

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.76>

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ТКАНЯХ
ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС НА ФОНЕ ОСТРОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Научная статья

Канаева Е.С.¹, Павлова О.Н.^{2,*}, Гуленко О.Н.³, Сороковикова Т.В.⁴, Девяткин А.А.⁵, Лукенюк Е.В.⁶

¹ORCID : 0000-0002-1286-6165;

²ORCID : 0000-0002-8055-1958;

³ORCID : 0000-0001-6338-7095;

⁵ORCID : 0000-0001-7506-8040;

⁶ORCID : 0000-0002-5482-3075;

¹ Самарский государственный аграрный университет, Самара, Российская Федерация

^{2,4,5} Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

^{2,3} Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

⁵ Самарская областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И. Ерошевского, Самара, Российская Федерация

⁵ Приволжский государственный университет путей сообщения, Самара, Российская Федерация

⁵ Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, Тамбов, Российская Федерация

⁶ Самарский государственный университет путей сообщения, Самара, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (casiopeya13[at]mail.ru)

Аннотация

Вне зависимости от причин и условий развития гипоксии приводит к нарушению процессов биологического окисления и энергетического обмена в клетках. В настоящее время ведется активный поиск фармакологических средств защиты от гипоксии – антигипоксантов. Перспективными антигипоксантами являются экстракты смородины черной и малины лекарственной, так как они обладают широким спектром биофлавоноидов, алкалоидов, микроэлементов и других биологически активных веществ. Цель исследования – изучить изменения метаболизма липидов в сыворотке крови и тканях головного мозга крыс на фоне острой гемической гипоксии и применении растительных антигипоксантов. Исследования произведены на 60 белых беспородных крысах. Животные были разделены поровну на 6 групп. Одна группа – интактные крысы (нулевая группа). Животные 1 группы получали в течение недели до моделирования гипоксии экстракт смородины черной в дозе 100 мг/кг массы; животные 2 группы получали в аналогичный период и той же дозе экстракт малины лекарственной; животные 3 группы – цитохром С (в качестве эталонного антигипоксанта) в рекомендуемой дозе; животные 4 группы – получали смесь экстрактов смородины черной и малины лекарственной в соотношении 1:1 в дозе 200 мг/кг массы, а животные 5 группы – контроль, получавшие дистиллированную воду по аналогичной схеме в эквивалентном объеме. Антигипоксическое действие растительных экстрактов исследовали на модели гемической гипоксии. Липопротеины определяли электрофоретическим способом по стандартной методике при использовании стандартных наборов химических реактивов фирмы «Лахема» (Чехия). Фосфолипидный спектр определяли методом тонкослойной хроматографии с использованием силиконовых пластин фирмы «Силуфол» (Чехия). На фоне острой гемической гипоксии развиваются нарушения метаболизма липидов, характеризующиеся уменьшением доли суммарных фосфолипидов, концентрации РНН и ЛПВП и повышением концентрации ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов, общего холестерина и ЛРН, а расчет индексов атерогенности, Castelli 1 и 2 и атерогенного индекса плазмы подтверждают развитие выраженной дислипидемии. Использование антигипоксантов нивелирует негативное влияние гемической гипоксии на липидный обмен в тканях головного мозга и сыворотке крови крыс и наиболее выраженный положительный эффект наблюдается при применении смеси экстрактов малины лекарственной и смородины черной в соотношении 1:1.

Ключевые слова: крысы, гемическая гипоксия, метаболизм липидов, головной мозг, кровь.

**PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF LIPID METABOLISM IN BLOOD SERUM AND BRAIN TISSUE OF
RATS SUBJECTED TO ACUTE HEMIC HYPOXIA**

Research article

Канаева Е.С.¹, Павлова О.Н.^{2,*}, Гуленко О.Н.³, Сороковикова Т.В.⁴, Девяткин А.А.⁵, Лукенюк Е.В.⁶

¹ORCID : 0000-0002-1286-6165;

²ORCID : 0000-0002-8055-1958;

³ORCID : 0000-0001-6338-7095;

⁵ORCID : 0000-0001-7506-8040;

⁶ORCID : 0000-0002-5482-3075;

¹ Samara State Agrarian University, Samara, Russian Federation

^{2,4,5} Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

^{2,3} Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

⁵ Eroshevsky Regional Clinical Ophthalmological Hospital of Samara, Samara, Russian Federation

⁵ Volga State University of Railways, Samara, Russian Federation⁵ Derzhavin State University of Tambov, Tambov, Russian Federation⁶ Samara State University of Railway Transport, Samara, Russian Federation

* Corresponding author (casiopeya13[at]mail.ru)

Abstract

Regardless of the causes and conditions of development, hypoxia leads to disruption of biological oxidation and energy metabolism in cells. Currently, there is an active search for pharmacological means of protection against hypoxia – antihypoxants. Blackcurrant and raspberry extracts are promising antihypoxants, as they possess a wide range of bioflavonoids, alkaloids, trace elements and other biologically active substances. The aim of the research was to study the changes of lipid metabolism in blood serum and brain tissue of rats against the background of acute hemic hypoxia and application of herbal antihypoxants. The studies were performed on 60 white mongrel rats. The animals were divided equally into 6 groups. One group was intact rats (zero group). Group 1 animals received blackcurrant extract at a dose of 100 mg/kg wt. for a week before hypoxia modelling; group 2 animals received medicinal raspberry extract at a similar period and the same dose; group 3 animals received cytochrome C (as a reference antihypoxant) at the recommended dose; group 4 animals received a mixture of blackcurrant and medicinal raspberry extracts at a ratio of 1: 1 in a dose of 200 mg/kg of weight, and animals of group 5 – control, which received distilled water according to a similar scheme in an equivalent volume. Antihypoxic effect of plant extracts was studied on the model of hemic hypoxia. Lipoproteins were determined by electrophoretic method according to the standard technique using standard sets of chemical reagents from "Lahema" (Czech Republic). Phospholipid spectrum was determined by thin-layer chromatography using silicone plates of "Silufol" company (Czech Republic). Against the background of acute hemic hypoxia, lipid metabolism disorders develop, characterized by a decrease in the proportion of total phospholipids, PHN and HDL concentration and an increase in the concentration of LDL, VLDL, triglycerides, total cholesterol and LPH, and the calculation of atherogenicity indexes, Castelli 1 and 2 and atherogenic index of plasma confirm the development of marked dyslipoproteinemia. The use of antihypoxants levelled the negative effect of hemic hypoxia on lipid metabolism in brain tissue and blood serum of rats and the most pronounced positive effect was observed when using a mixture of extracts of medicinal raspberry and black currant in the ratio 1:1.

Keywords: rats, hemic hypoxia, lipid metabolism, brain, blood.

Введение

Клеточные и внутриклеточные мембраны играют ключевую роль в жизнедеятельности клеток и поэтому любое их повреждение сопровождается развитием тяжелых патологических состояний [1], [2]. Важным компонентом клеточных мембран являются липиды, за счет которых и реализуются барьерная и структурная функция. Нарушение барьерных свойств мембран или нарушение их вязкости приводит к изменениям работы мембранных структур клетки, дезорганизации жизнедеятельности клетки и заболеваниям организма [3]. Основу жизнедеятельности клетки составляет ее энергетика, определяющая нормальное протекание энергопродуцирующих и энергопотребляющих процессов и, соответственно, все остальные клеточные функции [4], [5], [6]. Вне зависимости от причин и условий развития гипоксии приводит к нарушению процессов биологического окисления и энергетического обмена в клетках. Кислородный дефицит является неблагоприятным условием для протекания реакций аэробного гликолиза, окислительного декарбоксилирования пирувата, цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и окислительного фосфорилирования. В связи с этим неизбежными следствиями гипоксии являются развитие энергетического дефицита, сдвиг клеточного метаболизма в сторону катаболических реакций, истощение запасов гликогена и активация реакций протеолиза. Преобладание анаэробного гликолиза приводит к накоплению избыточных количеств лактата с развитием ацидоза. Уменьшение продукции пирувата и, как следствие, ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) препятствует нормальному протеканию ключевых стадий ЦТК, процессов посттрансляционного ацетилирования белков, синтеза холестерина и других стероидов, высших жирных кислот, ацетилхолина, мелатонина и других биологически активных соединений [7], [8], [9].

Резкое снижение продукции АТФ сопровождается дисфункцией Na^+/K^+ -АТФ-азы и нарушением процесса формирования мембранных потенциалов, а также повреждением элементов цитоскелета и транспортных систем клетки. Увеличение цитоплазматического рН приводит к повышению проницаемости мембран лизосом и разрушению клеточных структур под действием лизосомальных гидролаз. Важнейшим звеном патогенеза гипоксии являются активация процессов перекисного окисления липидов, увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) и развитие оксидативного стресса [9].

Гемическая гипоксия – это вид гипоксии эндогенного происхождения, возникающий в результате уменьшения эффективной кислородной емкости крови и ее кислород транспортирующей функции. В основе патогенеза гемической гипоксии лежит гипоксемия, которая сопровождается снижением артерио-венозной разницы по кислороду и может сопровождаться нарушением биологического окисления.

Известно, что при различных видах гипоксии отмечается значительное повышение некоторых высокоактивных метаболитов фосфолипидов, приводящих к токсическому повреждению тканей. Поэтому в понимании нарушений метаболических процессов важное значение следует придавать изучению изменений в абсолютном содержании не только отдельных фосфолипидов, но и изменениям относительного содержания их в сумме фосфолипидов, так как каждой отдельной фракции и их соотношениям принадлежит своя специфическая роль в сложных процессах обмена веществ [2], [4], [5], [6].

Цель исследования – изучить изменения метаболизма липидов в сыворотке крови и тканях головного мозга крыс на фоне острой гемической гипоксии.

Методы и принципы исследования

Исследования произведены на 60 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.

Животные были разделены поровну на 6 групп. Одна группа – интактные крысы (нулевая группа). Животные 1 группы получали в течение недели до моделирования гипоксии экстракт смородины черной в дозе 100 мг/кг массы; животные 2 группы получали в аналогичный период и той же дозе экстракт малины лекарственной; животные 3 группы – цитохром С (в качестве эталонного антигипоксанта) в рекомендуемой дозе; животные 4 группы – получали смесь экстрактов смородины черной и малины лекарственной в соотношении 1:1 в дозе 200 мг/кг массы, а животные 5 группы – контроль, получавшие дистиллированную воду по аналогичной схеме в эквивалентном объеме. Антигипоксакнты вводили в течение 7 дней до моделирования гипоксии внутривенно с помощью зонда ежедневно, однократно.

Цитохром С разводили физиологическим раствором и вводили крысам внутримышечно также в течение 7 суток в дозе 0,1 мг/кг живой массы активного вещества.

Антигипоксическое действие растительных экстрактов исследовали на модели гемической гипоксии, которую воспроизводили путем однократного внутривенного введения нитрита натрия в дозе DL100 (200 мг/кг) [9].

Липопротеины определяли электрофоретическим способом по стандартной методике при использовании стандартных наборов химических реактивов фирмы «Лахема» (Чехия). Фосфолипидный спектр определяли методом тонкослойной хроматографии с использованием силиконовых пластин фирмы «Силуфол» (Чехия) [9]. На основании полученных данных был произведен расчет индекса атерогенности, атерогенного индекса плазмы и индексы Castelli 1 и 2 для сыворотки крови крыс и индекс атерогенности, а также индексы Castelli 1 и 2 для тканей головного мозга [10]. Цифровой материал эксперимента обрабатывали с помощью параметрических и непараметрических методов анализа.

Основные результаты

Первоначально были произведены исследования изменений концентраций различных фракций липидов и фосфолипидов в сыворотке крови крыс и результаты эксперимента представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 - Изменение содержания различных фракций фосфолипидов в сыворотке крови у крыс при гемической гипоксии на фоне нагрузки антигипоксантами растительного происхождения

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.76.1>

Группы	Показатель						
	PHN	PHEA	PHS	KL	S	LPN	Всего
0	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
1	80,6±2,91 ₁	75,4±2,63 ₁	30,3±1,11 ₁	16,7±0,62 _{1,2}	25,4±0,91 _{1,2}	3,95±0,15 _{1,2}	232,35±8,13
	1 < 0 на 12,6 %	1 > 0 на 13,6 %	1 < 0 на 18,5 %	1 > 0 на 15,9 %	1 < 0 на 21,4 %	1 > 0 на 31,2 %	1 < 0 на 5,4 %
	1 > 5 на 5,2 %	1 < 5 на 4,8 %	1 > 5 на 6,7 %	1 < 5 на 12,6 %	1 > 5 на 10,0 %	1 < 5 на 27,5 %	1≈5
2	78,4±2,83 ₁	73,6±2,87 _{1,2}	29,1±1,05 ₁	18,2±0,66 ₁	26,2±1,03 _{1,2}	4,12±0,17 _{1,2}	229,62±7,81
	2 < 0 на 15,1 %	2 > 0 на 10,8 %	2 < 0 на 21,8 %	2 > 0 на 26,4 %	2 < 0 на 18,9 %	2 > 0 на 36,9 %	2 < 0 на 6,5 %
	2 > 5 на 2,3 %	2 < 5 на 7,1 %	2 > 5 на 2,5 %	2 < 5 на 4,7 %	2 > 5 на 13,4 %	2 < 5 на 24,4 %	2≈5
3	79,1±2,95 ₁	74,8±2,51 ₁	30,5±0,97 _{1,2}	17,4±0,55 _{1,2}	27,4±1,04 _{1,2}	4,39±0,21 _{1,2}	233,59±8,43
	3 < 0 на 14,3 %	3 > 0 на 12,7 %	3 < 0 на 18,0 %	3 > 0 на 20,8 %	3 < 0 на 15,2 %	3 > 0 на 45,8 %	3 < 0 на 4,9 %
	3 > 5 на 3,2 %	3 < 5 на 5,6 %	3 > 5 на 7,4 %	7 < 5 на 8,9 %	7 > 5 на 18,6 %	7 < 5 на 19,4 %	3≈5
4	84,3±3,05 _{1,2}	73,4±2,71 _{1,2}	32,3±1,16 ₁	15,9±0,64 _{1,2}	28,8±1,08 _{1,2}	3,41±0,12 _{1,2}	238,11±7,38
	4 < 0 на 8,7 %	4 > 0 на 10,5 %	4 < 0 на 13,2 %	4 > 0 на 10,4 %	4 < 0 на 10,8 %	4 > 0 на 13,3 %	4 < 0 на 3,1 %
	4 > 5 на 10,1 %	4 < 5 на 7,3 %	4 > 5 на 13,7 %	4 < 5 на 16,8 %	4 > 5 на 24,7 %	4 < 5 на 37,4 %	4≈5
5	76,6±2,86	79,2±3,01	28,4±1,03	19,1±0,75	23,1±0,84	5,45±0,19	231,85±8,

Группы	Показатель						
	РНН	РНЕА	РНС	KL	S	LPН	Всего
	1	1	1	1	1	1	11
	5 < 0 на 17,1 %	5 > 0 на 19,3 %	5 < 0 на 23,7 %	5 > 0 на 32,6 %	5 < 0 на 24,5 %	5 > 0 на 81,1 %	5 < 0 на 5,6 %

Примечание: РНН – фосфатидилхолин, РНЕА - фосфатидилэтанолламин, РНС – фосфатидилсерин, KL – кардиолипин, S – сфингомиелин, LPН – лизофосфолипид. Различия достоверны при $P < 0,05$: 1 – по сравнению с показателями интактных животных; 2 – по сравнению с показателями контрольной группы

По результатам эксперимента, представленным в таблице 1, видно, что на фоне острой гемической гипоксии у крыс в сыворотке крови происходит снижение концентрации фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, сфингомиелина и всех фракций фосфолипидов, а также наблюдается рост концентрации фосфатидилэтанолламина, кардиолипина и лизофосфолипидов.

В сыворотке крови крыс при гемической гипоксии без коррекции установлено снижение соотношения сфингомиелина к фосфатидилхолину на 14,3% по сравнению с интактными животными, что свидетельствует о снижении жесткости липидной фазы мембраны, но при применении антигипоксантов снижение соотношения сфингомиелина к фосфатидилхолину было не столь значительным. В целом снижение коэффициента S/РНН предполагает интенсификацию жидкостных свойств мембран и снижение микровязкости липидного слоя. Уменьшение уровня фосфатидилхолина приводит к умеренному снижению отношения нейтральных фосфолипидов к кислым фосфолипидам, которое является индикатором интенсивности обменяемости фосфолипидов в данный момент.

Также у крыс на фоне гемической гипоксии установлено возрастание концентрации легкоокисляемых липидов, о чем свидетельствует снижение соотношения РНН/РНЕА на 30,3% по отношению к показателям интактных крыс, при этом у животных на фоне приема антигипоксантов данный коэффициент снизился не так значительно относительно интактных животных: у животных 1 и 2 групп он был ниже, чем у интактных крыс на 23,0%; у животных 3 группы – ниже на 23,7%, а у крыс 4 группы – ниже на 17,3%. Установлено снижение концентрации в сыворотке крови фосфатидилхолина, что приводит к возрастанию уровня лизофосфолипидов и метаболитов глицерофосфолипидов и это, в свою очередь, приводит к подавлению окислительно-восстановительных процессов и разрушению биологических мембран.

Таблица 2 - Различные фракции липидов в сыворотке крови у крыс при гемической гипоксии на фоне нагрузки растительными антигипоксантами

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.76.2>

Группы	Показатель				
	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л
0	1,29±0,05	2,36±0,08	0,54±0,02	1,19±0,04	3,81±0,13
1	1,04±0,04 ^{1,2}	2,65±0,09 ^{1,2}	0,62±0,03 ^{1,2}	1,47±0,05 ^{1,2}	4,61±0,17 ¹
	1 < 0 на 19,4 %	1 > 0 на 12,3 %	1 > 0 на 14,8 %	1 > 0 на 23,5 %	1 > 0 на 21,0 %
	1 > 5 на 11,8 %	1 < 5 на 14,2 %	1 < 5 на 11,4 %	1 < 5 на 9,3 %	1 < 5 на 8,7 %
2	1,11±0,05 ^{1,2}	2,71±0,10 ^{1,2}	0,65±0,02 ¹	1,52±0,06 ¹	4,51±0,16 ^{1,2}
	2 < 0 на 14,0 %	2 > 0 на 14,8 %	2 > 0 на 20,3 %	2 > 0 на 27,7 %	2 > 0 на 18,4 %
	2 > 5 на 19,4 %	2 < 5 на 12,3 %	2 < 5 на 7,1 %	2 < 5 на 6,2 %	2 < 5 на 10,7 %
3	1,09±0,03 ^{1,2}	2,78±0,12 ^{1,2}	0,64±0,03 ¹	1,49±0,05 ¹	4,57±0,17 ^{1,2}
	3 < 0 на 15,5 %	3 > 0 на 17,8 %	3 > 0 на 18,5 %	3 > 0 на 25,2 %	3 > 0 на 20,0 %
	3 > 5 на 17,2 %	3 < 5 на 10,0 %	3 < 5 на 8,5 %	3 < 5 на 8,0 %	3 < 5 на 9,5 %
4	1,17±0,04 ^{1,2}	2,57±0,11 ^{1,2}	0,59±0,03 ^{1,2}	1,38±0,04 ^{1,2}	4,15±0,15 ^{1,2}
	4 < 0 на 9,3 %	4 > 0 на 8,9 %	4 > 0 на 9,3 %	4 > 0 на 16,0 %	4 > 0 на 8,9 %
	4 > 5 на 25,8 %	4 < 5 на 16,8 %	4 < 5 на 15,7 %	4 < 5 на 14,8 %	4 < 5 на 17,8 %

Группы	Показатель				
	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л
5	0,93±0,03 ¹	3,09±0,11 ¹	0,70±0,04 ¹	1,62±0,05 ¹	5,05±0,18 ¹
	5 < 0 на 27,9 %	5 > 0 на 30,9 %	5 > 0 на 29,6 %	5 > 0 на 36,1 %	5 > 0 на 32,5 %

Примечание: Различия достоверны при $P < 0,05$: 1 – по сравнению с показателями интактных животных; 2 – по сравнению с показателями контрольной группы

Согласно табличным данным, на фоне гемической гипоксии в сыворотке крови установлено снижение концентрации ЛПВП и повышение концентрации ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов и общего холестерина.

Для выявления особенностей метаболических нарушений при гипоксии и других патологических состояниях большое значение имеют не абсолютные значения концентрации липидов в сыворотке крови или других тканях организма, а баланс атерогенных и антиатерогенных липопротеидов. Поэтому в клинических исследованиях для оценки дисбаланса обмена липидов используют расчетные индексы.

На основании полученных данных был произведен расчет индекса атерогенности, атерогенного индекса плазмы и индексы Castelli 1 и 2 (рис. 1, 2 и 3).

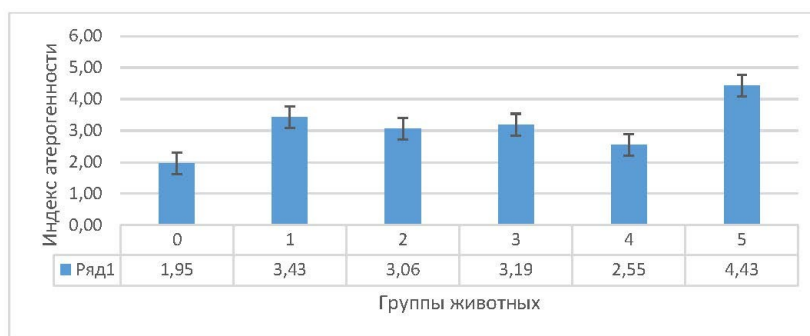


Рисунок 1 - Индекс атерогенности сыворотки крови крыс на фоне гемической гипоксии и ее коррекции антигипоксантами

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.76.3>

Согласно данным, показанным на рисунке 1, установлено повышение индекса атерогенности в сыворотке крови крыс на фоне гемической гипоксии. Так у животных 5 группы он был больше, чем у интактных крыс на 127,2%, при этом у крыс, получавших антигипоксанта этот индекс также был больше, чем у интактных животных: в 1 группе – выше на 75,9%; в 2 группе – выше на 56,9%, в 3 группе – выше на 63,6%, а в 4 группе – выше на 30,8%, но существенно ниже, чем у крыс контрольной группы: в 1 группе – ниже на 22,6%; в 2 группе – ниже на 30,9%, в 3 группе – ниже на 28,0%, а в 4 группе – ниже на 42,4%.

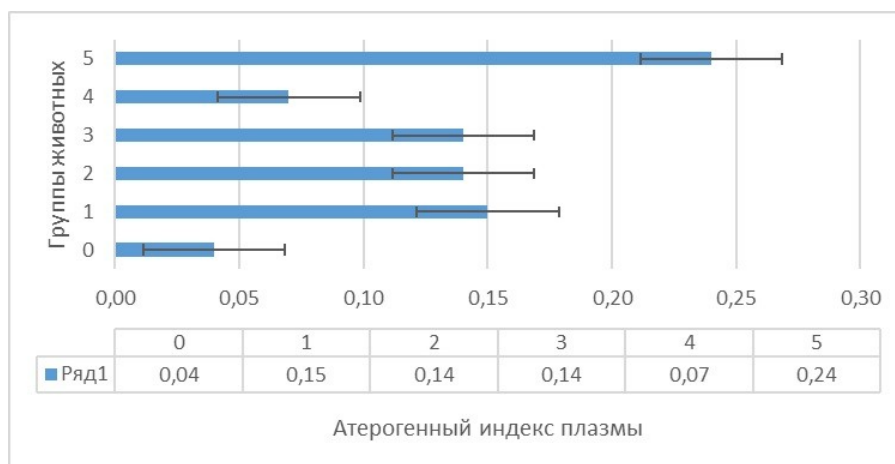


Рисунок 2 - Атерогенный индекс плазмы крыс на фоне гемической гипоксии и ее коррекции антигипоксантами

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.76.4>

Согласно рисунку 2, установлено многократное повышение атерогенного индекса плазмы крови крыс на фоне гемической гипоксии. Так у животных 5 группы он вырос в 6 раз по сравнению с интактными крысами, у крыс 1 группы – в 3,75 раза, у крыс 2 и 3 групп – вырос в 3,5 раза, у животных 4 группы – вырос в 1,75 раза. Стоит отметить, что применение антигипоксантов способствовало сдерживанию роста атерогенного индекса плазмы у крыс при гемической гипоксии и у животных 1, 2, 3 и 4 групп он был ниже на 37,5%, 41,7%, 41,7% и 70,8% соответственно по сравнению с крысами контрольной 5 группы.

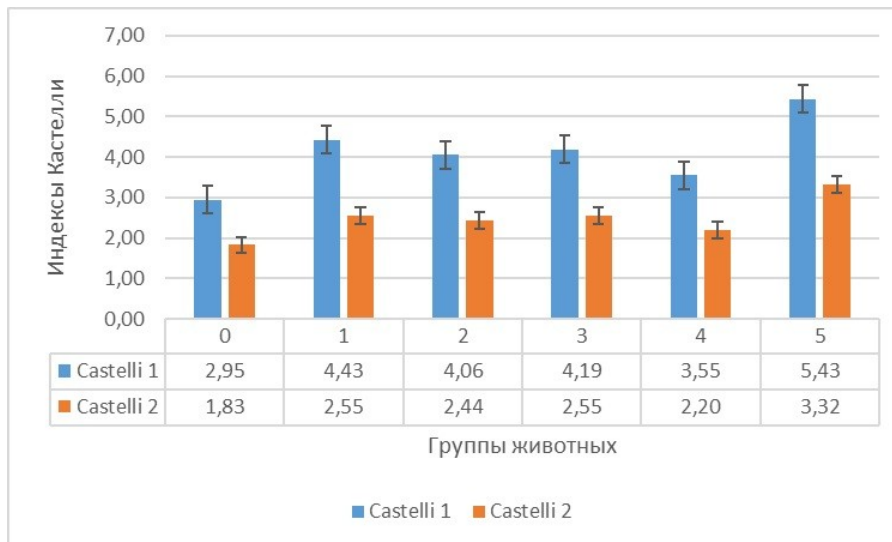


Рисунок 3 - Индексы Castelli 1 и 2 плазмы крыс на фоне гемической гипоксии и ее коррекции антигипоксантами
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.76.5>

Согласно данным, показанным на рисунке 3, установлено повышение индексов Castelli 1 и 2 плазмы крови крыс на фоне гемической гипоксии. Так, у животных 5 группы индекс Castelli 1 был больше, чем у интактных крыс на 84,1%, при этом у крыс, получавших антигипоксанты этот индекс также был больше, чем у интактных животных: в 1 группе – выше на 30,2%; в 2 группе – выше на 37,6%, в 3 группе – выше на 42,0%, а в 4 группе – выше на 20,3%, но существенно ниже, чем у крыс контрольной группы: в 1 группе – ниже на 18,4%; в 2 группе – ниже на 25,2%, в 3 группе – ниже на 22,8%, а в 4 группе – ниже на 34,6%.

В отношении индекса Castelli 2 было установлено, что у животных 5 группы он был больше, чем у интактных крыс на 81,4%, при этом у крыс, получавших антигипоксанты этот индекс также был больше, чем у интактных животных: в 1 группе – выше на 39,3%; во 2 группе – выше на 33,3%, в 3 группе – выше на 39,3%, а в 4 группе – выше на 20,2%, но существенно ниже, чем у крыс контрольной группы: в 1 группе – ниже на 23,2%; во 2 группе – ниже на 26,5%, в 3 группе – ниже на 23,2%, а в 4 группе – ниже на 33,7%.

Установленный факт, что головной мозг характеризуется высоким содержанием липидов и они являются не только структурными компонентами, но и важнейшими участниками его функциональной активности. Фосфолипидный состав нервной ткани практически постоянен, вследствие защищенности ЦНС от различных внешних воздействий и его изменение рассматривается обычно как патология. При острой гемической гипоксии установлены изменения концентрации различных фракций фосфолипидов в тканях головного мозга крыс и они отражены в таблице 3.

Таблица 3 - Изменение содержания различных фракций фосфолипидов в тканях головного мозга у крыс при гемической гипоксии на фоне нагрузки антигипоксантами растительного происхождения

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.76.6>

Группы	Показатель						
	PНН	PHEA	PHS	KL	S	LPH	Всего
Интактные	36,2±1,37	16,4±0,62	13,4±0,52	9,8±0,37	10,6±0,41	7,0±0,24	93,4±3,36
1	30,7±1,07 ₁	13,1±0,51 ₁	11,8±0,36 ₁	7,9±0,27 ^{1,2}	14,2±0,54 _{1,2}	8,1±0,29 ^{1,2}	85,8±3,00 ₁
	1 < 0 на 15,2 %	1 < 0 на 20,1 %	1 < 0 на 11,9 %	1 < 0 на 19,4 %	1 > 0 на 34,0 %	1 > 0 на 15,7 %	1 < 0 на 8,1 %
	1 > 5 на 4,1 %	1 > 5 на 4,0 %	1 > 5 на 1,7 %	1 > 5 на 16,2 %	1 < 5 на 9,6 %	1 < 5 на 26,4 %	1≈5
2	30,9±0,98	13,8±0,58	12,0±0,44	8,1±0,33 ^{1,2}	14,7±0,50	8,8±0,26 ^{1,2}	88,3±3,35

Группы	Показатель						
	РНН	РНЕА	РНС	KL	S	LPН	Всего
	1	1,2	1		1		
	2 < 0 на 14,6 %	2 < 0 на 15,9 %	2 < 0 на 10,4 %	2 < 0 на 17,3 %	2 > 0 на 38,7 %	2 > 0 на 25,7 %	2 < 0 на 5,5 %
	2 > 5 на 4,7 %	2 > 5 на 9,5 %	4 > 5 на 3,4 %	4 > 5 на 19,1 %	4 < 5 на 6,4 %	4 < 5 на 20,0 %	2≈5
3	30,2±1,11 ₁	13,4±0,37 ₁	11,9±0,39 ₁	8,0±0,31 ^{1,2}	14,3±0,52 _{1,2}	8,6±0,31 ^{1,2}	86,4±2,68 ₁
	3 < 0 на 16,6 %	3 < 0 на 18,3 %	3 < 0 на 11,2 %	3 < 0 на 18,4 %	3 > 0 на 34,9 %	3 > 0 на 22,9 %	3 < 0 на 7,5 %
	3 > 5 на 2,4 %	3 > 5 на 6,3 %	3 > 5 на 2,6 %	3 > 5 на 17,6 %	3 < 5 на 8,9 %	3 < 5 на 21,8 %	3≈5
4	31,5±1,13 ₁	14,6±0,54 _{1,2}	12,2±0,46 ₁	8,7±0,29 ^{1,2}	13,1±0,47 _{1,2}	7,9±0,24 ^{1,2}	88,0±3,31
	4 < 0 на 13,0 %	4 < 0 на 11,0 %	4 < 0 на 9,0 %	4 < 0 на 11,2 %	4 > 0 на 23,6 %	4 > 0 на 12,9 %	4 < 0 на 5,8 %
	4 > 5 на 6,8 %	4 > 5 на 15,9 %	4 > 5 на 5,2 %	4 > 5 на 27,9 %	4 < 5 на 16,6 %	4 < 5 на 18,6 %	4≈5
5	29,5±1,09 ₁	12,6±0,42 ₁	11,6±0,42 ₁	6,8±0,27 ^{1,2}	15,7±0,61 ₁	9,7±0,34 ¹	85,9±3,19 ₁
	5 < 0 на 18,5 %	5 < 0 на 23,2 %	5 < 0 на 13,4 %	5 < 0 на 30,6 %	5 < 0 на 48,1 %	5 < 0 на 38,6 %	5 < 0 на 8,0 %

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

Согласно представленным данным, установлено, что в тканях мозга крыс при гемической гипоксии наблюдается уменьшение концентрации фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, кардиолипина и повышение концентрации сфингомиелина и лизофосфолипида, что отражается некоторым снижением общей концентрации фракций фосфолипидов.

В тканях головного мозга крыс при гемической гипоксии без коррекции установлено возрастание соотношения сфингомиелина к фосфатидилхолину на 81,8% по сравнению с интактными животными, что свидетельствует о росте жесткости липидной фазы мембраны и применение антигипоксантов способствовало не столь значительному росту коэффициента S/РНН, как при гипоксии без коррекции, но однако этот коэффициент был также значительно выше, чем у интактных животных: в 1 группе – выше на 57,9%; в 2 группе – выше на 62,5%, в 3 группе – выше на 61,7%, а в 4 группы – выше на 42,0%. В целом увеличение коэффициента S/РНН предполагает нивелирование жидкостных свойств мембран и повышение микровязкости липидного слоя.

Повышение концентрации LPН, обладающего высокотоксическим действием, в тканях головного мозга косвенно свидетельствует об усилении активности фосфолипазы.

В контрольной группе крыс в тканях мозга на фоне гемической гипоксии установлено незначительное снижение концентрации легкоокисляемых липидов в тканях головного мозга, о чем свидетельствует возрастание соотношения РНН/РНЕА на 6,0% по отношению к интактным животным, при этом у крыс на фоне приема антигипоксантов данный коэффициент колебался в сторону увеличения и снижения, незначительно отличаясь от интактных животных.

При острой гемической гипоксии также установлены изменения концентрации различных фракций липидов в тканях головного мозга крыс и они отражены в таблице 4.

Таблица 4 - Различные фракции липидов в тканях головного мозга крыс при гемической гипоксии на фоне нагрузки растительными антигипоксантами

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.76.7>

Группы	Показатель				
	ЛПВП, мг/г белка	ЛПНП, мг/г белка	ЛПОНП, мг/г белка	Триглицериды, мг/г белка	Общий холестерин, мг/г белка
0	32,5±1,17	17,9±0,64	15,3±0,59	32,7±1,18	22,6±0,79
1	24,3±0,87 ¹	22,2±0,77 ¹	18,0±0,64 ¹	39,1±1,36 ^{1,2}	27,5±0,96 ¹
	1 < 0 на 25,2 %	1 > 0 на 24,0 %	1 > 0 на 17,6 %	1 > 0 на 19,6 %	1 > 0 на 21,7 %

Группы	Показатель				
	ЛПВП, мг/г белка	ЛПНП, мг/г белка	ЛПОНП, мг/г белка	Триглицериды, мг/г белка	Общий холестерин, мг/г белка
	1 > 5 на 6,6 %	1 < 5 на 3,5 %	1 < 5 на 5,8 %	1 < 5 на 7,1 %	1 < 5 на 5,5 %
2	24,1±0,84 ¹	22,3±0,81 ¹	18,2±0,66 ¹	39,4±1,45 ¹	27,6±0,88 ¹
	2 < 0 на 25,8 %	2 > 0 на 24,6 %	2 > 0 на 19,0 %	2 > 0 на 20,5 %	2 > 0 на 22,1 %
	2 > 5 на 5,7 %	2 < 5 на 3,0 %	2 < 5 на 4,7 %	2 < 5 на 6,4 %	2 < 5 на 5,2 %
3	23,9±0,76 ¹	22,5±0,83 ¹	18,4±0,61 ¹	39,6±1,49 ¹	27,4±0,91 ¹
	3 < 0 на 26,5 %	3 > 0 на 25,7 %	3 > 0 на 20,3 %	3 > 0 на 21,1 %	3 > 0 на 21,2 %
	3 > 5 на 4,8 %	3 < 5 на 2,2 %	3 < 5 на 3,7 %	3 < 5 на 5,9 %	3 < 5 на 5,8 %
4	27,8±1,01 ^{1,2}	21,1±0,68 ^{1,2}	17,5±0,56 ^{1,2}	37,6±1,35 ^{1,2}	26,8±0,93 ^{1,2}
	4 < 0 на 14,5 %	4 > 0 на 17,9 %	4 > 0 на 14,4 %	4 > 0 на 15,0 %	4 > 0 на 18,6 %
	4 > 5 на 21,9 %	4 < 5 на 8,3 %	4 < 5 на 8,4 %	4 < 5 на 10,7 %	4 < 5 на 7,9 %
5	22,8±0,88 ¹	23,0±0,81 ¹	19,1±0,71 ¹	42,1±1,55 ¹	29,1±1,05 ¹
	5 < 0 на 29,8 %	5 > 0 на 28,5 %	5 > 0 на 24,8 %	5 > 0 на 28,7 %	5 > 0 на 28,2 %

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

Таким образом, на фоне гемической гипоксии в тканях мозга установлено снижение концентрации ЛПВП и повышение концентрации ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов и общего холестерина.

На основании полученных данных был произведен расчет индекса атерогенности и индексы Castelli 1 и 2 (рис. 4 и 5).

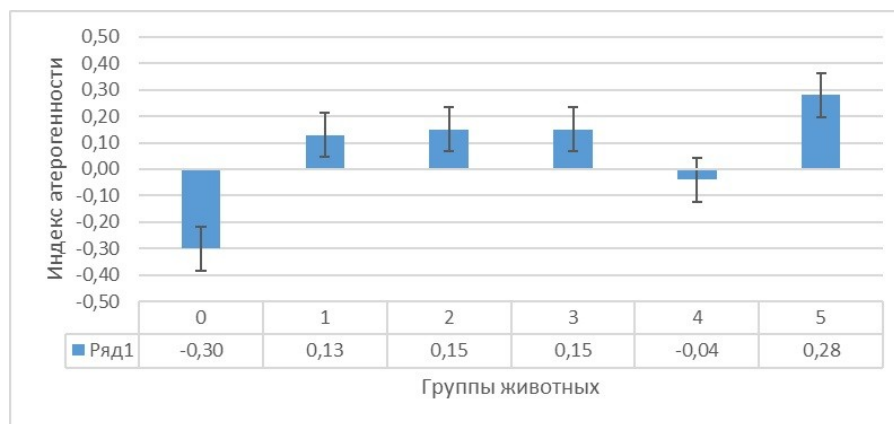


Рисунок 4 - Индекс атерогенности тканей головного мозга крыс на фоне гемической гипоксии и ее коррекции антигипоксантами

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.76.8>

Согласно данным, показанным на рисунке 4, установлено повышение индекса атерогенности в тканях головного мозга крыс на фоне гемической гипоксии. Так у животных 5 группы он был больше, чем у интактных крыс на 93,3%, при этом у крыс, получавших антигипоксанта этот индекс также был больше, чем у интактных животных: в 1 группе – выше на 43,3%; в 2 группе – выше на 50,0%, в 3 группе – выше на 50,0%, а в 4 группе – выше на 86,7%, но существенно ниже, чем у крыс контрольной группы: в 1 группе – ниже на 53,6%; в 2 группе – ниже на 46,4%, в 3 группе – ниже на 46,4%, а в 4 группе – ниже на 114,3%.

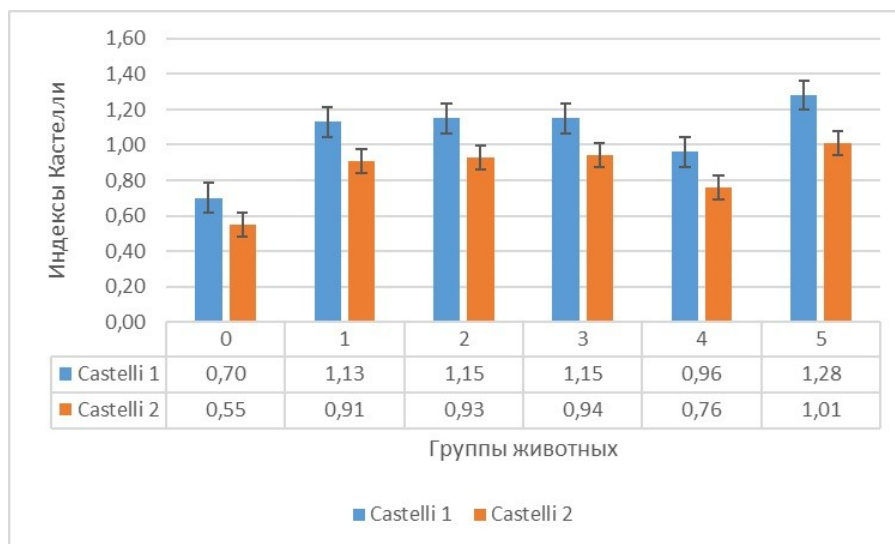


Рисунок 5 - Индексы Castellini тканей головного мозга крыс на фоне гемической гипоксии и ее коррекции антигипоксантами

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.76.9>

Согласно данным, показанным на рисунке 5, установлено повышение индексов Castellini 1 и 2 в тканях головного мозга крыс на фоне гемической гипоксии. Так, у животных 5 группы индекс Castellini 1 был больше, чем у интактных крыс на 82,9%, при этом у крыс, получавших антигипоксанта этот индекс также был больше, чем у интактных животных: в 1 группе – выше на 61,4%; в 2 и 3 группах – выше на 64,3%, а в 4 группе – выше на 37,1%, но существенно ниже, чем у крыс контрольной группы: в 1 группе – ниже на 11,7%; в 2 и 3 группах – ниже на 10,2%, а в 4 группе – ниже на 25,0%.

В отношении индекса Castellini 2 было установлено, что у животных 5 группы он был больше, чем у интактных крыс на 83,6%, при этом у крыс, получавших антигипоксанта этот индекс также был больше, чем у интактных животных: в 1 группе – выше на 65,5%; в 2 группе – выше на 69,1%, в 3 группе – выше на 70,9%, а в 4 группе – выше на 38,2%, но существенно ниже, чем у крыс контрольной группы: в 1 группе – ниже на 9,9%; в 2 группе – ниже на 7,9%, в 3 группе – ниже на 6,9%, а в 4 группе – ниже на 24,8%.

Обсуждение

В ходе исследования установлено, что гемическая гипоксия провоцирует значительные изменения в концентрации фракций липидов и фосфолипидов в сыворотке крови и тканях головного мозга крыс, что свидетельствует о глубоких метаболических нарушениях в их организме.

При моделировании острой гемической гипоксии в сыворотке крови и тканях головного мозга установлено уменьшение доли суммарных фосфолипидов, при том, что тенденции в изменении отдельных фракций фосфолипидов были разными:

- в сыворотке крови на фоне гипоксии установлено возрастание концентрации РНЕА и LPH и снижение концентраций РНН, РНС, KL и S;
- в тканях головного мозга на фоне гемической гипоксии установлено возрастание концентрации S и LPH и снижение концентраций РНН, РНЕА, РНС и KL.

Увеличение концентрации LPH может происходить из-за увеличения активности фосфолипаз A_1 и A_2 или из-за накопления ионов кальция в тканях, являющихся активаторами фосфолипаз, а также это может возникать вследствие ингибирования активности лизофосфолипазы, участвующей в превращении LPH в глицерофосфолин и жирную кислоту.

Важным является факт снижения концентрации кардиолепина в сыворотке крови и тканях головного мозга на фоне гемической гипоксии. Дело в том, что каждая молекула АТФ-АДФ-синтетазы в норме образует комплекс с шестью молекулами KL и нарушение липидного окружения фермента приводит к изменению его активности и подтверждает нарушение энергетического обмена в клетках при гипоксии.

Также выявлено уменьшение концентрации РНН и РНЕА в сыворотке крови и тканях головного мозга при гемической гипоксии и этот факт играет роль в работе кальциевого насоса, который регулируется процессом метилирования РНЕА, приводящему к образованию РНН.

В целом перераспределение соотношения индивидуальных фосфолипидов в сыворотке крови крыс и тканях мозга крыс на фоне острой гипоксии, является существенным фактором нарушения барьерной и транспортной функции биологических мембран.

Гемическая гипоксия оказывает влияние на различные фракции липидов в сыворотке крови и тканях головного мозга крыс, что проявляется снижением концентрации ЛПВП и повышение концентрации ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов и общего холестерина.

Также, при оценке степени дисбаланса обмена липидов с помощью расчетных индексов на фоне гипоксии, было установлено их существенное повышение. Коэффициент атерогенности – расчетный показатель соотношения

концентрации липопротеинов низкой и высокой плотности, отражающий степень риска развития заболеваний сердца и сосудов и степень дислипидемии.

В целом, индексы Castelli 1 и 2 отражают соотношение между атерогенными и антиатерогенными липидами и являются индикаторами повреждения сердечно-сосудистой системы, чем выше эти индексы, тем более вероятен шанс возникновения атеросклероза.

Атерогенный индекс плазмы также отражает баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами, но указывает на скорость этерификации холестерина в ЛПВП и размер частиц ЛПВП и ЛПНП. Высокие значения этого индекса являются показателями увеличения количества маленьких частиц ЛПВП и маленьких плотных частиц ЛПНП и повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Повышение всех вышеуказанных индексов на фоне гемической гипоксии в сыворотке крови и тканях головного мозга также свидетельствует о возникновении дислипидемии.

Стоит отметить, что применение антигипоксантов способствует нивелированию нарушений метаболизма липидов крыс и наиболее выраженный положительный эффект наблюдается при использовании смеси растительных экстрактов смородины черной и малины лекарственной в соотношении 1:1.

Заключение

На фоне острой гемической гипоксии развиваются нарушения метаболизма липидов, характеризующиеся уменьшением доли суммарных фосфолипидов, концентрации РНН и ЛПВП и повышением концентрации ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов, общего холестерина и ЛРН, а расчет индексов атерогенности, Castelli 1 и 2 и атерогенного индекса плазмы подтверждают развитие выраженной дислипидемии. Использование антигипоксантов нивелирует негативное влияние гемической гипоксии на липидный обмен в тканях головного мозга и сыворотке крови крыс и наиболее выраженный положительный эффект наблюдается при применении смеси экстрактов малины лекарственной и смородины черной в соотношении 1:1.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Ким А.Е. Патологические механизмы неблагоприятного взаимодействия гипоксии и температурных факторов в отношении физической работоспособности / А.Е. Ким, Е.Б. Шустов, И.П. Зайцева [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2022. — № 66 (4). — С. 94–106. — DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.94-106.
2. Стасюк О.Н. Экспериментальное исследование влияния дефицита кислорода на кислотно-основное состояние / О.Н. Стасюк, Е.В. Альфонсова, Н.Д. Авсеенко // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 6. — С. 130–137. — DOI: 10.17513/spno.25558.
3. Chen P.-S. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases / P.-S. Chen, W.-T. Chiu, P.-L. Hsu [et al.] // Journal of Biomedical Science. — 2020. — № 27.
4. Бизенкова М.Н. Общие закономерности метаболических расстройств при гипоксии различного генеза и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции / М.Н. Бизенкова // Современные проблемы науки и образования. — 2008. — № 6 (2). — С. 13–16.
5. Осипенко А.Н. Влияние нарушений метаболизма жирных кислот, гипоксии артериальной стенки и внутрибляшечных кровоизлияний на аккумуляцию липидов в сосудах с атеросклерозом / А.Н. Осипенко // Acta biomedica scientifica. — 2021. — № 6 (2). — С. 70–80. — DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.8.
6. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции / Л.Д. Лукьянова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2011. — № 1. — С. 3–19.
7. Приходько В.А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней / В.А. Приходько, Н.О. Селизарова, С.В. Оковитый // Архив патологии. — 2021. — № 83 (2). — С. 52–61. — DOI: 10.17116/patol20218302152.
8. Молов А.А. Адаптация головного мозга и сердца к недостатку кислорода / А.А. Молов, К.Ю. Шхагумов, И.Х. Борукаева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2019. — № 2. — С. 133–134.
9. Канаева А.М. Индексы липидного обмена, информативность и клиническое значение при оценке атерогенности липидного профиля крови / А.М. Канаева, Е.Р. Бойко // Медицинский академический журнал. — 2017. — № 1. — С. 41–50.
10. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. — М., 1990. — 19 с.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Kim A.E. Patofiziologicheskie mehanizmy neblagoprijatnogo vzaimodejstviya gipoksii i temperaturnyh faktorov v otnoshenii fizicheskoj rabotosposobnosti [Pathophysiological mechanisms of the adverse interaction between hypoxia and temperature factors in relation to physical performance] / A.E. Kim, E.B. Shustov, I.P. Zajtseva [et al.] // Pathological

Physiology and Experimental Therapy. — 2022. — № 66 (4). — P. 94–106. — DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.94-106. [in Russian]

2. Stasjuk O.N. Eksperimental'noe issledovanie vlijaniya defitsita kisloroda na kislotno-osnovnoe sostojanie [Experimental study of the effect of oxygen deficiency on acid-base state] / O.N. Stasjuk, E.V. Al'fonsova, N.D. Avseenko // Modern Problems of Science and Education. — 2016. — № 6. — P. 130–137. — DOI: 10.17513/spno.25558. [in Russian]

3. Chen P.-S. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases / P.-S. Chen, W.-T. Chiu, P.-L. Hsu [et al.] // Journal of Biomedical Science. — 2020. — № 27.

4. Bizenkova M.N. Obschie zakonomernosti metabolicheskikh rasstrojstv pri gipoksii razlichnogo geneza i patogeneticheskoe obosnovanie printsipov ih medikamentoznoj korrektsii [General regularities of metabolic disorders in hypoxia of different genesis and pathogenetic substantiation of the principles of their drug correction] / M.N. Bizenkova // Modern Problems of Science and Education. — 2008. — № 6 (2). — P. 13–16. [in Russian]

5. Osipenko A.N. Vlijanie narushenij metabolizma zhirnyh kislot, gipoksii arterial'noj stenki i vnutribljashhechnyh krovoizlijanij na akumuljatsiju lipidov v sosudah s aterosklerozom [Effect of impaired fatty acid metabolism, arterial wall hypoxia and intracerebral haemorrhage on lipid accumulation in vessels with atherosclerosis] / A.N. Osipenko // Acta biomedica scientifica. — 2021. — № 6 (2). — P. 70–80. — DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.8. [in Russian]

6. Luk'janova L.D. Sovremennye problemy adaptatsii k gipoksii. Signal'nye mehanizmy i ih rol' v sistemnoj reguljatsii [Modern problems of adaptation to hypoxia. Signalling mechanisms and their role in system regulation] / L.D. Luk'janova // Pathological Physiology and Experimental Therapy. — 2011. — № 1. — P. 3–19. [in Russian]

7. Prihod'ko V.A. Molekuljarnye mehanizmy razvitija gipoksii i adaptatsii k nej [Molecular mechanisms of hypoxia development and adaptation to it] / V.A. Prihod'ko, N.O. Selizarova, S.V. Okovityj // Pathology Archive. — 2021. — № 83 (2). — P. 52–61. — DOI: 10.17116/patol20218302152. [in Russian]

8. Molov A.A. Adaptatsija golovnogo mozga i serdtsa k nedostatku kisloroda [Adaptation of the brain and heart to oxygen deficiency] / A.A. Molov, K.Ju. Shhagumov, I.H. Borukaeva [et al.] // Modern Problems of Science and Education. — 2019. — № 2. — P. 133–134. [in Russian]

9. Kanaeva A.M. Indeksy lipidnogo obmena, informativnost' i klinicheskoe znachenie pri otsenke aterogenosti lipidnogo profilja krovi [Lipid metabolism indices, informativeness and clinical significance in the assessment of atherogenicity of blood lipid profile] / A.M. Kanaeva, E.R. Bojko // Medical Academic Journal. — 2017. — № 1. — P. 41–50. [in Russian]

10. Metodicheskie rekomendacii po jeksperimental'nomu izucheniju preparatov, predlagaemyh dlja klinicheskogo izuchenija v kachestve antigipoksicheskikh sredstv [Methodical recommendations for experimental study of drugs proposed for clinical investigation as antihypoxants] / Ed. by L.D. Lukyanova. — Moscow; 1990. — 19 p. [in Russian]