

Тема: Перебудова зовнішнього дихання і енергетичного метаболізму у щурів при гіпоксії та інсулінорезистентності

АНОТАЦІЯ

***Завгородній М.О.* Перебудова зовнішнього дихання і енергетичного метаболізму у щурів при гіпоксії та інсулінорезистентності.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 091 «Біологія» (09 – Біологія). – Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця, НАН України, Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню змін патерну дихання і газообміну та енергетичного метаболізму печінки за умов гіпоксії та резистентності до інсуліну, а також ролі кальцієвих механізмів, залучених у відповідь організму на гіпоксію при інсулінорезистентності.

Інсулінорезистентність відтворена у щурів утриманням на двотижневій високожировій дієті із вмістом жирів 58% від загальної калорійності. Одноразовий вплив гіпобаричної гіпоксії моделювали за допомогою барокамери. У якості блокатора повільних кальцієвих каналів використовували верапаміл у загальноприйнятій дозі 1 мг/кг. Проводили дослідження зовнішнього дихання та газообміну методами пневмотахографії та маспектрографії, досліджували окиснювальну функцію мітохондрій методом Чанса у гомогенатах печінки. Ультраструктуру легень і печінки досліджували методом електронної мікроскопії, вимірювали показники про- та антиоксидантного гомеостазу в тканині печінки: вміст реактивних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-РП) і відновленого глутатіону, активність каталази та Cu-Zn-супероксиддисмутази.

Встановлено, що вплив гіпоксії на щурів із інсулінорезистентністю викликаною високожировою дієтою, на відміну від щурів без інсулінорезистентності, збільшує споживання кисню організмом, внаслідок чого спостерігається перебудова патерну дихання, зростає вентиляція легень і роботи всієї системи транспорту кисню. Виявлено, що кальцієві механізми за гіпоксичних умов залучені у регуляцію мітохондріального дихання через перемикання енергетичного метаболізму печінки на жирові субстрати окиснення. У інсулінорезистентних щурів блокада повільних кальцієвих каналів вірогідно стимулює дихання у спокої (V2) при окисненні НАД-залежних субстратів, АДФ-стимульоване дихання (V3) і контрольоване дихання (V4) при окисненні ліпідного субстрату пальмітоїлу, а також пригнічує ефективність мітохондріального дихання (V3/V4) порівняно з контролем. Також виявлено, що ефект блокади повільних кальцієвих каналів на енергетичний метаболізм в печінці при гіпоксії та інсулінорезистентності є більшим, ніж за нормоксичних умов.

Блокада повільних кальцієвих каналів нормалізує про- та антиоксидантний гомеостаз у печінці інсулінорезистентних щурів при гіпоксії: спостерігається зниження рівня активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП), нормалізується рівень відновленого глутатіону та активність каталази, водночас активність Cu-Zn-супероксиддисмутази знижується.

Таким чином, блокада повільних кальцієвих каналів чинить протективний вплив на зовнішнє дихання і енергетичний метаболізм при інсулінорезистентності та при впливі гіпоксії на організм щурів.

Ключові слова: гіпоксія, інсулінорезистентність, цукровий діабет, гіпоінсулінемія, зовнішнє дихання, споживання кисню, гіпервентиляція, гіпокапнія, печінка, мітохондріальна дисфункція, окисний стрес, ТБК-реактивні продукти, імунокомпетентні клітини, ліпіди, кальцієві канали

SUMMARY

Zavhorodnii M.O. Reconstruction of the respiration and the energy metabolism in rats under hypoxia and insulin resistance. – A manuscript.

Dissertation for the philosophy doctor (PhD) degree in speciality 091 «Biology» (09 – Biology). – Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv, 2023.

The dissertation is devoted to the study of changes in respiratory pattern, gas exchange and energy metabolism of the liver under conditions of hypoxia and insulin resistance and the role of calcium mechanisms involved in the response of the body to hypoxia in insulin resistance.

Insulin resistance was modeled by feeding rats a fatty diet for two weeks. The diet consisted of 58% of total calories from fat. Single exposure to hypobaric hypoxia was simulated using a hypobaric chamber. Verapamil, a blocker of L-type calcium channels, was administered at a standard dose of 1 mg/kg. External respiration and gas exchange were analyzed by pneumotachography and mass spectroscopy, and mitochondrial oxidative function was assessed in liver homogenates by Chance method. Electron microscopy was used to study the ultrastructure of the lungs and liver. In addition, pro- and antioxidant homeostasis indicators were measured in the liver tissue, including the levels of thiobarbituric acid active products (TBA-AP) and reduced glutathione, as well as the activities of catalase and Cu-Zn superoxide dismutase.

It has been shown that hypoxia has a greater effect on rats with insulin resistance caused by a high fat diet than on rats without insulin resistance, resulting in increased oxygen consumption by the body, which leads to a reorganization of the breathing pattern and an increase in pulmonary ventilation and work of the entire oxygen transport system. It has been discovered that calcium mechanisms play a role in the regulation of mitochondrial respiration under hypoxic conditions by shifting the energy metabolism in liver to substrates of fatty acid oxidation. In

insulin-resistant rats, blocking L-type calcium channels appears to stimulate resting respiration (V2) during the oxidation of NAD-dependent substrates, ADP-stimulated respiration (V3), and controlled respiration (V4) during the oxidation of the lipid substrate palmitoyl. Additionally, it suppresses the efficiency of mitochondrial respiration (V3/V4) compared to control. The effect of blocking slow calcium channels on energy metabolism in the liver has been found to be greater during hypoxia and insulin resistance than under normoxic conditions.

Blockade of L-type calcium channels normalizes pro- and antioxidant homeostasis in the liver of insulin-resistant rats under hypoxia. The study found a decrease in thiobarbituric acid active products (TBK-AP) levels, normalization of reduced glutathione levels and catalase activity, and a decrease in Cu-Zn superoxide dismutase activity.

Blockade of L-type calcium channels has protective effects on respiration and energy metabolism in rats with insulin resistance under hypoxic conditions.

Key words: hypoxia, insulin resistance, diabetes, hypoinsulinemia, respiration, oxygen consumption, hyperventilation, hypocapnia, liver, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, TBA-reactive products, immunocompetent cells, lipids, calcium channels.