной недостаточности энергодифицит проявлялся в мобилизации углеводных резервов организма, что сопровождалось снижением гликогена в печени и скелетных мышцах в 4–5 раз и вовлечением липидов в качестве субстратов энергопродукции (снижение липидов в печени на 27%), переключением потока аминокислот на другие виды обмена (снижение активности ГТТФ на 14%). Возникающий дефицит кислорода закономерно сопровождался снижением активности СОД практически в 1000 раз и каталазы в 4 раза, накоплением недоокисленных продуктов (повышение содержания основных карбонильных группировок в белках крови на 41%).

Ключевые слова: метаболизм; гипоксия; липиды печени; гликоген; лабораторные животные; обструктивное апноэ сна.

METABOLIC EFFECTS OF LONG-TERM EXPOSURE TO WAVE-LIKE OXYGEN FASTING OF MODERATE SEVERITY

© Aleksey E. Kim¹, Evgeny B. Shustov², Vasily N. Tsygan¹, Maria A. Belykh⁴, Sergey V. Okovityy³, Natalya O. Selizarova³, Svetlana M. Napalkova³, Elena B. Katkova¹, Rodion V. Korablev⁵

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Academician Lebedeva st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

² Scientific and Clinical Center of Toxicology named after N.N. acad. S.N. Golikov FMBA of Russia. Bekhtereva st., 1, Saint Petersburg, Russian Federation, 192019

³ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. Professor Popov st., 14, lit. A, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

⁴ PSI LLC. Dostoevsky st., 19/21, Saint Petersburg, Russian Federation, 191119

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Aleksey E. Kim — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology. E-mail: alexpann@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-4591-2997

For citation: Kim AE, Shustov EB, Tsygan VN, Belykh MA, Okovityy SV, Selizarova NO, Napalkova SM, Katkova EB, Korablev RV. Metabolic effects of long-term exposure to wave-like oxygen fasting of moderate severity // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(2): 4–11. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.46.59.001>

Received: 06.03.2023

Revised: 05.04.2023

Accepted: 10.05.2023

Abstract. Relevance. A variety of oxygen-dependent pathological conditions include intermittent, undulating episodes of hypoxia, alternating with a person's stay in normoxia. An example of such conditions is sleep apnea. The features of metabolism in such conditions have not been practically studied, which determines the relevance of the study. **Purpose of the study:** to reveal the features of metabolism in laboratory animals subjected to chronic undulating oxygen starvation in order to improve the diagnostic criteria for the consequences of intermittent hypoxia. **Materials and methods.** Long-term undulating normobaric hypoxia was created in a BIO-NOVA-2004 membrane hypoxicator (Moscow), adapted to work with rodents. The following operating mode of the hypoxicator was used — an air gas mixture with an oxygen content of 14%, the duration of a single hypoxic cycle is 60 minutes, the interval between cycles is 30 minutes, the number of cycles per day is 6 (the total period of moderate hypoxia is 6 hours per day), the duration of daily hypoxic exposure is 24 weeks. Laboratory animals (female mice of the C57BL/6J line) were obtained from the nursery of laboratory animals "Rappolovo" (Leningrad region). The animals were kept in a certified vivarium in accordance with the requirements of GOST 33044-2014 of August 1, 2015 "Principles of Good Laboratory Practice" and Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 1, 2016 No. 267 "On Approval of the Rules of Good Laboratory Practice". Biological material for research (blood, tissues) was taken from animals on the next day after the cessation of hypoxic exposure. In the blood serum, the activity of the liver enzymes ALAT, AST, GGTP, the levels of total cholesterol, low-density lipoproteins and triglycerides, and the concentration of glucose were determined. In addition, the content of neutral and basic carbonyl groups of proteins was determined in blood serum, and the activity of SOD and catalase (CAT) in erythrocytes was determined. In the liver tissue, the carbonyl groups of proteins, the content of total lipids and glycogen were determined; in skeletal muscles — glycogen. Statistical processing of the obtained data was carried out using the application package for data analysis (MS Windows 10) using the methods of correlation and dispersion analysis. Differences were considered significant at $p < 0.05$. **Results.** The most pronounced changes in biochemical parameters after prolonged exposure to wave-like moderate oxygen starvation are observed in cellular structures (liver, skeletal muscles, erythrocytes), while the parameters recorded in the blood plasma of animals were resistant to

intermittent hypoxic exposure. **Conclusion.** The energy deficiency that occurs during chronic wave-like oxygen deficiency manifests itself in the mobilization of carbohydrate reserves of the body, which was accompanied by a 4–5-fold decrease in glycogen in the liver and skeletal muscles and the involvement of lipids as energy production substrates (a decrease in lipids in the liver by 27%), switching the flow of amino acids to other types of exchange (decrease in GGTP activity by 14%). The resulting oxygen deficiency was naturally accompanied by a decrease in the activity of SOD by almost 1000 times and catalase by 4 times, the accumulation of underoxidized products (an increase in the content of basic carbonyl groups in blood proteins by 41%).

Key words: metabolism: hypoxia: liver lipids: glycogen: laboratory animals; obstructive sleep apnea.

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике достаточно часто встречаются ситуации, когда человек длительное время находится в состоянии волнообразного кислородного голодания. К ним относятся, в первую очередь, обструктивное апноэ сна, гипоксические состояния при хронической обструктивной болезни легких, хронической сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности после операций на грудной клетке, хронические дисциркуляторные нарушения мозгового кровообращения. Специфическими особенностями хронических состояний интермиттирующей гипоксии являются их затяжное течение, чередование гипоксических и нормоксических состояний, умеренная выраженность гипоксии, волнообразные изменения тяжести состояния.

Необходимо отметить, что основные источники литературы по интермиттирующей гипоксии посвящены проблеме обструктивного апноэ сна и его роли в рисках развития сердечно-сосудистой патологии [1–3], эндокринным нарушениям и метаболическому синдрому [4]. Системные вопросы влияния интермиттирующей гипоксии на организм отражены в ряде работ обзорного характера [5–7].

Разработка современных подходов к терапии осложнений и отдаленных последствий интермиттирующей терапии требует большого объема биомедицинских исследований. В практике доклинических исследований широко используются частные методы моделирования клинически значимых патологических процессов, однако они не являются оптимальными с точки зрения оценки значимости собственно гипоксического компонента их патогенеза. В связи с этим была использована экспериментальная модель хронической интермиттирующей гипоксии [8], созданной методом хронического прерывистого нормобарического гипоксического воздействия.

Длительное прерывистое гипоксическое воздействие может быть использовано для оценки последствий, в том числе поведенческих, метаболических, иммунных и иных, связанных с длительным волнообразным воздействием на животных умеренной гипоксии. В связи с этим **целью** проводимого исследования стало выявление особенностей метаболизма у лабораторных животных, подвергающихся хроническому волнообразному кислородному голоданию, для совершенствования диагностических критериев интермиттирующей гипоксии и ее последствий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нормобарическая гипоксия создавалась с использованием мембранного гипоксикатора БИО-НОВА-2004 (Москва), адаптированного для работы с грызунами. Устанавливался следующий

режим интермиттирующей гипоксии: содержание кислорода в гипоксической газовой камере — 14%, продолжительность единичного гипоксического цикла — 60 минут, интервал между циклами — 30 минут, число циклов в сутки — 6 (суммарный период умеренной гипоксии — 6 часов в сутки), длительность ежедневного гипоксического воздействия — 24 недели.

Лабораторные животные (мыши-самцы линии C57BL/6J) были получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская обл.). Содержание животных осуществлялось в условиях сертифицированного вивария в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» и приказа МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 267 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Лабораторные животные после завершения 14-дневного карантина были рандомизированы на две группы: интактная и группа с гипоксическим воздействием. Биологический материал для исследования (кровь, ткани) забирали на следующие сутки после прекращения гипоксического воздействия. По окончании эксперимента у наркотизированных хлоралгидратом животных методом кардинальной пункции забирали кровь в пробирки с активатором свертывания крови. После 30-минутного отстаивания кровь центрифугировали 10 минут при 1000 об./мин, отделяли получившуюся сыворотку, затем вторично центрифугировали при 4000 об./мин 15 минут. Полученную сыворотку переносили во вторичные пробирки, которые затем загружали в анализатор. На биохимическом анализаторе Stat Fax 1904+ (США) и Эрба Лахема (Чехия) стандартными методами определяли активность АЛТ, АСТ и ГГТП, уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов, концентрацию глюкозы. Кроме того, в сыворотке крови определяли содержание нейтральных и основных карбонильных групп белков, а в эритроцитах — активность СОД и каталазы. Карбонильные группировки белков печени определяли по реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином (ДНФГ) с образованием окрашенных гидразонов [9–11]. В ткани печени определяли содержание суммарных липидов и гликогена; в скелетных мышцах — гликогена. Гликоген в тканях печени и мышц определяли по методике [12]. Количественное определение общих липидов в ткани печени проводили по методу Фолча [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У интактных животных исследованные метаболические показатели образовывали несколько групп взаимокоррелирующих показателей (рис. 1, 2). Первую группу можно условно обозначить как



липидный фактор (рис. 1). К нему относятся такие показатели, как липиды печени, холестерин, триглицериды, АЛТ, АСТ, ГГТП и гликоген печени. Вторую группу показателей образуют глюкоза крови, гликоген мышц и ЛПНП. Такой фактор может быть интерпретирован как углеводный. Третью группу образуют показатели содержания карбонильных групп (нейтральных и основных) в составе белков крови. Они тесно коррелируют между собой ($r = +0,96$).

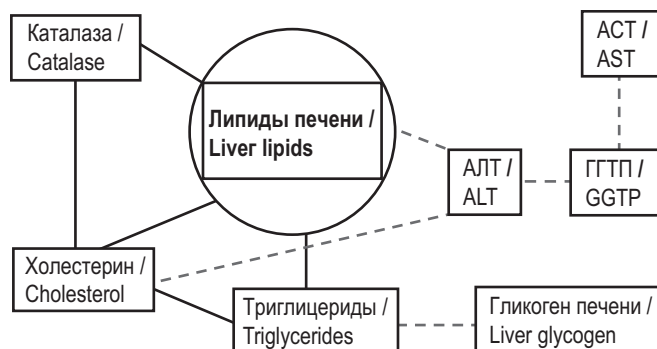


Рис. 1. Граф корреляционных связей липидного фактора у интактных животных. Обозначения: непрерывная линия — умеренные положительные корреляционные связи, пунктирная линия — умеренные отрицательные корреляционные связи. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза

Самостоятельным показателем, не связанным с другими исследуемыми показателями метаболизма, является активность СОД.

Результаты исследования метаболических последствий длительного влияния интермиттирующей умеренной гипоксии представлены в таблице 1.

По степени чувствительности к длительному интермиттирующему умеренному гипоксическому воздействию анализируемые показатели являются неоднородными. Ряд метаболических показателей, полученных из сыворотки крови, практически нечувствительны к данному воздействию (АЛТ, холестерин, ЛПНП, триглицериды, нейтральные карбоксильные группы белков крови). Умеренное, но статистически недостоверное повышение отмечалось для АСТ и основных карбоксильных групп белков крови. Содержание глюкозы и ГГТП в сыворотке достоверно снижалось.

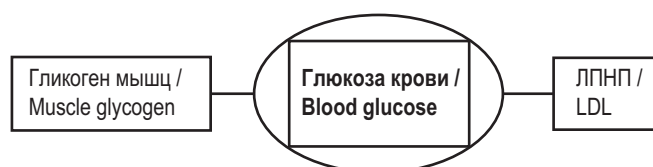


Рис. 2. Граф корреляционных связей углеводного фактора у интактных животных. Обозначения: непрерывная линия — умеренные положительные корреляционные связи. ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

Таблица 1

Изменения метаболических показателей лабораторных животных под влиянием длительной волнообразной (прерывистой) умеренной гипоксии

Table 1

Changes in the metabolic parameters of laboratory animals under the influence of prolonged undulating (intermittent) moderate hypoxia

Показатель	Единица измерения	Значения в группах($M \pm m$)		Влияние гипоксии, %	Достоверность различий, р
		интактные	гипоксия		
В плазме крови					
Глюкоза	Ммоль/л	8,3 ± 0,8	5,2 ± 0,8	−37	0,03
АЛТ	МЕ/мл	22,9 ± 2,6	25,0 ± 2,6	+ 9	0,60
АСТ	МЕ/мл	65,7 ± 7,3	78,8 ± 9,4	+ 20	0,29
ГГТП	МЕ/мл	0,36 ± 0,09	0,05 ± 0,03	−86	0,02
Холестерин	Ммоль/л	1,24 ± 0,09	1,23 ± 0,12	−1	0,95
ЛПНП	Ммоль/л	0,23 ± 0,03	0,22 ± 0,04	−4	0,84
Триглицериды	Ммоль/л	0,39 ± 0,05	0,40 ± 0,03	+ 2	0,92
Нейтральные карбонильные группы	Д370 / мг белка	2,18 ± 0,17	2,26 ± 0,28	+ 4	0,80
Основные карбонильные группы	Д430 / мг белка	0,62 ± 0,06	0,88 ± 0,15	+ 41	0,08
В эритроцитах					
СОД	усл. ед./мл крови	34,2 ± 1,7	0,05 ± 0,01	−99,8	3 × 10 ^{−10}
Каталаза	Ммоль Н ₂ О ₂ × 10 ³ / мин × мл крови	22,5 ± 0,5	5,7 ± 0,3	−75	2 × 10 ^{−13}
В тканях					
Липиды печени	мг/г ткани	0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01	−27	0,0001
Гликоген печени	мг/г ткани	0,90 ± 0,06	0,19 ± 0,02	−80	8 × 10 ^{−7}
Гликоген скелетных мышц	мг/г ткани	0,40 ± 0,02	0,09 ± 0,01	−76	2 × 10 ^{−8}

Примечание: полужирным шрифтом выделены достоверные эффекты, связанные с гипоксическим воздействием.

Наиболее сильный метаболический ответ был характерен для показателей, определяемых в эритроцитах (СОД, каталаза — резкое снижение) и тканях (липаза и гликоген печени, гликоген в мышцах — резкое снижение).

В условиях гипоксии происходит перестройка структуры корреляционных связей, которые объединяются в один фактор с существенным нарастанием плотности связей (рис. 3). Такой феномен позволяет интерпретировать эти показатели в совокупности как фактор метаболического напряжения. Перестройка основных корреляционных связей исследованных метаболических показателей под влиянием длительного прерывистого воздействия гипоксии отражена в таблице 2.

Специфические эффекты метаболических последствий длительного прерывистого гипоксического воздействия проявляются как разрушением старых, так и появлением новых корреляционных связей. Разрушение типичных для интактных животных корреляционных связей отмечается для липидов печени (с каталазой, холестерином и триглицеридами), глюкозы (с гликогеном мышц и ЛПНП) и холестерина с АЛТ. Оно отражает невозможность прежнего протекания типовых реакций синтеза углеводов и липидов, вероятнее всего, вследствие хронического энергодифицита, типовых реакций синтеза углеводов и липидов. Наиболее интересным является разрушение связи между уровнем глюкозы в крови и гликогеном мышц, что свидетельствует о коренной перестройке энергетического обмена мышц, основным источником энергии для которых становится утилизация аминокислот, а источником глюкозы для поддержания уровня гликогена — реакции глюконеогенеза, а не захват глюкозы из крови в связи с хроническим дефицитом глюкозы.

Под влиянием длительного прерывистого гипоксического воздействия у лабораторных животных начинают проявляться новые корреляционные связи, свидетельствующие о формировании новых метаболических «шаблонов» организма, связанных с параметрами липидного обмена. Обращает на себя внимание новая корреляционная связь уровня липидов печени и глюкозы крови, холестерина и гликогена мышц. Такие корреляционные связи могут свидетельствовать о более интенсивном вовлечении липидов в метаболические процессы в организме по сравнению с нормоксическими условиями. Определенный интерес представляет также появившаяся отрицательная корреляционная связь между показателями активности ферментов антиоксидантной защиты (СОД, каталаза). Она отражает угнетение их активности при накоплении продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), хотя в обычных условиях эти ферменты являются во многом субстрат-активируемыми и не влияют на активность друг друга.

ОБСУЖДЕНИЕ

Близких по своему содержанию работ, рассматривающих вопросы изменения метаболизма под влиянием длительной интермиттирующей гипоксии у лабораторных животных, нам выявить не удалось. Вероятно, это связано со сложностью методически корректного моделирования этого состояния, отсутствием вали-

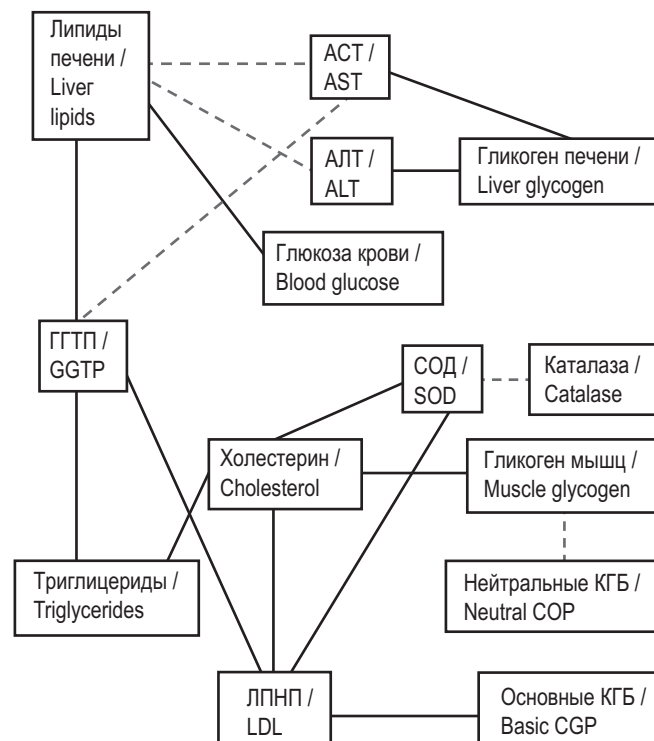


Рис. 3. Граф корреляционных связей метаболических показателей после длительного воздействия прерывистой умеренной гипоксии. Обозначения: непрерывная линия — умеренные положительные корреляционные связи, пунктирная линия — умеренные отрицательные корреляционные связи. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; КГБ — карбонильные группы белков; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; СОД — супероксиддисмутаза

дированных и стандартизированных методик его моделирования, вариативностью длительности гипоксического воздействия и его степени выраженности. Тем не менее необходимо отметить несколько работ, позволяющих сопоставить полученные нами результаты с данными других исследователей. Так, в работе [14] показана способность 10-дневного цикла интервальной гипоксической тренировки нормализовывать процессы ПОЛ и повышать активность угнетенных ферментов антиоксидантной защиты. В то же время в нашем исследовании, которое носило более длительный характер, возникающий в условиях хронической гипоксии дефицит кислорода закономерно сопровождался угнетением антиоксидантной системы (снижение активности СОД практически в 1000 раз и каталазы в 4 раза) и накоплением недоокисленных продуктов (повышение содержания основных карбонильных группировок в белках крови на 41%). Такое расхождение в динамике показателей ПОЛ и антиоксидантная система (АОС) свидетельствует о том, что механизмы, лежащие в основе кратковременного реабилитационного воздействия на организм человека при интервальных тренировках, принципиально отличаются от патогенетических механизмов длительного (28 недель) воздействия интермиттирующей гипоксии.

Таблица 2

**Перестройка корреляционных связей метаболических показателей под влиянием
длительного прерывистого воздействия гипоксии**

Table 2

Restructuring of correlations of metabolic parameters under the influence of long-term intermittent exposure to hypoxia

Показатель А	Показатель Б	Коэффициенты корреляции		Эффект гипоксии
		нормоксия	гипоксия	
Липиды печени	Каталаза	+ 0,58	+ 0,24	Разрушение
Липиды печени	Холестерин	+ 0,68	+ 0,22	Разрушение
Липиды печени	Триглицериды	+ 0,50	+ 0,27	Разрушение
Липиды печени	АЛТ	-0,52	-0,76	Усиление
Липиды печени	Глюкоза	+ 0,02	+ 0,83	Появление
Липиды печени	ГГТП	+ 0,23	+ 0,84	Появление
Липиды печени	АСТ	+ 0,36	-0,73	Появление
Липиды печени	Нейтр. КГБ	+ 0,01	-0,54	Появление
Холестерин	Триглицериды	+ 0,88	+ 0,70	Сохранение
Холестерин	Гликоген мышц	+ 0,03	+ 0,66	Появление
Холестерин	ЛПНП	-0,05	+ 0,95	Появление
Холестерин	СОД	-0,09	+ 0,67	Появление
Холестерин	АЛТ	-0,66	0,01	Разрушение
АЛТ	ГГТП	-0,57	-0,80	Усиление
АЛТ	АСТ	+ 0,20	-0,80	Появление
АЛТ	Гликоген печени	+ 0,38	+ 0,54	Усиление
АСТ	ГГТП	-0,64	-0,49	Ослабление
АСТ	Гликоген печени	0,06	+ 0,64	Появление
АСТ	Нейтр. КГБ	-0,23	+ 0,69	Появление
ГГТП	Триглицериды	+ 0,37	+ 0,61	Усиление
ГГТП	ЛПНП	+ 0,16	+ 0,61	Появление
ЛПНП	Гликоген мышц	-0,38	+ 0,68	Инверсия
ЛПНП	Осн. КГБ	-0,31	+ 0,58	Инверсия
ЛПНП	СОД	-0,39	+ 0,55	Инверсия
ЛПНП	Глюкоза	+ 0,66	-0,19	Разрушение
Гликоген мышц	Глюкоза	+ 0,58	-0,10	Разрушение
Гликоген мышц	Нейтр. КГБ	+ 0,49	-0,68	Инверсия
Гликоген мышц	Триглицериды	-0,58	+ 0,72	Инверсия
СОД	Каталаза	+ 0,25	-0,84	Появление
Нейтр. КГБ	Осн. КГБ	+ 0,96	+ 0,45	Ослабление

В работе [15] приводятся данные о взаимодействии различных регулирующих систем мозга при обструктивном апноэ сна, направленных на рассогласование вегетативной и эндокринной регуляции основного обмена, пищевого поведения, регуляции работы сердца и сосудов, перестройки углеводного и липидного обмена в мышцах, печени и адипоцитах, в том числе опосредуемых провоспалительными цитокинами. В принципиальном плане полученные нами данные не противоречат приведенным работам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее выраженные изменения в биохимических показателях после длительного воздействия прерывистого умеренного кислородного голодания отмечаются в клеточных структурах (клетки печени, скелетных мышц, эритроциты), в то время как показатели, регистрируемые в плазме крови животных, вероятно, в силу гомеостатических механизмов, намного более устойчивы к прерывистому гипоксическому воздействию.

вию. Это является закономерным, так как именно протекающие в клетках энергетические процессы являются объектом действия гипоксии, и последствия хронического волнообразного (интермиттирующего) гипоксического воздействия также должны иметь преимущественно внутриклеточную локализацию. Так, возникающий при хронической кислородной недостаточности энергодефицит в первую очередь проявляется в мобилизации углеводных резервов организма, что проявляется снижением гликогена в клетках печени и скелетных мышц в 4–5 раз. Однако даже такой мощной активации гликолитических реакций в тканях оказывается недостаточно для компенсации энергодефицита, что вызывает дополнительную утилизацию глюкозы крови (снижение на 37%) и вовлечение липидов в качестве субстратов энергопродукции (снижение содержания липидов в печени на 27%), переключение потока аминокислот с нефосфорилирующих процессов детоксикации на другие виды обмена (снижение активности субстратзависимого фермента детоксикации ГГТП на 14%).

Таким образом, сдвиги отражают достаточно глубокие изменения работы энергообеспечивающих механизмов клеток в ответ на длительное прерывистое гипоксическое воздействие.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European

Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Агальцов М.В., Драпкина О.М. Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: общность патофизиологических механизмов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021; 17(4): 594–605. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-08-05.
2. Евлампиева Л.Г., Ярославская Е.И., Харац В.Е. Взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ сна и факторов сердечно-сосудистого риска. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021; 36(1): 158–65. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-58-65.
3. Ярославская Е.И., Аксенова К.В., Харац В.Е., Сергейчик О.И. Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения ритма сердца: современное состояние проблемы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9(3): 40–8. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-40-48.
4. Яценко А.В., Коньков А.В. Взаимное влияние обструктивного апноэ сна и метаболического синдрома. Heal Food Biotechnol. 2019; 1(1): 14–26. DOI: 10.36107/hfb.2019.il.s144.
5. Головкова-Кучерявая М.С., Янишевский С.Н., Бочкарев М.В. и др. Патогенетические аспекты взаимосвязи инсульта и нарушений дыхания во сне. Артериальная гипертензия. 2022; 28(3): 224–34. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-3-224-234.
6. Кемстач В.В., Коростовцева Л.С., Головкова-Кучерявая М.С. и др. Синдром обструктивного апноэ сна и когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2020; 120(1): 90–5. DOI: 10.17116/jnevro202012001190.
7. Сухова Г.К. Интермиттирующая (периодическая) гипоксия: природа, некоторые системные механизмы. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.13. С.-Петерб. гос. ун-т; 2008.
8. Титович И.А., Болотова В.Ц. Изучение влияния длительной интермиттирующей гипоксической гипоксии на поведение и физическую работоспособность аутистических мышей. Инновации в здоровье нации : сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2015 года. ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России; 2015: 141–5.
9. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов Г.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы медицинской химии. 1995; 41(1): 24–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7771084>.
10. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. Methods Enzymol. 1990; 186: 464–78. DOI: 10.1016/0076-6879(90)86141-h.
11. Smith C.D., Carney J.M., Starke-Reed P.E. et al. Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991; 88(23): 10540–3. DOI: 10.1073/pnas.88.23.10540.
12. Давченко Е.О., Чиркин А.А. Новые методические подходы к определению концентрации гликогена в тканях и некоторые

- комментарии по интерпретации результатов. Судебно-медицинская экспертиза. 2010; (3): 25–8.
13. Прохорова М.И., Золотова Л.А., Флеров М.А. Методы биохимических исследований. Липидный и энергетический обмен. Учебное пособие. Л.: изд-во ЛГУ; 1982.
 14. Ельчанинова С.А., Смагина И.В., Кореньяк Н.А., Варшавский Б.Я. Влияние интервальной гипоксической тренировки на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов. Физиология человека. 2003; 29(3): 72–5.
 15. Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малавин А.Г. Сердечно-сосудистые и метаболические нарушения у пациентов с обструктивным апноэ сна. Архив внутренней медицины. 2018; 8(1): 12–21. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-12-21.
- ## REFERENCES
1. Agal'tsov M.V., Drapkina O.M. Obstruktivnoe apnoe sna i serdechno-sosudistaya komorbidnost': obshchnost' patofiziologicheskikh mekhanizmov [Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: common pathophysiological mechanisms]. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2021; 17(4): 594–605. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-08-05. (in Russian).
 2. Evlampieva L.G., Yaroslavskaya E.I., Kharats V.E. Vzaimosvyaz' sindroma obstruktivnogo apnoe sna i faktorov serdechno-sosudistogo riska [Relationship between obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk factors]. Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2021; 36(1): 158–65. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-58-65. (in Russian).
 3. Yaroslavskaya E.I., Aksenova K.V., Kharats V.E., Sergeichik O.I. Sindrom obstruktivnogo apnoe sna i narusheniya ritma serdtsa: sovremennoe sostoyanie problemy [Obstructive sleep apnea syndrome and cardiac arrhythmias: the current state of the problem]. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. 2020; 9(3): 40–8. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-40-48. (in Russian).
 4. Yashchenko A.V., Kon'kov A.V. Vzaimnoe vliyaniye obstruktivnogo apnoe sna i metabolicheskogo sindroma [Mutual influence of obstructive sleep apnea and metabolic syndrome]. Heal Food Biotechnol. 2019; 1(1): 14–26. DOI: 10.36107/hfb.2019.il.s144. (in Russian).
 5. Golovkova-Kucheryavaya M.S., Yanishevskii S.N., Bochkarev M.V. i dr. Patogeneticheskie aspekty vzaimosvyazi insul'ta i narushenii dykhaniya vo sne [Pathogenetic aspects of the relationship between stroke and breathing disorders during sleep]. Arterial'naya gipertenziya. 2022; 28(3): 224–34. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-3-224-234. (in Russian).
 6. Kemstach V.V., Korostovtseva L.S., Golovkova-Kucheryavaya M.S. i dr. Sindrom obstruktivnogo apnoe sna i kognitivnye narusheniya [Obstructive sleep apnea syndrome and cognitive impairment]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova. 2020; 120(1): 90–5. DOI: 10.17116/jnevro202012001190. (in Russian).
 7. Sukhova G.K. Intermittiruyushchaya (periodicheskaya) gipoksiya: priroda, nekotorye sistemnye mekhanizmy [Intermittent (periodic) hypoxia: nature, some systemic mechanisms]. Avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk : 03.00.13. S.-Peterb. gos. un-t; 2008. (in Russian).
 8. Titovich I.A., Bolotova V.Ts. Izuchenie vliyaniya dlitel'noi intermitiruyushchei gipoksicheskoi gipoksii na povedenie i fizicheskuyu rabotosposobnost' avtobrednykh myshei [Study of the effect of prolonged intermittent hypoxic hypoxia on the behavior and physical performance of outbred mice]. Innovatsii v zdorov'e natsii : sbornik materialov III Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, Sankt-Peterburg, 10–11 noyabrya 2015 goda. FGBOU VO SPKhFU Minzdrava Rossii; 2015: 141–5. (in Russian).
 9. Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Khodov D.A., Porotov G.E. Okislitel'naya modifikatsiya belkov syvorotki krovi cheloveka, metod ee opredeleniya [Oxidative modification of human serum proteins, method for its determination]. Voprosy meditsinskoi khimii. 1995; 41(1): 24–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7771084>. (in Russian).
 10. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. Methods Enzymol. 1990; 186: 464–78. DOI: 10.1016/0076-6879(90)86141-h.
 11. Smith C.D., Carney J.M., Starke-Reed P.E. et al. Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991; 88(23): 10540–3. DOI: 10.1073/pnas.88.23.10540.
 12. Davchenko E.O., Chirkin A.A. Novye metodicheskie podkhody k opredeleniyu kontsentratsii glikogena v tkanyakh i nekotorye kommentarii po interpretatsii rezul'tatov [New methodological approaches to determining the concentration of glycogen in tissues and some comments on the interpretation of the results]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2010; (3): 25–8. (in Russian).
 13. Prokhorova M.I., Zolotova L.A., Flerov M.A. Metody biokhimicheskikh issledovaniy. Lipidnyi i energeticheskii obmen [Methods of biochemical research. Lipid and energy metabolism]. Uchebnoe posobie. Leningrad: LGU Publ.; 1982. (in Russian).
 14. El'chaninova S.A., Smagina I.V., Korenyak N.A., Varshavskii B.Ya. Vliyaniye interval'noi gipoksicheskoi trenirovki na protsessy perekisnogo okisleniya lipidov i aktivnost' antioksidantnykh fermentov [Influence of interval hypoxic training on lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes]. Fiziologiya cheloveka. 2003; 29(3): 72–5. (in Russian).
 15. Gorbunova M.V., Babak S.L., Malyavin A.G. Serdechno-sosudistye i metabolicheskie narusheniya u patsientov s obstruktivnym apnoe sna [Cardiovascular and metabolic disorders in patients with obstructive sleep apnea]. Arkhiv vnutrennei meditsiny. 2018; 8(1): 12–21. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-12-21. (in Russian).