

В.І. Портніченко, В.І. Носар, А.М. Сидоренко, А.Г. Портниченко, І.М. Маньковська

## Тривала адаптація щурів до гіпобаричної гіпоксії попереджує стресорну гіперглікемію та оптимізує функціональний стан мітохондрій при гострій гіпоксії

*Досліджували споживання кисню, вміст глюкози в крові та дихання мітохондрій печінки у щурів-самців лінії Вістар, які народилися і постійно перебували у середньогір'ї (2100 м, Приельбрусся). Тварини характеризувалися зниженням споживання кисню і вмісту глюкози в крові, а також посиленням утилізації НАД-залежних субстратів дихального ланцюга в мітохондріях зі збільшенням показників АДФ-стимульованого дихання порівняно зі щурами рівнини. Внаслідок адаптивної перебудови метаболізму у щурів середньогір'я змінювалися також характер і вираженість метаболічної реакції на гостру гіпоксію. Після підйому в барокамері на «висоту» 5600 м протягом 3 год щури рівнини транзиторно демонстрували гіпометаболічну і стресорну гіперглікемічну реакції. Швидка адаптація функції мітохондрій відбувалася внаслідок зростання швидкості окиснення ФАД-залежних вуглеводних субстратів, що супроводжувалося зниженням ефективності використання кисню. У щурів середньогір'я, на відміну від цього, розвивалася гіпоглікемічна реакція, а подальше зниження аеробного обміну було обмежено. Швидка адаптація функції мітохондрій до гострої гіпоксії була більш інтенсивною, ніж у тварин рівнини. Це досягалося внаслідок значного збільшення швидкості окиснення НАД-залежних субстратів, особливо частки жирів, збільшення резервної потужності мітохондріального дихання, економічності дихання мітохондрій і використання кисню.*

*Ключові слова:* високогірна гіпоксія, гостра гіпоксія, гіперглікемія, гіпоглікемія, гіпометаболізм, мітохондріальне дихання, вуглеводний обмін, жировий обмін.

### ВСТУП

Однією з найважливіших пристосувальних реакцій у період тривалої адаптації до гіпоксії є зміни енергетичного метаболізму тканин. За даними деяких досліджень, біохімічні перетворення при гіпоксії спричинюються змінами експресії генів. Виявлено підвищення рівня експресії в міокарді рецептора, що активується проліфератором пероксисоми (PPAR)- $\alpha$  [15, 20], головного транскрипційного модулятора численних метаболічних генів жирних кислот, і середньоланцюгової ацетилКоАдегідрогенази (МСAD), яка пригнічує жировий обмін. Важливо, що зазначені реакції розвивались як відстрочені, напри-

кінці періоду гіпоксичних тренувань [22]. Ці та інші дослідження можуть свідчити, що під впливом періодичної гіпоксії в серці підвищується рівень утилізації вуглеводних субстратів на тлі зниження використання жирових субстратів. Зокрема, показано [11, 16], що при періодичних гіпобаричних тренуваннях зменшується активність ферментів, які здійснюють  $\beta$ -окиснення жирних кислот [21]. Однак єдиної думки тут немає, оскільки також сповіщають [18], що при стабілізації HIF-1 $\alpha$  активується PPAR $\gamma$ , який у свою чергу посилює метаболізм вільних жирних кислот і продукцію тригліцеридів. Показано, що гіпоксія стимулює споживання ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності [26], що

© В.І. Портніченко, В.І. Носар, А.М. Сидоренко, А.Г. Портниченко, І.М. Маньковська

пов'язано з підвищенням кількості рецепторів до цих сполук [23]. При періодичній гіпоксії виявлено пригнічення активності ферментів, які обмежують швидкість окиснення жирних кислот у мітохондріях серця [21]. Інші дослідження вказують на активацію під впливом гіпоксії об-гена, який кодує лептин [9], що також може свідчити про можливість активації жирового обміну.

На жаль, експериментальних робіт, які б вивчали зміни жирового обміну в умовах середньо- та високогір'я, вкрай недостатньо. Натомість деякі дослідження демонструють порушення вуглеводного обміну при нестачі кисню [1, 25], в результаті чого виникає модуляція базального вмісту глюкози. Встановлено, що підвищення рівня глюкози при впливі високогірної гіпоксії пов'язано зі стресорною реакцією, внаслідок чого спостерігається вивільнення контрінсулярних гормонів і транзиторно виникає периферична тканинна інсулінорезистентність [19]. При цьому активується NIF-1 $\alpha$  – опосередкований механізм накопичення глікогену в печінці [12, 24], що також свідчить про інтенсифікацію вуглеводного обміну при гіпоксії. Відомо, що печінка є головним органом, який відповідає за метаболізм глюкози і жирів в організмі [6]. Тому важливим було б визначити зміни мітохондріального дихання (МД) і використання мітохондріями печінки вуглеводних або ліпідних субстратів при тривалій адаптації до умов середньо- та високогір'я.

Мета нашої роботи – встановити зміни аеробного метаболізму, вуглеводного обміну, особливості МД у печінці та використання мітохондріями основних енергетичних субстратів в умовах тривалої адаптації щурів в середньогір'ї та при гострій гіпоксії.

## МЕТОДИКА

Дослідження проводили на 24 щурах-самцях лінії Вістар віком 6 міс, масою тіла 260–300 г, які поділялися на 4 групи: I – щури, які

народилися та виростили в умовах рівнини; II – щури рівнини, досліджені через добу після гострої гіпобаричної гіпоксії (ГГ); III – щури, які народилися та виростили в середньогір'ї (2100 м над рівнем моря); IV – щури середньогір'я через добу після ГГ. Останню відтворювали 3-годинним перебуванням у барокамері на «висоті» 5600 м над рівнем моря. Споживання кисню визначали у ненаркотизованих щурів методом закритої системи, показники переводили в систему STPD [3]. Вміст глюкози досліджували у периферичній крові за допомогою біохімічного аналізатора CardioCheck Professional (США).

Мітохондрії печінки виділяли диференційним центрифугуванням за умов, в яких зберігалася їхня нативність [17]. Концентрацію білка визначали методом Лоурі. Процеси дихання та окисного фосфорилування досліджували полярографічним методом [10]. Середовище виділення містило (ммоль/л): KCl – 120, NEPES – 10, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – 2, ЕГТА-1 (рН 7,2), а середовище інкубації – KCl – 120, NEPES – 10, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – 2, KN<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 2 (рН 7,2). Як субстрати окиснення використовували (ммоль/л): сукцинат (СК) – 0,35; глутамат – 3 та малат – 2,5 (ГМ); пальмітоїл-DL-карнітин – 25 та малат – 2,5 (ПКМ). Резервну потужність мітохондріального дихання (РДК) визначали за допомогою додавання роз'єднувача дихання та фосфорилування – СССР (2,0 мкмоль/л) [14], розраховуючи співвідношення значення V<sub>3</sub> з СССР до V<sub>3</sub> без роз'єднувача. Дихання стимулювали введенням 200 мкмоль/л АДФ. Розраховували швидкість дихання мітохондрій при окисненні субстратів, стан спокою (V<sub>2</sub>), швидкість фосфорилувального (метаболічний стан V<sub>3</sub>) та контрольованого дихання (метаболічний стан V<sub>4</sub>), дихальний контроль (V<sub>3</sub>/V<sub>4</sub>) [11]; коефіцієнт ефективності фосфорилування (АДФ/О) [13]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента, вірогідною вважалася різниця при P<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Адаптація щурів до тривалого перебування в горах є одним з маловивчених питань. Відомо [2], що ці тварини не є корінними мешканцями гір, як, наприклад, морські свинки, і мають генотип рівнинного організму. Внаслідок цього, акліматизація щурів лінії Вістар моделює первинну адаптацію рівнинного організму до умов гір і передує популяційним, генотиповим змінам, які формуються еволюційно і визначають реакцію на гіпоксію у високогірних видів (популяцій). Особливо цікавою є реакція на гостру гіпоксію в умовах середньогір'я, оскільки вивчення її дає змогу визначити напрямок зміни адаптивних процесів.

Швидкість споживання кисню у рівнинних щурів ( $VO_2$ ) була початково вище, ніж у групі тривало адаптованих до гіпоксії тварин (рис. 1). Після сеансу ГГ цей показник значно знижувався, а через добу нормалізувався в обох групах. Цікаво відзначити, що через добу рівень споживання кисню вірогідно не відрізнявся в адаптованих і неадаптованих до середньогір'я тварин.

Вміст глюкози в крові тварин рівнини відразу після сеансу ГГ значно зростав, а через

добу знижувався до вихідного рівня (рис. 2). У тварин, адаптованих до умов середньогір'я, значення показників були вірогідно меншими відносно I групи, після сеансу ГГ гіпоглікемія поглиблювалася, а через добу вони відновлювалися до вихідного рівня.

Нами були виявлені особливості МД у тварин рівнини і адаптованих до гіпобаричної гіпоксії. При використанні ФАД-залежного субстрату СК (рис. 3,а) у мітохондріях адаптованих щурів (III група) спостерігалася вірогідне зниження дихання в стані V4, при незначному зменшенні дихання у стані V3, це призводило до того, що дихальний контроль не зменшувався в цій групі (див. рис. 3,б). Через добу після ГГ у II і IV групах вірогідно підвищувалася швидкість дихання в стані V3, у адаптованих тварин поряд з цим зростала і швидкість дихання у стані V4, внаслідок чого дихальний контроль залишався стабільним. Водночас у тварин рівнини ефективність використання кисню знижувалася (АДФ/О).

При використанні НАД-залежного субстрату ГМ (рис. 4,а) у мітохондріях щурів III групи було вірогідно швидшим дихання в стані 3, ніж у I групі. Після ГГ виявлено значне зростання показників в станах 3 і 4, а також АДФ/О і РДК (див. рис. 4,б) тільки

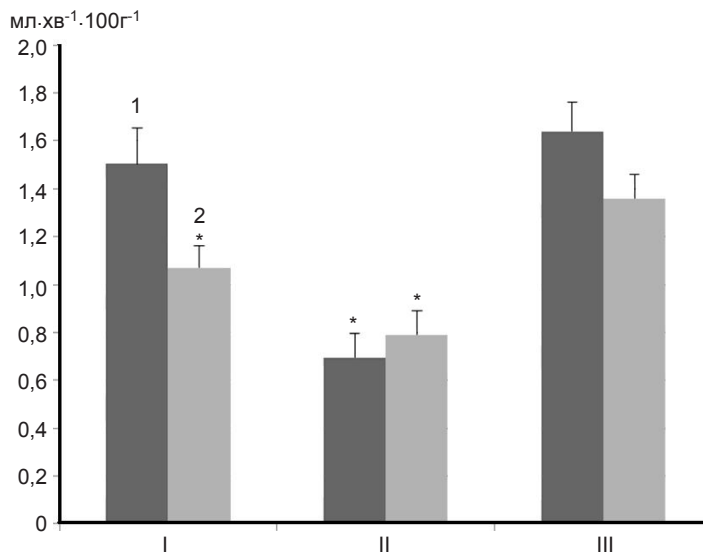


Рис. 1. Зміни рівня споживання кисню у щурів після гіпобаричної гіпоксії на рівнині (1) і в середньогір'ї (2): I – до впливу, II – відразу після впливу, III – через добу після впливу. \* $P < 0,05$  в порівнянні з групою рівнини до впливу гіпоксії

у адаптованих щурів (IV група). Такі самі особливості виявлено і при використанні ліпідного НАД-залежного субстрату ПКМ (рис. 5).

Визначені нами показники стану системи мітохондріального енергозабезпечення свідчать, що у тварин середньогір'я спостерігалися вірогідні відмінності від щурів рівнини в основному щодо утилізації НАД-залежних субстратів мітохондріями, а саме зросло співвідношення V3/V4 внаслідок більш високого рівня V3 у цих тварин (див. рис.4, 5). Після ГГ зміни швидкості дихання в активному стані органел та його спряження з фосфорилуванням у разі окиснення ФАД-залежного субстрату СК не відрізнялися у тварин рівнини та середньогір'я. Натомість окиснення НАД-залежних субстратів дихального ланцюга у адаптованих щурів на відміну від неадаптованих супроводжувалося збільшенням показників АДФ-стимульованого дихання та дихального контролю. Слід відмітити, що за умов ГГ у тварин середньогір'я при окисненні ГМ і ПКМ відбувається вірогідне підвищення РДК.

Одержані результати свідчать, що на рівнині під впливом ГГ виникає гіперглікемічна реакція на тлі різкого зниження споживання

кисню, що може бути пов'язано зі зменшенням рівня метаболізму та утилізації тканинами глюкози. Така реакція може бути пов'язана з розвитком стресорного впливу гіпоксії на неадаптованих тварин і виникненням у них транзиторної інсулінорезистентності тканин. Через добу відбувається повна редукція гіпометаболічної і гіперглікемічної реакції, а з боку мітохондрій печінки можна лише відзначити підвищення окиснення ФАД-залежних субстратів і зниження ефективності використання кисню, що, загалом, узгоджується зі спостереженнями інших авторів [7].

У результаті тривалої адаптації до гіпоксії у щурів спостерігається гіпоглікемія і гіпометаболізм у стані спокою, що може бути наслідком посилення утилізації глюкози тканинами при загальному обмеженні киснезалежних метаболічних процесів. Вплив гострої гіпоксії викликає у цих тварин поглиблення гіпометаболічного стану, яке розвивається меншою мірою, ніж на рівнині, а також посилення гіпоглікемії. Це вказує на відсутність стресорної реакції і розвитку гострої інсулінорезистентності у цих тварин у відповідь на ГГ. Внаслідок цього вуглеводні субстрати можуть інтенсивно використовуватися для енергозабезпечення тканин. Це

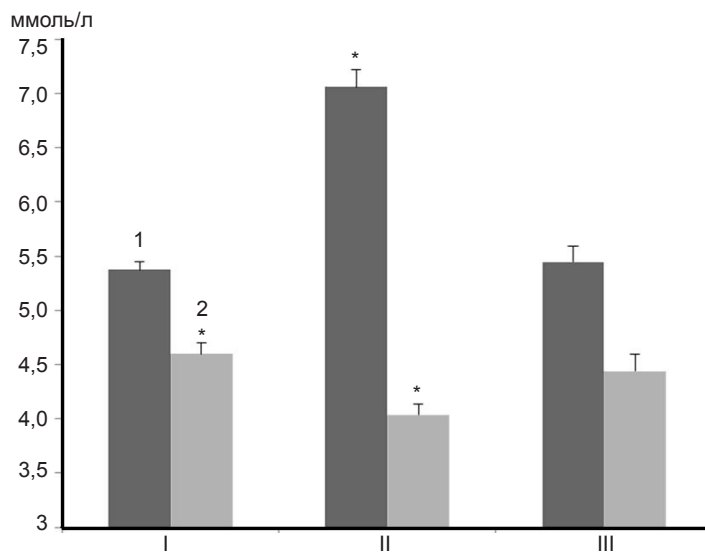


Рис. 2. Зміни вмісту глюкози в крові щурів після гіпобаричної гіпоксії на рівнині (1) і в середньогір'ї (2): I – до впливу, II – відразу після впливу, III – через добу після впливу. \*P<0,05 в порівнянні з групою рівнини до впливу гіпоксії

було показано нами раніше [8]: у тварин, тривало адаптованих до середньогір'я, спостерігалася підвищена експресія GLUT1, інсулінонезалежного транспортера глюкози, а після ГГ – зростання GLUT4, інсулінозалежного транспортера глюкози. Через добу енергетичний обмін не тільки відновлюється, а і підвищується, сягаючи рівня у щурів рівнини. Таке стає можливим за рахунок значного зростання окиснення і вуглеводних,

і жирових НАД-залежних субстратів. Також значно збільшується економічність дихання мітохондрій і використання кисню.

Отримані результати узгоджуються з даними електронно-мікроскопічних досліджень у тварин після впливу гіпоксії [4, 5]. У кардіоміоцитах і гепатоцитах цих тварин підвищувався вміст вуглеводного енергетичного резерву – глікогену, основним джерелом утворення якого внаслідок глюконеогенезу

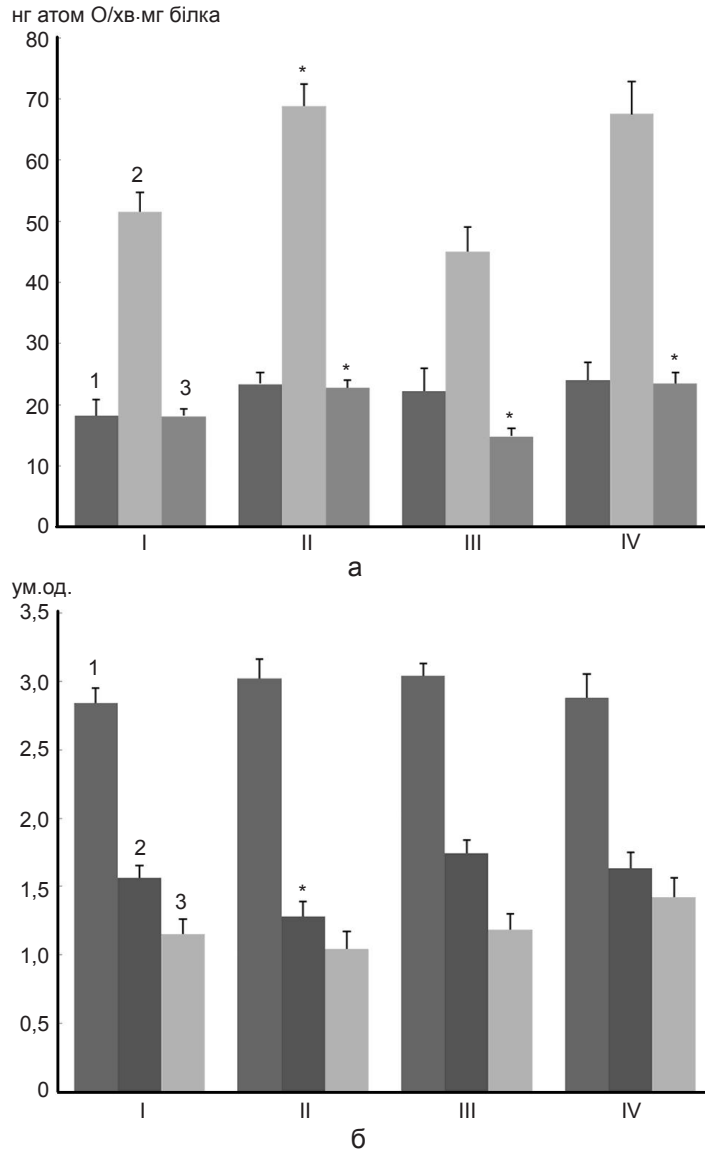


Рис. 3. Зміни показників дихання мітохондрій при окисненні сукцинату у щурів I–IV груп. На а: 1 – швидкість дихання в стані відносного спокою (V2), 2 – фосфорильовального дихання (V3), 3 – контрольованого дихання (V4); на б: 1 – дихальний контроль (V3/V4), 2 – коефіцієнт ефективності фосфорильовання (АДФ/О), 3 – резервна потужність мітохондріального дихання. \*P<0,05 в порівнянні з I групою

є жирні кислоти, що знаходяться у клітині, та резервні, які звільняються з жирових включень. Така внутрішньоклітинна трансформація ліпідного енергетичного субстрату у вуглеводний підтримує рівень енергозабезпечення серця та печінки.

Одержані результати можуть свідчити про використання мітохондріями печінки адаптованих тварин окиснення ліпідів як резерв, який може використовуватися для оптимізації напруженого вуглеводного обміну в організмі при поглибленні гіпоксії.

## ВИСНОВКИ

1. Гостра гіпоксія викликає транзиторну гіпометаболічну і гіперглікемічну реакцію у рівнинних щурів, а швидка адаптація мітохондріального енергозабезпечення відбувається за рахунок зростання швидкості окиснення ФАД-залежних субстратів, що супроводжується зниженням ефективності використання кисню для синтезу АТФ.

2. Тривала адаптація щурів до умов середньогір'я призводить до зниження аероб-

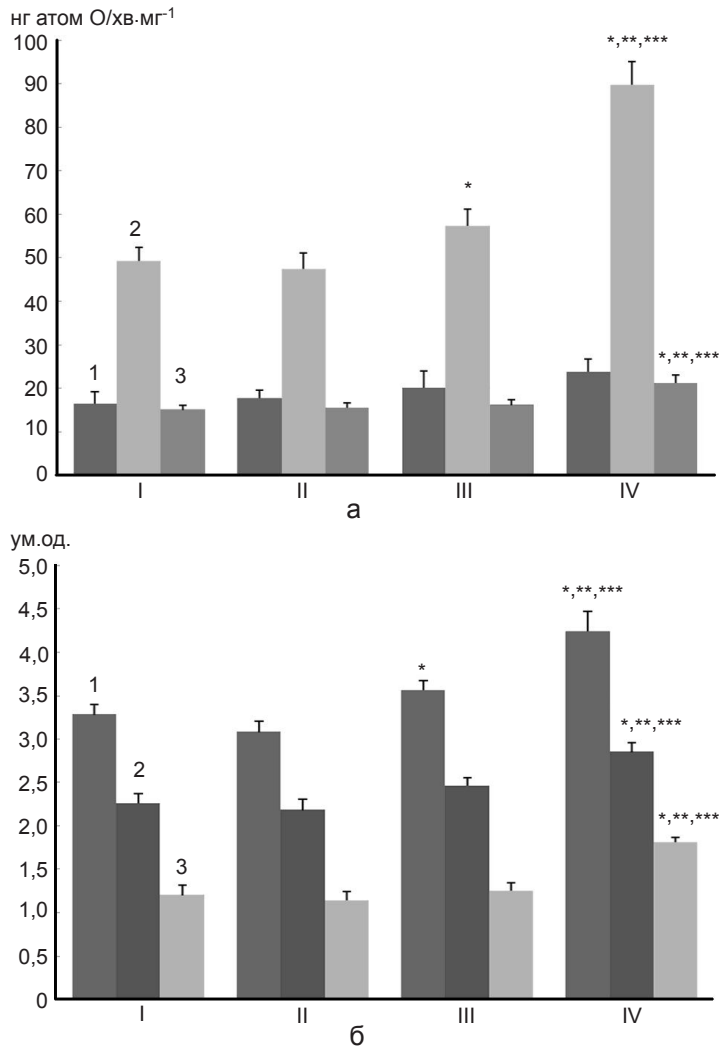


Рис. 4. Зміни показників дихання мітохондрій при окисненні глутамату та малату у щурів I–IV груп. На а: 1 – швидкість дихання в стані відносного спокою (V2), 2 – фосфорильовального дихання (V3), 3 – контрольованого дихання (V4); на б: 1 – дихальний контроль (V3/V4), 2 – коефіцієнт ефективності фосфорильовання (АДФ/О), 3 – резервна потужність мітохондріального дихання. \*P<0,05 в порівнянні з I групою, \*\*P<0,05 в порівнянні з II групою, \*\*\*P<0,05 в порівнянні з III групою

ного метаболізму, напруження вуглеводного обміну з розвитком гіпоглікемії, зростання утилізації НАД-залежних субстратів дихального ланцюга мітохондріями зі збільшенням показників АДФ-стимульованого дихання.

3. Внаслідок адаптивної перебудови метаболізму у щурів, які тривало перебувають у середньогір'ї, змінюється характер і вираженість метаболічної реакції на гостру гіпоксію. Замість стресорної гіперглікемічної реакції розвивається гіпоглікемічна,

подальша редукція аеробного метаболізму обмежується. При цьому швидка адаптація мітохондріального енергозабезпечення до гострої гіпоксії більш інтенсивна, ніж у тварин рівнини. Це досягається внаслідок значного зростання швидкості окиснення НАД-залежних субстратів, пов'язаного зі зростанням окиснення жирних кислот, а також збільшення резервної потужності мітохондріального дихання, економічності дихання мітохондрій та ефективності використання кисню.

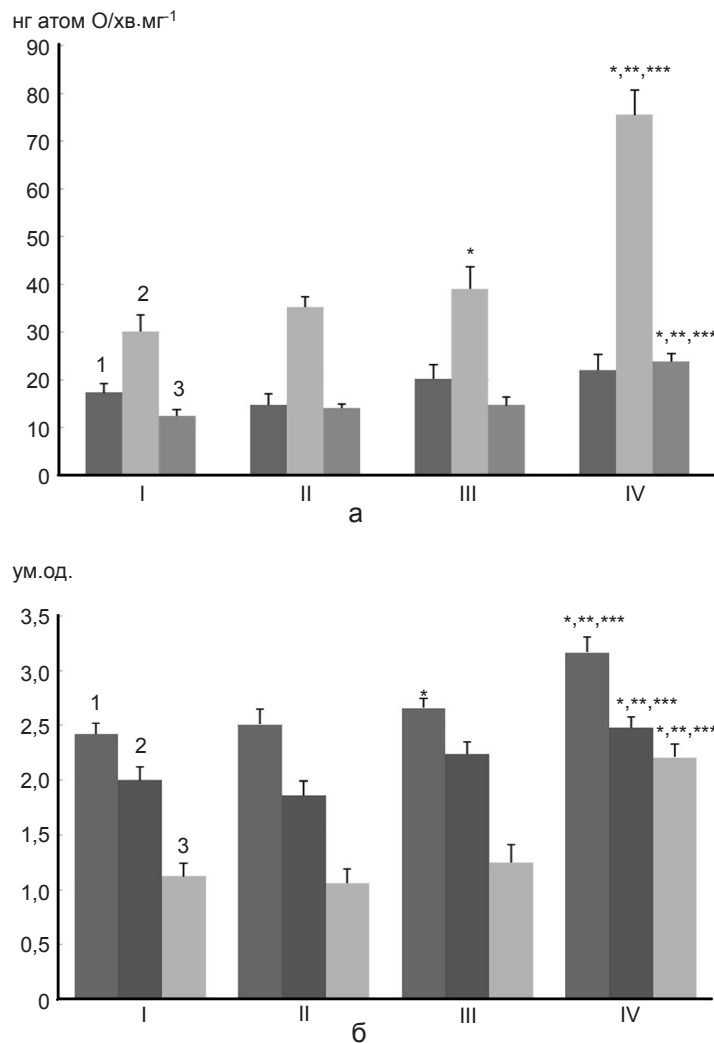


Рис. 5. Зміни показників дихання мітохондрій при окисненні пальмітоїл-DL-карнітину та малату у щурів I–IV груп. На а: 1 – швидкість дихання в стані відносного спокою (V2), 2 – фосфорильовального дихання (V3), 3 – контрольованого дихання (V4); на б: 1 – дихальний контроль (V3/V4), 2 – коефіцієнт ефективності фосфорильовання (АДФ/О), 3 – резервна потужність мітохондріального дихання. \*P<0,05 в порівнянні з I групою, \*\*P<0,05 в порівнянні з II групою, \*\*\*P<0,05 в порівнянні з III групою

**В.І. Портніченко, В.І. Носар, А.Н. Сидоренко,  
А.Г. Портніченко, И.Н. Маньковская**

**ДЛИТЕЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ КРЫС К  
ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ  
ПРЕДУПРЕЖДАЕТ СТРЕССОРНУЮ  
ГИПЕРГЛИКЕМИЮ И ОПТИМИЗИРУЕТ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАН МИТОХОНДРИЙ  
ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ**

Исследовали потребление кислорода, содержание глюкозы крови и дыхание митохондрий печени у самцов крыс линии Вистар, постоянно проживающих в среднегорье (2100 м, Приэльбрусье). Животные характеризовались снижением потребления кислорода и содержания глюкозы в крови, а также усилением утилизации НАД-зависимых субстратов дыхательной цепи в митохондриях с увеличением показателей АДФ-стимулированного дыхания по сравнению с крысами равнины. Вследствие адаптивной перестройки метаболизма у крыс среднегорья менялись также характер и выраженность метаболической реакции на острую гипоксию. После подъема в барокамере на «высоту» 5600 м в течение 3 час крысы равнины транзитивно демонстрировали гипометаболическую и стрессорную гипергликемическую реакцию. Быстрая адаптация функции митохондрий происходила за счет роста скорости окисления ФАД-зависимых углеводных субстратов, что сопровождалось снижением эффективности использования кислорода. У крыс среднегорья, в отличие от этого, развивалась гипогликемическая реакция, а снижение аэробного обмена было менее выражено. Быстрая адаптация функции митохондрий к острой гипоксии была более интенсивной, чем в равнинных животных. Это достигалось за счет значительного роста скорости окисления НАД-зависимых субстратов, особенно доли жиров, увеличения резервной мощности митохондриального дыхания, экономичности дыхания митохондрий и использования кислорода.

Ключевые слова: высокогорная гипоксия, острая гипоксия, гипергликемия, гипогликемия, гипометаболизм, митохондриальное дыхание, углеводный обмен, жировой обмен.

**V.I. Portnichenko, V.I. Nosar, A.M. Sydorenko,  
A.G. Portnychenko, I.M. Mankovska**

**CONTINUOUS ADAPTATION OF RATS  
TO HYPOBARIC HYPOXIA PREVENTS  
STRESSOR HYPERGLYCEMIA AND  
OPTIMIZES MITOCHONDRIAL  
RESPIRATION UNDER ACUTE HYPOXIA**

Oxygen consumption, glucose blood level and liver mitochondrial respiration were investigated in male Wistar rats permanently living in middle altitude (2100 m, Elbrus region). The animals were characterized by reduced body oxygen consumption and blood glucose level, as well as

by intensified utilization of NAD-dependent substrates in mitochondrial respiratory chain with increasing indices of ADP-stimulated respiration in comparison with plains rats. As a result of adaptive rebuilding of oxidative metabolism in rats – inhabitants of midlands, the nature and severity of metabolic responses to acute hypoxia were also changed. After lifting in barochamber to a ‘height’ of 5600 m during 3 hours, plains rats transiently demonstrated hypometabolic and hyperglycemic reactions. A rapid adaptation of mitochondrial function occurred due to increase in the rate of FAD-dependent substrate oxidation accompanied by a decrease in the effectiveness of phosphorylation. In midland rats, by contrast, hypoglycemic reaction was developed, and further reduction of aerobic metabolism was limited. Rapid adaptation of mitochondrial function to acute hypoxia in those rats was more intense than in the plains animals. This was achieved by a significant increase in the rate of NAD-dependent substrate oxidation, especially lipids, and an improved efficiency of mitochondrial respiration and an increased economy of oxygen utilization.

Key words: high altitude hypoxia, acute hypoxia, hyperglycemia, hypoglycemia, hypometabolism, mitochondrial respiration, carbohydrate metabolism, lipid metabolism

*International Centre for Astronomical, Medical and Ecological Research NAS of Ukraine;  
O.O.Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine,  
Kyiv*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Акматкулова Д.А. Уровень гликемии и результаты пробы на толерантность к глюкозе у здоровых взрослых жителей высокогорья Памира (2400–4000 м) // Сахарный диабет в условиях климата Киргизии / Сб. научн. тр. КГМИ. – Фрунзе, 1975. – Т. 105. – С.17–23.
2. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. – К.: Вища школа, 1983. – 384 с.
3. Комро Дж. Г., Форстер Р. Э., Дюбуа А. Б., Бриско У. А., Карлсен Э. Легкие. Клиническая физиология и функциональные пробы / Под ред. проф. Шика Л. – М: Медгиз, 1961. – 196 с.
4. Лебкова Н.П. Трансформация липидов в гликоген в клетках животных и человека // Арх.патологии. – 1982. – №6. – С.68–76.
5. Лебкова Н.П. Ультраструктурная организация митохондрий при гипоксии и ее регуляция // Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія. – 1998. – С. 117–118.
6. Ленинджер А. Основы биохимии: В 3 т. – Т.2. – М.: Мир, 1985. – 368 с.
7. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестн. РАМН. – 2000. – №9. – С. 3–12.
8. Портніченко В.І., Портніченко А.Г., Сурова О.В. Гіпоглікемія та індукція генів у міокарді і легенях шурів при гіпобаричній гіпоксії // Здобутки клін. і експерим.



- медицини. – 2009. – №2. – С. 65–68.
9. Ambrosini G., Nath A.K., Sierra-Honigmann M.R., Flores-Riveros J. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1 // *J. Biol. Chem.* – 2002. – 277. – P.34601–34609.
  10. Chance B., Williams G.R. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. Kinetics of oxygen utilization // *Ibid.* – 1955. – 217. – P. 383–393.
  11. Daneshrad Z., Garcia-Riera M.P., Verdys M., Rossi A. Differential responses to chronic hypoxia and dietary restriction of aerobic capacity and enzyme levels in the rat myocardium // *Mol. Cell. Biochem.* – 2000. – 210. – P.159–166.
  12. Epstein A.C., Gleadle J.M., McNeill L.A., Hewitson K.S., O'Rourke J., Mole D.R., Mukherji M., Metzen E., Wilson M.I., Dhanda A., Tian Y.M., Masson N., Hamilton D.L., Jaakkola P., Barstead R., Hodgkin J., Maxwell P.H., Pugh C.W., Schofield C.J., Ratcliffe P.J. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation // *Cell.* – 2001. – 107. – P. 43–54.
  13. Estabrook R.W. Mitochondrial respiratory control and the polarographic measurement of ADP: O Ratios // *Metod Enzymol.* – 1967. – 10. – P. 41–47.
  14. Gnaiger E., Renner K. High-Resolution Respirometry with Cultured Cells: A Demonstration Experiment // *Mitochondrial pathways and respiratory control* / Ed. E. Chaiger. – Innsbruck. OROBOROS MiPNet Publ., 2007. – P. 62–68.
  15. Ke Chen, Yuan-Hai Li, Si-Qi Xu, Sheng-Hong Hu, Lei Zhang. Protective effects of peroxisome proliferator-Activated receptor- $\alpha$  agonist, Wy14643, on hypoxia/reoxygenation injury in primary rat hepatocytes // *PPAR Res.* – 2012. – P. 547980.
  16. Kennedy S.L., Stanley W.C., Panchal A.R., Mazzeo R.S. Alterations in enzymes involved in fat metabolism after acute and chronic altitude exposure // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – 90. – P. 17–22.
  17. Kondrashova M.N., Fedotcheva N.I., Saakyan I.R. Preservation of native properties of mitochondria in rat liver homogenate // *Mitochondrion.* – 2001. – №1. – P.249–267.
  18. Krishnan J., Suter M., Windak R., Krebs T., Felley A., Montessuit C., Tokarska-Schlattner M., Aasum E., Bogdanova A., Perriard E., Perriard J.C., Larsen T., Pedrazzini T., Krek W. Activation of a HIF1 $\alpha$ -PPAR $\gamma$  axis underlies the integration of glycolytic and lipid anabolic pathways in pathologic cardiac hypertrophy // *Cell Metab.* – 2009. – 9. – P. 512–524.
  19. Larsen J.J., Hansen J.M., Olsen N.V., Galbo H., Dela F. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men // *J. Physiol.* – 1997. – 504. – P.241–249.
  20. Miranda M., Escoté X., Ceperuelo-Mallafre V., Megia A., Caubet E., Näf S., Gómez J. M., González-Clemente J. M., Vicente V., Vendrell J. Relation between human LPIN1, hypoxia and endoplasmic reticulum stress genes in subcutaneous and visceral adipose tissue // *Int. J. Obes. (London).* – 2010. – 34. – P.679–686.
  21. Philp A., Macdonald A.L., Watt P.W. Lactate – a signal coordinating cell and systemic function // *J. Exp. Biol.* – 2006. – 208. – P. 4561–4575.
  22. Sharma S., Taegtmeier H., Adroque J., Razeghi P., Sen S., Ngumbela K., Essop M.F. Dynamic changes of gene expression in hypoxia-induced right ventricular hypertrophy // *Amer. J. Physiol. Heart. Circulat. Physiol.* – 2004. – 286. – P.1185–1192.
  23. Shen G.M., Zhao Y.Z., Chen M.T., Zhang F.L., Liu X.L., Wang Y., Liu C.Z., Yu J., Zhang J.W. Hypoxia inducible factor 1 (HIF1) promotes LDL and VLDL uptake through inducing VLDLR under hypoxia // *Biochem. J. Immed. Public.* – 2011. – October.
  24. Shen G.M., Zhang F.L., Liu X.L., Zhang J.W. Hypoxia-inducible factor 1-mediated regulation of PPP1R3C promotes glycogen accumulation in human MCF-7 cells under hypoxia // *FEBS Lett.* – 2010. – 584. – P.4366–4372.
  25. Van Lier E.J., Stickney J.C., Hypoxia. Chicago; London: Univ. of Chicago Press. – 1963. – 367 p.
  26. Wada Y., Sugiyama A., Yamamoto T., Naito M., Noguchi N., Yokoyama S., Tsujita M., Kawabe Y., Kobayashi M., Izumi A., Kohro T., Tanaka T., Taniguchi H., Koyama H., Hirano K., Yamashita S., Matsuzawa Y., Niki E., Hamakubo T., Kodama T. Lipid accumulation in smooth muscle cells under LDL loading is independent of LDL receptor pathway and enhanced by hypoxic conditions // *Arterios. Thromb. Vascular Biol.* – 2002. – 22. – P.1712–1719.

*Міжнар. центр астроном. та медико-екол. досліджень  
НАН України, Київ;  
Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ  
E-mail: vport@biph.kiev.ua*

*Матеріал надійшов до  
редакції 21.12.2011*