

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НАРУШЕННОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ АДАПТАЦИОННОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ У КРЫС ПУТЁМ АКТИВАЦИИ PPAR α

Нарыжная Н.В.,
Деркачев И.А.,
Курбатов Б.К.,
Сиротина М.А.,
Килин М.,
Маслов Л.Н.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Нарыжная Наталья Владимировна,
e-mail: natalynar@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Известно, что протекторное действие адаптационных и кондиционирующих воздействий ослаблено у животных с метаболическим синдромом (МетС). МетС может лежать в основе неэффективности кардиопротекции в клинических условиях.

Цель исследования. Выявить взаимосвязь между нарушением углеводного и липидного обмена и снижением эффективности инфаркт-лимитирующего влияния умеренной хронической нормобарической гипоксии (ХНГ); проверить возможность коррекции сниженной кардиопротекции путём нормализации углеводного и липидного обменов.

Методы. В исследование включено 64 крысы линии Wistar. МетС вызывали кормлением животных высокоуглеводной высокожировой диетой в течение 84 дней. ХНГ проводили в течение 21 дня в режиме: 12 % O₂; 0,3 % CO₂. В питьевую воду крысам с МетС добавляли метформин в дозе 200 мг/кг/сут. или агонист PPAR α WY14643 в дозе 1 мг/кг/сут. в течение адаптации к гипоксии. Проводили 45-минутную коронароокклюзию и 120-минутную реперфузию, определяли размер инфаркта. В сыворотке крови исследовали показатели липидного и углеводного обменов, лептин, адипонектин.

Результаты. Инфаркт-лимитирующий эффект ХНГ оказался ослаблен у животных с МетС. Размер инфаркта показал прямую корреляционную взаимосвязь со снижением толерантности к глюкозе и содержанием триглицеридов в сыворотке крови. Применение терапии метформином не привело к восстановлению инфаркт-лимитирующего эффекта ХНГ, в то время как нормализация липидного обмена при использовании агониста PPAR α WY14643 скорректировала нарушение адаптационной кардиопротекции при метаболическом синдроме у крыс.

Заключение. Отсутствие кардиопротекции при ХНГ у крыс с МетС связано с нарушением углеводного и липидного обменов. Агонист PPAR α восстанавливает нарушенный липидный обмен и адаптационную кардиопротекцию.

Ключевые слова: миокард, инфаркт, адаптация к гипоксии, метаболический синдром, метформин, PPAR α

Статья поступила: 16.05.2023
Статья принята: 25.01.2024
Статья опубликована: 26.03.2024

Для цитирования: Нарыжная Н.В., Деркачев И.А., Курбатов Б.К., Сиротина М.А., Килин М., Маслов Л.Н. Восстановление нарушенной метаболическим синдромом адаптационной кардиопротекции у крыс путём активации PPAR α . *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 222-232. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.22

RESTORATION OF ADAPTIVE CARDIOPROTECTION IMPAIRED BY METABOLIC SYNDROME IN RATS BY THE PPAR α ACTIVATION

Naryzhnaya N.V.,
Derkachev I.A.,
Kurbatov B.K.,
Sirotnina M.A.,
Kilin M.,
Maslov L.N.

Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences
(Kievskaya str. 111A, Tomsk 634012,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia V. Naryzhnaya,
e-mail: natalynar@yandex.ru

ABSTRACT

Background. It is known that the protective effect of adaptation and conditioning influence is weakened in animals with metabolic syndrome. Metabolic syndrome may be the basis for the failure of cardioprotection in clinical settings

The aim of the study. To identify the relationship between disorder in carbohydrate and lipid metabolism and a decrease in the effectiveness of the infarct-limiting effect of moderate chronic normobaric hypoxia; to check the possibility of correcting reduced cardioprotection by normalizing carbohydrate and lipid metabolism.

Methods. The study included 64 Wistar rats. Metabolic syndrome was induced by feeding animals a high-carbohydrate, high-fat diet for 84 days. Chronic normobaric hypoxia was carried out for 21 days in the following mode: 12% O₂:0.3% CO₂. Metformin at a dose of 200 mg/kg/day or PPAR α agonist WY14643 at a dose of 1 mg/kg/day were added to the drinking water of rats with metabolic syndrome during adaptation period to hypoxia. A 45-minute coronary occlusion and 120-minute reperfusion were performed, and the infarct size was determined. Indicators of lipid and carbohydrate metabolism, leptin, and adiponectin were studied in the blood serum.

Results. The infarct-limiting effect of chronic normobaric hypoxia was weakened in animals with metabolic syndrome. Infarct size showed a direct correlation with decreased glucose tolerance and serum triglyceride levels. Using metformin therapy did not lead to the restoration of the infarct-limiting effect of chronic normobaric hypoxia, while the normalization of lipid metabolism with the use of the PPAR α agonist WY14643 corrected the impairment of adaptive cardioprotection in rats with metabolic syndrome.

Conclusion. The lack of cardioprotection at chronic normobaric hypoxia in rats with metabolic syndrome is associated with impaired carbohydrate and lipid metabolism. The PPAR α agonist restores impaired lipid metabolism and adaptive cardioprotection.

Key words: myocardium, infarction, adaptation to hypoxia, metabolic syndrome, metformin, PPAR α

Received: 16.05.2023
Accepted: 25.01.2024
Published: 26.03.2024

For citation: Naryzhnaya N.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Sirotnina M.A., Kilin M., Maslov L.N. Restoration of adaptive cardioprotection impaired by metabolic syndrome in rats by the PPAR α activation. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 222-232. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.22

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы разработан ряд стратегий для защиты миокарда при ишемическом реперфузионном повреждении, таких как дистантное посткондиционирование, адаптация к хронической умеренной гипоксии [1, 2]. Вместе с тем трансляция результатов экспериментальных исследований в клинику затруднена в связи с наличием у большей части пациентов метаболических нарушений [2]. Результаты исследований, проведенных в последние годы, показали, что метаболический синдром (MetC) – симптомокомплекс, объединяющий ряд клинико-лабораторных показателей пациента: ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушения углеводного обмена, – может лежать в основе неэффективности адаптационных и кондиционирующих воздействий в клинических условиях [2]. Экспериментальные исследования показали, что длительная диета с высоким содержанием фруктозы приводит к значимому снижению, но не полному предотвращению положительного инотропного эффекта хронической прерывистой гипоксии на модели ишемии-реперфузии изолированного сердца [3]. Инфаркт-лимитирующий эффект хронической нормобарической гипоксии (ХНГ) снижен у животных с диета-индуцированным метаболическим синдромом [4]. При этом выявлено, что обнаруженное снижение кардиопротекции сопровождается нарушением углеводного и липидного обмена [4]. Можно предполагать, что коррекция нарушений углеводного или липидного обмена приводит к восстановлению утраченной в результате метаболического синдрома кардиопротекции ХНГ. Проверка этой гипотезы явилась целью настоящего исследования.

МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 64 самках крыс линии Wistar. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 201 от 30.06.2020) и выполнено в соответствии с положением Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Животные были произвольно разделены на шесть групп; исходные массы крыс всех групп были равны и составляли 203 ± 5 г. Крысы 1-й группы ($n = 12$) содержались на стандартной диете для лабораторных животных со свободным доступом к питьевой воде.

Крысы 2-й группы адаптировали к ХНГ в течение 21 дня в камере с непрерывной подачей газовой смеси, состоящей из 12 % O_2 , 0,3 % CO_2 , 87,7 % N_2 , при нормальном атмосферном давлении [5]. Газовую среду контролировали датчиками TCO₂-IR и OLC 20 (Oldham France S.A., Франция) и аппарата «Био-Нова-204G4R1» (НТО «Био-Нова», Россия) через блок управления MX 32 (Oldham France S.A., Франция). Воздействие гипоксии прекращали за 24 ч до начала эксперимента.

Крысы 3-й группы ($n = 12$; индуцированный диетой метаболический синдром, MetC) содержали в течение 84 дней на диете с высоким содержанием углево-

дов и жиров (высокоуглеводная высокожировая диета (ВУВЖД); питьевая вода была заменена на 20%-й раствор фруктозы. Состав ВУВЖД: белки – 16 %, жиры – 21 %, углеводы – 46 % (в том числе 17 % – фруктоза), холестерин – 0,125 %, холиевая кислота – 0,5 % [6]. После завершения ВУВЖД животных выдерживали в течение 7 дней на стандартной диете и обычной питьевой воде для исключения завышенных показателей артериального давления (АД) из-за осмотического влияния потребления фруктозы.

Крысы 4-й группы ($n = 12$) содержали в течение 70 дней на ВУВЖД, после чего помещали в гипоксическую камеру для моделирования ХНГ и продолжали ВУВЖД в течение 2 недель адаптации к ХНГ; последнюю неделю адаптации к ХНГ крысы 4-й группы содержали на стандартной диете и питьевой воде без добавок.

Животные 5-й группы ($n = 8$) так же, как и крысы 4-й группы, содержались на ВУВЖД, затем подвергались ХНГ и получали в течение всего периода адаптации к гипоксии активатор АМПК метформин в питьевой форме в дозе 200 мг/кг/сут.

Животные 6-й группы ($n = 9$) получали при этих же условиях в питьевой форме агонист PPAR α WY14643 в дозе 1 мг/кг/сут.

После окончания диеты и/или адаптации к гипоксии за 1 сутки до моделирования коронароокклюзии всем животным измеряли артериальное давление на хвосте неинвазивным методом объёмной плетизмографии прибором MP35 с приставкой для измерения давления NIBP200A (Biopac System Inc., США) и проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ) стандартным методом, вычисляли площадь под кривой (AUC, area under curve). Об инфаркт-лимитирующем действии адаптации к ХНГ судили по размеру инфаркта, формирующегося при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии в эксперименте *in vivo*. Коронароокклюзию проводили в фазу диэструса, которую верифицировали микроскопией влажной слизи. Для выполнения коронароокклюзии применяли наркотик α -хлоралозой (80 мг/кг) и искусственную вентиляцию лёгких аппаратом SAR-830/P (CWE, Inc., США). Перевязку левой коронарной артерии проводили на 2 мм ниже выхода из аорты. После 45 мин ишемии лигатуру ослабляли и верифицировали наступление реперфузии по гиперемии области ишемии. Эксперимент заканчивали, не выводя животных из наркоза забором крови из наружной сонной артерии. Миокард извлекали, промывали через аорту физиологическим раствором. Лигатуру, ранее наложенную на область коронарной артерии, вновь затягивали, и миокард окрашивали через аорту 5%-м раствором перманганата калия для выявления зоны риска – области миокарда, подвергшегося ишемии. Выполняли поперечные срезы левого желудочка толщиной 1 мм, которые окрашивали 1%-м раствором 2,3,5-трифенилтетразолия в течение 30 мин при 37 °С, затем фиксировали в течение 1 суток в 10%-м растворе нейтрального формалина и сканировали (HP Scanjet G2710; HP Inc., США). Зона некроза ткани миокарда (зона инфаркта) на срезах выявлялась в виде неокрашенных 2,3,5-трифенилтетразолием участков. Размер зоны некроза и зоны риска определяли планиметрически с помощью программы Ellipse 2.02 (ViDiTo, Чехия).

Образцы крови центрифугировали при 3000 об/мин, сыворотку крови отбирали и хранили при -70 °С. В сыворотке крови ферментативным колориметрическим методом наборами В-8054, В-8322 и В-8069 (Вектор-Бест, Новосибирск, Россия) определяли глюкозу, триацилглицериды, холестерин. Содержание лептина, адипонектина, кортикостерона, инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом наборами SEA084Ra Leptin, SEA605Ra Adiponectin, SEA448Ra Insulin (Cloud-Clone, Китай); RE52211 Corticosterone (Human, Rat, Mouse) (IBL International GmbH, Германия). Пробы измеряли с помощью микропланшетного ридера Infinite 200 PRO (Tecan GmbH, Австрия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Полученные данные прошли проверку на согласие распределения с нормальным законом с помощью критерия Шапиро – Уилка, показали распределение, удовлетворяющее критерию нормальности, и представлены в виде

среднего ± стандартной ошибки среднего (M ± SEM). Проверку на гомогенность дисперсий производили с использованием критерия Левене. Числовые значения исследуемых параметров в группах были сопоставимы по дисперсии, поэтому при их сравнении использовали two-way ANOVA с последующим применением апостериорного критерия Фишера. Корреляционные взаимосвязи между параметрами исследовали с применением коэффициента Спирмена. Пороговое значение достигнутого уровня значимости *p* было принято равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Адаптация крыс к хронической нормобарической гипоксии не повлияла на массу крыс и массу органов за исключением возрастания массы правого желудочка сердца, характерного для состояния хронической гипоксии (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
ИЗМЕНЕНИЯ МАССЫ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ АДАПТАЦИИ К ХРОНИЧЕСКОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

TABLE 1
CHANGES IN THE MASS OF ORGANS OF RATS DURING ADAPTATION TO CHRONIC NORMOBARIC HYPOXIA AND AT METABOLIC SYNDROME

Параметры	Контроль (n = 12)	ХНГ (n = 11)	МетС (n = 12)	МетС + ХНГ (n = 12)	МетС + ХНГ + метформин (n = 8)	МетС + ХНГ + WY14643 (n = 9)
	1	2	3	4	5	6
Масса крысы начальная, г	204,21 ± 1,57	201,20 ± 1,98	200,00 ± 2,83	208,54 ± 1,86	212,00 ± 2,97	205,82 ± 1,86
Масса крысы конечная, г	286,37 ± 4,71	277,92 ± 6,62	298,67 ± 6,55 <i>p</i> ₁ = 0,023	279,23 ± 6,98 <i>p</i> ₃ = 0,033	284,88 ± 4,89 <i>p</i> ₃ < 0,001	273,56 ± 3,25 <i>p</i> ₃ < 0,001
Сердце, г	1,08 ± 0,02	1,09 ± 0,04	1,27 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,001	1,12 ± 0,02 <i>p</i> ₃ = 0,005	1,19 ± 0,02	1,20 ± 0,01
Масса левого желудочка, г	0,859 ± 0,016	0,797 ± 0,024	0,980 ± 0,036 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001	0,818 ± 0,014 <i>p</i> ₃ < 0,001	0,850 ± 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,001	0,840 ± 0,014 <i>p</i> ₃ < 0,001
Масса правого желудочка, г	0,221 ± 0,009	0,294 ± 0,023 <i>p</i> ₁ = 0,002	0,291 ± 0,021 <i>p</i> ₁ = 0,002	0,304 ± 0,013 <i>p</i> ₁ < 0,001	0,34 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,001	0,304 ± 0,013 <i>p</i> ₁ < 0,001
Печень, г	10,63 ± 0,27	10,69 ± 0,32	13,12 ± 0,45 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001	11,92 ± 0,41 <i>p</i> ₁ = 0,012 <i>p</i> ₂ = 0,030 <i>p</i> ₃ = 0,027	11,67 ± 0,49 <i>p</i> ₁ = 0,01 <i>p</i> ₂ = 0,009 <i>p</i> ₃ = 0,047	11,38 ± 0,33 <i>p</i> ₁ = 0,01 <i>p</i> ₂ = 0,005 <i>p</i> ₃ = 0,029
Почки, г	1,83 ± 0,05	1,85 ± 0,05	2,04 ± 0,05 <i>p</i> ₁ = 0,002 <i>p</i> ₂ = 0,01	1,83 ± 0,05 <i>p</i> ₃ = 0,005	1,96 ± 0,04	1,89 ± 0,07
Брюшной жир, г	11,32 ± 0,56	11,52 ± 0,94	15,56 ± 1,24 <i>p</i> ₁ = 0,002 <i>p</i> ₂ = 0,006	13,97 ± 1,17 <i>p</i> ₁ = 0,043 <i>p</i> ₂ = 0,088 <i>p</i> ₃ = 0,266	14,74 ± 2,86 <i>p</i> ₁ < 0,001	14,25 ± 2,15 <i>p</i> ₁ = 0,01
Селезёнка, г	0,67 ± 0,05	0,54 ± 0,03	0,68 ± 0,02	0,64 ± 0,03	0,69 ± 0,04	0,62 ± 0,02
Надпочечники, мг	42 ± 3	37 ± 2	41 ± 1	37 ± 1	40 ± 1	37 ± 1

Примечание. *n* – количество животных в группе; *p* – статистическая значимость различий по отношению к соответствующей группе (two way ANOVA, апостериорный тест Фишера).

Содержание крыс на высокоуглеводной высокожировой диете (метаболический синдром) приводило к увеличению массы крыс, массы брюшного жира относительно адекватного по возрасту контроля, что свидетельствует о формировании ожирения (табл. 1).

Кроме того, наблюдали увеличение массы миокарда на 20%, печени на 30% и почек на 10% (табл. 1). Прирост массы сердца в группе MetC происходил за счёт роста масс как левого, так и правого желудочка. Статистически значимых изменений массы селезёнки и надпочечников не происходило.

У крыс с MetC моделирование хронической гипоксии приводило к снижению массы тела, массы сердца, печени и почек, но не массы брюшного жира до уровня контрольных крыс (табл. 1). Снижения массы правого желудочка миокарда при моделировании хронической гипоксии у крыс с MetC не происходило, что свидетельствует о сохранении его гипертрофии, соответствующей адаптации к хронической гипоксии [1]. Применение метформина или WY14643 не привело к статистически значимым изменениям масс органов у крыс, адаптированных к ХНГ, на фоне MetC (табл. 1).

Формирование метаболического синдрома характеризовалось повышением в крови содержания глюкозы, инсулина, снижением толерантности к глюкозе (возрастание площади под кривой динамики глюкозы в глюкозотолерантном тесте), инсулинорезистентностью (повышение НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin

Resistance)), развитием гиперхолестеринемии, повышением содержания триглицеридов в крови крыс в 1,5 раза (табл. 2). Адаптация к ХНГ на фоне MetC предупреждала увеличение содержания триглицеридов, холестерина, глюкозы, формирование толерантности к глюкозе и инсулину (НОМА-IR). Вместе с тем концентрация инсулина в сыворотке крови крыс при сочетанном моделировании ХНГ и MetC осталась на высоком уровне (табл. 2).

Метаболический синдром приводил к повышению содержания лептина и адипонектина в сыворотке крови относительно контрольной группы в равной степени в группах не адаптированных и адаптированных к ХНГ крыс (табл. 2).

Метаболический синдром сопровождался повышением уровня кортикостерона в сыворотке крови – с $394 \pm 6,1$ до $475 \pm 3,7$ ($p_1 < 0,001$), что свидетельствуют об умеренном стрессе (данные не представлены в таблице). Адаптация к хронической нормобарической гипоксии не увеличивала подъём кортикостерона при MetC. Следует отметить, что отсутствие изменений массы органов-мишеней (надпочечников, селезёнки; табл. 1) свидетельствует о небольшой выраженности стресс-реакции.

Содержание крыс на ВУВЖД приводило к повышению систолического (САД), но не диастолического артериального давления (ДАД) (табл. 3). При этом адаптация крыс с метаболическим синдромом к гипоксии вызывала рост ДАД, в то время как САД в этой группе не имело статистически значимых отличий от крыс группы контроля (табл. 3).

ТАБЛИЦА 2
БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У КРЫС
ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕТФОРМИНА И WY14643

TABLE 2
BIOCHEMICAL INDICATORS OF THE FORMATION
OF METABOLIC SYNDROME IN RATS UNDER
THE INFLUENCE OF METFORMIN AND WY14643

Параметры	Контроль (n = 12)	ХНГ (n = 11)	MetC (n = 12)	MetC + ХНГ (n = 12)	MetC + ХНГ + метформин (n = 8)	MetC + ХНГ + WY14643 (n = 9)
	1	2	3	4	5	6
Глюкоза, мМ/л	4,55 ± 0,34	5,02 ± 0,46 $p_1 > 0,05$	5,32 ± 0,30 $p_1 = 0,05$	4,36 ± 0,39 $p_2 > 0,05$	4,6 ± 0,29 $p_4 > 0,05$	4,95 ± 0,15 $p_1 = 0,05$
Глюкозо-толерантный тест (AUC)	709 ± 13	723 ± 26 $p_1 > 0,05$	761 ± 12 $p_1 = 0,012$	725 ± 13 $p_2 > 0,05$	725 ± 25 $p_4 > 0,05$	759 ± 22 $p_1 = 0,012$
Инсулин, пМ/л	8,02 ± 0,57	9,78 ± 0,71 $p_1 > 0,05$	10,37 ± 0,45 $p_1 = 0,05$	11,80 ± 0,98 $p_1 = 0,002$	10,58 ± 1,26 $p_4 > 0,05$	10,42 ± 0,22 $p_1 < 0,05$
НОМА-IR	1,78 ± 0,14	2,14 ± 0,14 $p_1 > 0,05$	2,48 ± 0,13 $p_1 = 0,03$	2,25 ± 0,26 $p_2 > 0,05$	2,20 ± 0,30 $p_4 > 0,05$	2,32 ± 0,11 $p_1 = 0,04$
ТГ, мМ/л	1,01 ± 0,15	1,25 ± 0,16 $p_1 > 0,05$	1,57 ± 0,29 $p_1 = 0,036$	1,31 ± 0,15 $p_2 > 0,05$	1,30 ± 0,16 $p_4 > 0,05$	1,0 ± 0,09 $p_3 = 0,036$
Холестерин, мМ/л	4,30 ± 0,44	5,34 ± 0,69 $p_1 > 0,05$	6,71 ± 1,24 $p_1 = 0,034$	5,62 ± 0,68 $p_2 > 0,05$	5,56 ± 0,68 $p_4 > 0,05$	4,51 ± 0,94 $p_3 = 0,034$
Лептин, нг/мл	1,77 ± 0,26	1,34 ± 0,11 $p_1 > 0,05$	5,37 ± 0,74 $p_1 < 0,001$	5,89 ± 0,55 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,50 ± 0,41 $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	1,25 ± 0,14 $p_3 < 0,001$
Адипонектин, мкг/мл	1,77 ± 0,26	1,34 ± 0,11 $p_1 > 0,05$	5,37 ± 0,74 $p_1 < 0,001$	5,89 ± 0,55 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	6,96 ± 0,84 $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,009$	8,85 ± 1,17 $p_3 < 0,001$

Примечание. ТГ – триглицериды; n – количество животных в группе; p – статистическая значимость различий по отношению к соответствующей группе (two way ANOVA, апостериорный тест Фишера).

Коронароокклюзия во всех группах животных приводила к формированию зоны гипоперфузии миокарда (зона риска), размер которой составлял 30–33 % от массы левого желудочка (рис. 1б; табл. 4). Окраска 2,3,5-трифенилтетразолием выявила, что размер некроза составил 46,92 % от массы зоны гипоперфузии. В группе МетС наблюдали статистически значимую гипертрофию миокарда (табл. 1);

масса области гипоперфузии (зоны риска) миокарда в этой группе в абсолютном исчислении была статистически значимо больше, чем у крыс без метаболических нарушений. Однако поскольку размер инфаркта рассчитывали как отношение масс зоны некроза и зоны риска (ЗН/ЗР, %), размер инфаркта у крыс с МетС статистически значимо не отличался от данного показателя в контрольной группе (табл. 4).

ТАБЛИЦА 3
АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У КРЫС
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

TABLE 3
BLOOD PRESSURE IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME

Параметры	Контроль (n = 19)	ХНГ (n = 14)	МетС (n = 15)	МетС + ХНГ (n = 15)
	1	2	3	4
САД, мм рт. ст.	129,2 ± 2,5	129,3 ± 1,9	142,0 ± 2,8 $p_1 = 0,014$ $p_2 = 0,008$	137,5 ± 1,6 $p_{1,2,3} ns$
ДАД, мм рт. ст.	96,1 ± 2,5	96,5 ± 2,6	98,8 ± 2,2	104,7 ± 1,5 $p_1 = 0,039$

Примечание. n – количество животных в группе; p – статистическая значимость различий по отношению к соответствующей группе (two way ANOVA, апостериорный тест Фишера); ns – статистически не значимо.

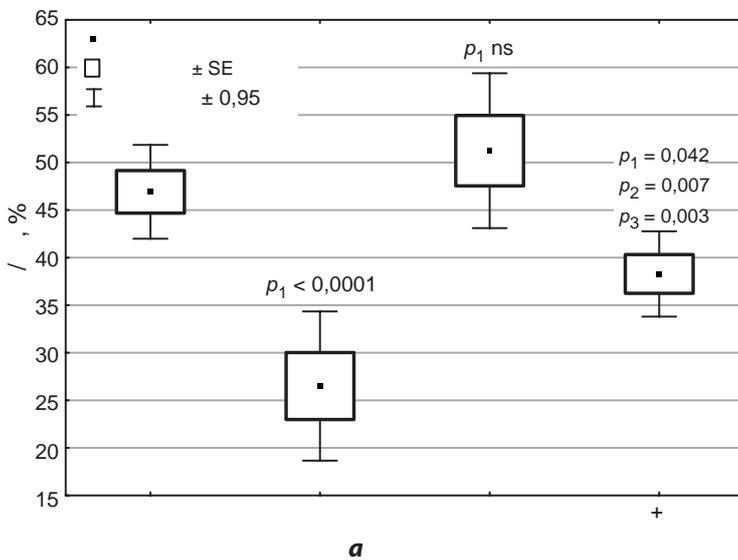


РИС. 1.
Инфаркт-лимитирующий эффект ХНГ у крыс с метаболическим синдромом и без него: **а** – средние значения размера инфаркта в контрольной группе, при МетС, ХНГ и при сочетании ХНГ и МетС; **б** – репрезентативные изображения инфаркта миокарда в экспериментальных группах; p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с группой ХНГ; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению с группой МетС (two-way ANOVA, апостериорный критерий Фишера); ns – статистически не значимо

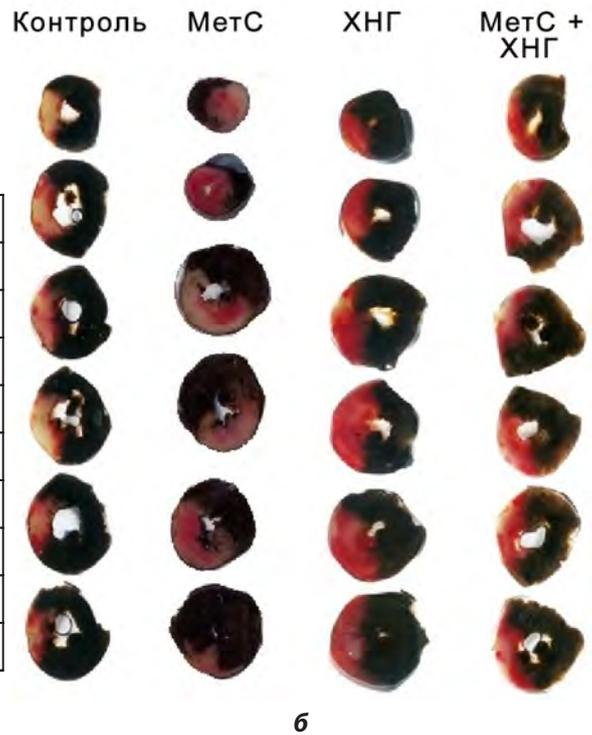


FIG. 1.
Infarct-limiting effect of chronic normobaric hypoxia in rats with and without metabolic syndrome: **a** – mean values of infarct size in the control group, in group with metabolic syndrome, in group with chronic normobaric hypoxia and in group with a combination of chronic normobaric hypoxia and metabolic syndrome; **б** – representative images of myocardial infarction in the experimental groups; p_1 – statistical significance of differences compared to the control group; p_2 – statistical significance of differences compared to the group with chronic normobaric hypoxia; p_3 – statistical significance of differences compared to the group with metabolic syndrome (two-way ANOVA, Fisher's posterior test); ns – not significant

Размер инфаркта (ЗН/ЗР, %) у крыс, адаптированных к ХНГ, оказался на 43 % меньше, чем в контрольной группе (рис. 1а, б; табл. 4). Полученные данные свидетельствуют о выраженном инфаркт-лимитирующем действии ХНГ. Этот эффект был снижен у животных с МетС: снижение размера инфаркта относительно группы крыс с МетС составило 25 % (рис. 1а, б; табл. 4). Следовательно, мы можем говорить об ослаблении инфаркт-лимитирующего действия ХНГ у крыс с индуцированным диетой метаболическим синдромом.

Корреляционный анализ (*r*-критерий Спирмена) показал слабые, но статистически значимые прямые взаимосвязи между размером инфаркта и показателем толерантности к глюкозе (AUC), а также между размером инфаркта и содержанием триглицеридов в сыворотке крови (табл. 5).

Терапия метформином (добавление его в питьевую воду в конечной дозе 200 мг/кг/сут. в течение 21 дня

адаптации крыс к ХНГ) не повлияла на содержание глюкозы, инсулина, триглицеридов, холестерина, показатели толерантности к глюкозе и инсулину у крыс с МетС при адаптации к ХНГ (табл. 2). Вместе с тем под влиянием метформина происходило снижение содержания лептина и увеличение содержания адипонектина относительно группы крыс с метаболическим синдромом, в том числе относительно группы крыс, адаптированных к ХНГ при МетС (табл. 2).

Применение метформина не изменило массу левого желудочка и размер зоны риска у крыс с метаболическим синдромом и адаптацией к ХНГ; размер инфаркта под влиянием метформина не изменился у крыс с сочетанным моделированием метаболического синдрома и ХНГ (табл. 4).

Применение активатора PPAR α WY14643 не изменило показатели углеводного метаболизма у крыс, адапти-

ТАБЛИЦА 4
ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА И WY14643 НА РАЗМЕР ИНФАРКТА У КРЫС ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕТС И ХНГ

Группы	Масса левого желудочка, мг	Зона риска, мг	Зона некроза, мг	ЗН/ЗР, %
1. Контроль (<i>n</i> = 12)	859 ± 16	257,25 ± 20,53	120,17 ± 10,34	46,92 ± 2,24
2. ХНГ (<i>n</i> = 11)	797 ± 24	268,89 ± 18,11	73,39 ± 12,29 <i>p</i> ₁ = 0,023	26,50 ± 3,52 <i>p</i> ₁ < 0,001
3. МетС (<i>n</i> = 12)	980 ± 36 <i>p</i> ₁ = 0,0018	329,42 ± 25,51 <i>p</i> ₁ = 0,019	170,96 ± 20,04 <i>p</i> ₁ = 0,012	51,25 ± 3,70 <i>p</i> ₁ ns
4. МетС + ХНГ (<i>n</i> = 12)	818 ± 14	241,34 ± 19,07 <i>p</i> ₃ = 0,004	93,73 ± 9,92 <i>p</i> ₃ < 0,001	38,29 ± 2,04 <i>p</i> ₁ = 0,042 <i>p</i> ₂ = 0,007 <i>p</i> ₃ = 0,003
5. МетС + ХНГ + метформин (<i>n</i> = 8)	850 ± 10	250,0 ± 22,38 <i>p</i> ₃ = 0,018	103,1 ± 18,99 <i>p</i> ₁ ns <i>p</i> ₂ ns <i>p</i> ₃ = 0,0034 <i>p</i> ₄ ns	39,2 ± 4,75 <i>p</i> ₁ ns <i>p</i> ₂ = 0,013 <i>p</i> ₃ = 0,016 <i>p</i> ₄ ns
6. МетС + ХНГ + WY14643 (<i>n</i> = 9)	865 ± 29	247,2 ± 23,5 <i>p</i> ₃ = 0,03	72,5 ± 19,2 <i>p</i> ₃ = 0,002	29,3 ± 5,7 <i>p</i> ₁ = 0,022 <i>p</i> ₂ ns <i>p</i> ₃ = 0,003

Примечание. *n* – количество животных в группе; *p* – статистическая значимость различий по отношению к соответствующей группе (two way ANOVA, апостериорный тест Фишера); ns – статистически не значимо

TABLE 4
EFFECT OF METFORMIN AND WY14643 ON INFARCT SIZE IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME AND AFTER CHRONIC NORMOBARIC HYPOXIA

ТАБЛИЦА 5
ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С РАЗМЕРОМ ИНФАРКТА ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И АДАПТАЦИИ К ХРОНИЧЕСКОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Параметры	Размер инфаркта ЗН/ЗР, %	<i>p</i>
ГТТ (AUC)	0,33	0,034
Триглицериды, мМоль/л	0,39	0,017

Примечание. Использован коэффициент Спирмена; *p* – статистическая значимость различий; *n* = 25.

TABLE 5
RELATIONSHIP OF BIOCHEMICAL PARAMETERS WITH INFARCT SIZE IN INDUCED METABOLIC SYNDROME AND CHRONIC NORMOBARIC HYPOXIA

рованных к ХНГ на фоне МетС. Под влиянием WY14643 наблюдали снижение содержания в сыворотке крови триглицеридов, холестерина и лептина (табл. 2). Применение активатора PPAR α не изменило массу левого желудочка и размер зоны риска у крыс с метаболическим синдромом и адаптацией к ХНГ (табл. 4). Вместе с тем размер зоны некроза и соотношение ЗН/ЗР у крыс этой группы оказались ниже, чем в группах контрольных животных, в группе крыс с метаболическим синдромом и в группе с сочетанным применением метаболического синдрома и ХНГ (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведённого исследования показали, что применение ВУВЖД приводит к ожирению, которое характеризуется увеличением массы тела и массы абдоминального жира, сопровождается гипергликемией, нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией и развитием гипертензии. Полученные результаты позволяют нам говорить о формировании метаболического синдрома. Ранее наблюдали накопление липидов в миокарде и аорте крыс, содержащихся на диете, аналогичной применяемой в нашем исследовании [6]. Однако значимого влияния МетС на размер инфаркта мы не выявили. В литературе присутствуют данные как о повышении устойчивости миокарда к ишемии под действием высокоуглеводной диеты, сопровождающейся гипергликемией [7], так и об увеличении размера инфаркта у особей, имеющих такие метаболические нарушения, как гипергликемия и дислипидемия [8]. Таким образом, можно говорить о невыраженных изменениях миокарда при МетС, которые статистически значимо не влияют на устойчивость сердца к ишемии-реперфузии.

Адаптация к хронической нормобарической гипоксии продемонстрировала выраженный инфаркт-лимитирующий эффект, что согласуется с данными литературы и нашими предыдущими результатами [1, 5]. Наши исследования показали, что инфаркт-лимитирующий эффект ХНГ ослаблен в условиях МетС. При этом адаптация к ХНГ крыс с МетС приводит к уменьшению проявлений МетС, таких как дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе. Таким образом, мы можем заключить, что ХНГ в значительной степени, но не полностью препятствует формированию метаболических нарушений, а защитный её эффект в отношении ишемического реперфузионного повреждения снижен. Исследование J.J. Zhou и соавт. (2013) также показало снижение содержания глюкозы в сыворотке крови крыс с МетС при воздействии хронической гипоксии [3].

Несостоятельность адаптационных механизмов ХНГ у животных с МетС может быть обусловлена рядом причин. Корреляционный анализ показал взаимосвязь размера инфаркта с нарушением углеводного обмена. В качестве механизмов такой взаимосвязи может рассматриваться инсулинорезистентность миокарда при МетС, обусловленная в том числе эндокринным влиянием жировой ткани [9]. В условиях адаптации к гипоксии мета-

болизм миокарда в значительной степени становится зависим от окисления глюкозы [10]. В то же время снижение активности связанного с сигналингом инсулина транспортера глюкозы GLUT4 не позволяет использовать достаточное количество углеводов для поддержания энергетического статуса клетки. Вместе с тем гипотеза о роли инсулинорезистентности миокарда в нарушении формирования инфаркт-лимитирующего действия ХНГ нуждается в дополнительной проверке.

В научной литературе обсуждается вопрос снижения активности аденозин монофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК) – одного из ключевых ферментов регуляции углеводного метаболизма клетки – при МетС. Показано, что липотоксичность жирных кислот в отношении миокарда при высокожировой диете обусловлена снижением активации (фосфорилирования) АМРК, что приводит к развитию нарушений сократимости миокарда, фиброза, апоптоза, воспаления и окислительного стресса [11].

Следует учитывать тот факт, что АМРК-киназа принимает участие в защите миокарда от гипоксии [12]. Возможно, ингибирование АМРК-сигналинга при МетС предупреждает развитие кардиопротекции ХНГ. Однако наши результаты показали отсутствие эффективности метформина, активатора АМРК, для восстановления нарушенной кардиопротекции. Вместе с тем, известно, что метформин показывает эффективность при ишемии миокарда у крыс с ожирением, вызванным высокожировой диетой [13]. Механизмами кардиопротекции в этом случае выступают снижение окислительного стресса, антиапоптотическое действие метформина, снижение выраженности ферроптоза и некроптоза, улучшение сократимости, увеличение трансмембранного потенциала митохондрий, снижение образования активных форм кислорода в митохондриях, а также увеличение маркера слияния митохондрий OPA1 [13]. Однако, по данным других авторов, метформин не оказывает влияния на устойчивость к ишемии-реперфузии миокарда крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом, в том числе на размер инфаркта и постишемическое восстановление сократительной способности миокарда [14].

Данные литературы позволяют предполагать определённую роль в снижении инфаркт-лимитирующей эффективности ХНГ у крыс с МетС нарушения внутриклеточного механизма действия сигналинга адипонектина. Отметим, что наше исследование показало возрастание адипонектина в сыворотке крови крыс при МетС, которое сохранялось на высоком уровне при моделировании у этих животных ХНГ. У животных с неизменённым обменом углеводов адипонектин через взаимодействие с AdipoR1 рецепторами стимулирует внутриклеточную киназную реакцию APPL1-АМРК кардиомиоцитов, обеспечивая антиапоптотический и антинекротический эффект при ишемии/реоксигенации [15]. Показано, что этот защитный эффект адипонектина при ИР миокарда снижен в кардиомиоцитах мышей с сахарным диабетом 2-го типа, что может свидетельствовать о нарушении внутриклеточного сигналинга этого адипокина [15].

У пациентов с метаболическим синдромом обнаружено снижение экспрессии обеих субъединиц AMPK ($\alpha 1$ и $\alpha 2$) в скелетных мышцах, которое взаимосвязано с уменьшением чувствительности миоцитов к адипонектину [16].

Кроме того, несостоятельность адаптационной кардиопротекции может быть обусловлена нарушением при MetC RISK-киназного сигналинга, который вовлечён в формирование инфаркт-лимитирующего эффекта ХНГ. Так, обнаружено, что активация протеинкиназы B (Akt-киназы) и следующая за ней кардиопротекция в ответ на прекондиционирование миокарда крыс не происходят, если его перфузировали жирными кислотами [17]. Стимуляция фосфорилирования Akt-киназы восстанавливает работу митохондрий, нарушенную при воздействии на клетки пальмитиновой кислоты [9].

Известно, что одним из механизмов кардиопротекции при хронической гипоксии является развитие микрососудистого русла под влиянием гипоксия-индуцированных факторов (например, HIF1) [18]. Обнаружено, что у пациентов с MetC этот механизм в значительной мере ослаблен [19], что может быть одной из причин нарушения формирования кардиопротекции. Ещё одним из механизмов увеличения устойчивости миокарда к ишемии под действием HIF-1 фактора является синтез микро-РНК miR-322, который сопряжён с цитопротекторным и антиапоптотическим эффектом адаптации к гипоксии [20, 21]. Этот механизм подвержен влиянию MetC [22].

Корреляционный анализ показал взаимосвязь размера инфаркта с уровнем триацилглицеридов сыворотки крови. Таким образом, можно предполагать, что нарушения липидного обмена могут быть причиной несостоятельности адаптационной кардиопротекции при MetC. Известно, что одной из ключевых структур регуляции клеточной утилизации липидов в кардиомиоцитах является PPAR- α рецептор [23]. Известно, что PPAR- α принимает участие в контроле транскрипции генов, участвующих в захвате и окислении жирных кислот в кардиомиоцитах [24]. Кроме того, показано, что сигналинг PGC-1 – PPAR α играет важную роль в регуляции устойчивости миокарда к ишемии. Так, выявлено, что агонист PPAR α клофибрат оказывал прямое антиапоптотическое действие при ишемии-реперфузии миокарда крыс с MetC [25], а антагонист PPAR α GW6471 предупреждал проявление кардиопротекторного эффекта каннабиноида анандамида на модели хронической периодической ишемии миокарда (ишемической кардиомиопатии) у мышей [26]. Вместе с тем указанный сигналинг претерпевает значительные изменения как при сахарном диабете, так и при хронической гипоксии. Обнаружено значительное снижение скорости окисления жирных кислот в миокарде крыс при хронической гипоксии, и, напротив, ускорение этого процесса при сахарном диабете, вызванном применением высокожировой диеты и стрептозотоцина [10]. При этом сочетанное состояние хронической гипоксии и сахарного диабета, по данным этих исследователей, показывает высокую скорость окисления жирных кислот митохондриями [10]. Этими авторами не выявлено изменения PPAR α mRNA в миокарде крыс ни при изолированном воздей-

ствии сахарного диабета и гипоксии, ни при сочетанной патологии. Однако в другой публикации показано подавление экспрессии генов белков-регуляторов метаболизма липидов, в том числе PPAR α , PPAR γ , coactivator 1 α (PGC1 α), и карнитин пальмитоил трансферазы 1 α (CPT1 α) при воздействии гипоксии на фоне сахарного диабета [27]. При этом активатор PPAR α WY14643 уменьшал вызванное ожирением накопление миокардиальных липидов и улучшал систолическую функцию левого желудочка и дыхание митохондрий [27]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами об инфаркт-лимитирующем эффекте активатора PPAR α WY14643 при экспериментальном инфаркте миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования показали, что индуцированный диетой метаболический синдром снижает инфаркт-лимитирующую эффективность адаптации к хронической нормобарической гипоксии у крыс. При этом снижение эффективности хронической нормобарической гипоксии взаимосвязано с нарушением толерантности к глюкозе и повышением уровня триглицеридов. Коррекция углеводного обмена метформином не восстанавливает инфаркт-лимитирующее действие ХНГ при метаболическом синдроме, в то время как применение активатора PPAR α нормализует липидный обмен и полностью восстанавливает нарушение адаптационной кардиопротекции при метаболическом синдроме у крыс.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что для коррекции нарушений адаптационной кардиопротекции следует применять средства, улучшающие не углеводный, но липидный метаболизм.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-15-00048. Исследование механизмов формирования артериальной гипертензии при MetC выполнено в рамках государственного задания 122020300042-4. В работе было использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА /REFERENCES

1. Maslov LN, Naryzhnaia NV, Tsubulnikov SY, Kolar F, Zhang Y, Wang H, et al. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. *Life Sci.* 2013; 93(9-11): 373-379. doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.018
2. Mukhomedzyanov AV, Sirotnina MA, Logvinov SV, Naryzhnaya NV. Remote postconditioning of myocardium: Mechanisms,

- efficacy in metabolic syndrome in experimental and clinical studies (review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2023; 38(1): 37–45. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-37-45
3. Zhou JJ, Wei Y, Zhang L, Zhang J, Guo LY, Gao C, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia prevents cardiac dysfunction through enhancing antioxidant in fructose-fed rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2013; 91(5): 332-337. doi: 10.1139/cjpp-2012-0059
 4. Naryzhnaya NV, Derkachev IA, Kurbatov BK, Sirotnina MA, Kilin M, Maslov LN. Decrease in infarct-limiting effect of the chronic normobaric hypoxia in rats with diet induced metabolic syndrome is associated with disturbance of carbohydrate and lipid metabolism. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022; 174(12): 692-697. doi: 10.47056/0365-9615-2022-174-12-692-697
 5. Nedvedova I, Kolar D, Neckar J, Kalous M, Pravenec M, Šilhavý J, et al. Cardioprotective regimen of adaptation to chronic hypoxia diversely alters myocardial gene expression in SHR and SHR-mtBN conplastic rat strains. *Front Endocrinol.* 2019; 9: 809. doi: 10.3389/fendo.2018.00809
 6. Birulina JG, Ivanov VV, Buyko EE, Bykov VV, Dzyuman AN, Nosarev AV, et al. Morphological changes in the heart and aorta of rats with diet-induced metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022; 21(3): 13-21. doi: 10.20538/1682-0363-2022-3-13-21
 7. Donner D, Headrick JP, Peart JN, Du Toit EF. Obesity improves myocardial ischaemic tolerance and RISK signalling in insulin-insensitive rats. *Dis Model Mech.* 2013; 6: 457-466. doi: 10.1242/dmm.010959
 8. Penna C, Andreadou I, Aragno M, Beauloye C, Bertrand L, Lazou A, et al. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(23): 5312-5335. doi: 10.1111/bph.14993
 9. Okatan EN, Olgar Y, Tuncay E, Turan B. Azoramidate improves mitochondrial dysfunction in palmitate-induced insulin resistant H9c2 cells. *Mol Cell Biochem.* 2019; 461(1-2): 65-72. doi: 10.1007/s11010-019-03590-z
 10. Mansor LS, Mehta K, Aksentijevic D, Carr CA, Lund T, Cole MA, et al. Increased oxidative metabolism following hypoxia in the type 2 diabetic heart, despite normal hypoxia signalling and metabolic adaptation. *J Physiol.* 2016; 594(2): 307-320. doi: 10.1113/JP271242
 11. Zuo A, Zhao X, Li T, Li J, Lei S, Chen J, et al. CTRP9 knockout exaggerates lipotoxicity in cardiac myocytes and high-fat diet-induced cardiac hypertrophy through inhibiting the LKB1/AMPK pathway. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(4): 2635-2647. doi: 10.1111/jcmm.14982
 12. Zhang H, Liu B, Li T, Zhu Y, Luo G, Jiang Y, et al. AMPK activation serves a critical role in mitochondria quality control via modulating mitophagy in the heart under chronic hypoxia. *Int J Mol Med.* 2018; 41(1): 69-76. doi: 10.3892/ijmm.2017.3213
 13. Sumneang N, Oo TT, Singhanat K, Maneechote C, Arunsak B, Nawara W, et al. Inhibition of myeloid differentiation factor 2 attenuates cardiometabolic impairments via reducing cardiac mitochondrial dysfunction, inflammation, apoptosis and ferroptosis in prediabetic rats. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2022; 1868(2): 166301. doi: 10.1016/j.bbdis.2021.166301
 14. Kravchuk E, Grineva E, Bairamov A, Galagudza M, Vlasov T. The effect of metformin on the myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the rat model of diabetes mellitus type II. *Exp Diabetes Res.* 2011; 2011: 10-15. doi: 10.1155/2011/907496
 15. Ren C, Yi W, Jiang B, Gao E, Liang J, Zhang B, et al. Diminished adipoR1/APPL1 interaction mediates reduced cardioprotective actions of adiponectin against myocardial ischemia/reperfusion injury in type-2 diabetic mice. *Stem Cells Int.* 2023; 2023: 1-8. doi: 10.1155/2023/7441367
 16. Van Berendoncks AM, Stensvold D, Garnier A, Fortin D, Sente T, Vrints CJ, et al. Disturbed adiponectin – AMPK system in skeletal muscle of patients with metabolic syndrome. *Eur J Prevent Cardiol.* 2015; 22(2): 203-205. doi: 10.1177/2047487313508034
 17. Lochner A, Genade S, Genis A, Marais E, Salie R. Long-chain free fatty acids inhibit ischaemic preconditioning of the isolated rat heart. *Mol Cell Biochem.* 2020; 473(1-2): 111-132. doi: 10.1007/s11010-020-03812-9
 18. Semenza GL. Angiogenesis ischemic and neoplastic disorders. *Ann Rev Med.* 2003; 54(1): 17-28. doi: 10.1146/annurev.med.54.101601.152418
 19. Liu T, Wu Z, Liu J, Lv Y, Li W. Metabolic syndrome and its components reduce coronary collateralization in chronic total occlusion: An observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1): 104. doi: 10.1186/s12933-021-01297-4
 20. Zeng Y, Liu H, Kang K, Wang Z, Hui G, Zhang X, et al. Hypoxia inducible factor-1 mediates expression of miR-322: Potential role in proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells. *Sci Rep.* 2015; 5(1): 12098. doi: 10.1038/srep12098
 21. Dong W, Dong C, Zhu J, Zheng Y, Weng J, Liu L, et al. HIF-1 α -induced upregulated miR-322 forms a feedback loop by targeting Smurf2 and Smad7 to activate Smad3/ β -catenin/HIF-1 α , thereby improving myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cell Biol Int.* 2023; 47(5): 894-906. doi: 10.1002/cbin.11954
 22. Marchand A, Atassi F, Mougnot N, Clergue M, Codoni V, Berthuin J, et al. miR-322 regulates insulin signaling pathway and protects against metabolic syndrome-induced cardiac dysfunction in mice. *Biochim Biophys Acta (BBA) Mol Basis Dis.* 2016; 1862(4): 611-621. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.01.010
 23. Lefebvre P, Fruchart J, Staels B, Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart J, et al. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest* 2006; 116(3): 571-580. doi: 10.1172/JCI27989.symptoms
 24. Barger PM, Kelly DP. PPAR signaling in the control of cardiac energy metabolism. *Trends Cardiovasc Med.* 2000; 10(6): 238-245. doi: 10.1016/S1050-1738(00)00077-3
 25. Sánchez-Aguilar M, Ibarra-Lara L, Cano-Martínez A, Soria-Castro E, Castrejón-Téllez V, Pavón N, et al. PPAR α activation by clofibrate alleviates ischemia/reperfusion injury in metabolic syndrome rats by decreasing cardiac inflammation and remodeling and by regulating the atrial natriuretic peptide compensatory response. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(6): 5321. doi: 10.3390/ijms24065321
 26. Rajlic S, Surmann L, Zimmermann P, Weisheit CK, Bindila L, Treede H, et al. Fatty acid amide hydrolase deficiency is associated with deleterious cardiac effects after myocardial ischemia and reperfusion in mice. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(20): 12690. doi: 10.3390/ijms232012690
 27. Yan J, Song K, Bai Z, Ge R-L. WY14643 improves left ventricular myocardial mitochondrial and systolic functions in obese rats under chronic persistent hypoxia via the PPAR α pathway. *Life Sci.* 2021; 266: 118888. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118888

Сведения об авторах

Нарыжная Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: natalynar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

Деркачев Иван Андреевич – аспирант, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: vanya.derkachev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1998-0873>

Курбатов Борис Константинович – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: bobersanker@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

Сиротина Мария Александровна – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: sirotina_maria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>

Килин Михаил – лаборант лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: Kilin112233@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4300-5763>

Маслов Леонид Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Information about the authors

Natalia V. Naryzhnaya – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, e-mail: natalynar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

Ivan A. Derkachev – Postgraduate, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, e-mail: vanya.derkachev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1998-0873>

Boris K. Kurbatov – Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, e-mail: bobersanker@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

Maria A. Sirotina – Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, e-mail: sirotina_maria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>

Mikhail Kilin – Laboratory Assistant at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, e-mail: Kilin112233@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4300-5763>

Leonid N. Maslov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, e-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>