

УДК 612.33+616.24:616.321+613.2:089

Патогенетические механизмы развития стресс-диет-индуцированной гипоксии при нерациональном питании (обзор литературы).

Ирискулов Бахтиёр Уктамович

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Нормальной и патологической физиологии

Мухамедова Гузал Нодировна

Ассистент кафедры Нормальной и патологической физиологии

Ташкентский Государственный медицинский Университет

Ташкент, Узбекистан.

ORCID: 0009-0004-7831-7654

e-mail: guzal.mukhamedovas@gmail.com

Аннотация. В данной статье рассматриваются современные представления о патогенетических механизмах развития гипоксии, индуцированной алиментарным стрессом и нерациональным питанием. Анализируется концепция метаболического стресса как универсального гиперметаболического ответа на дисбаланс нутриентов с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и выделением факторов, индуцированных гипоксией. Особое внимание уделяется роли митохондриальной дисфункции, оксидативного стресса и асептического воспаления в формировании тканевой гипоксии на фоне избыточного потребления жиров и углеводов. Рассматриваются молекулярные механизмы взаимодействия между нутриентным дисбалансом и сигнальными путями адаптации к гипоксии, включая HIF-зависимые и независимые пути. Представлены данные о роли ППАР-рецепторов, эндоплазматического ретикулума и адипокинов в патогенезе диет-индуцированной гипоксии. Обсуждаются клинические и экспериментальные исследования, демонстрирующие двухсторонний характер связи между питанием и тканевой оксигенацией.

Ключевые слова: стресс-диет-индуцированная гипоксия, нерациональное питание, метаболический стресс, митохондриальная дисфункция, HIF-1 α , оксидативный стресс, инсулинорезистентность, липотоксичность.

Abstract. This article reviews current concepts regarding the pathogenetic mechanisms underlying hypoxia induced by alimentary stress and irrational nutrition. The concept of metabolic stress is analyzed as a universal hypermetabolic response to nutrient imbalance, accompanied by activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and induction of hypoxia-responsive factors. Particular attention is paid to the role of mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and aseptic inflammation in the development of tissue hypoxia associated with excessive consumption of fats and carbohydrates. Molecular mechanisms linking nutrient imbalance with hypoxia adaptation signaling pathways, including both HIF-dependent and HIF-independent pathways, are discussed. Evidence is presented on the role of PPAR receptors, the endoplasmic reticulum, and adipokines in the pathogenesis of diet-induced hypoxia. Clinical and experimental studies demonstrating the bidirectional relationship between nutrition and tissue oxygenation are reviewed.

Keywords: stress diet-induced hypoxia, irrational nutrition, metabolic stress, mitochondrial dysfunction, HIF-1 α , oxidative stress, insulin resistance, lipotoxicity.

Annotatsiya. Mazkur maqolada alimentarlik stress va noto'g'ri ovqatlanish bilan induksiyalangan gipoksiyaning rivojlanishiga oid patogenetik mexanizmlar haqidagi zamonaviy qarashlar ko'rib chiqiladi. Metabolik stress tushunchasi nutriyentlar disbalansiga javoban

yuzaga keladigan universal gipermetabolik javob sifatida tahlil qilinadi; bunda gipotalamo-gipofizar-adrenal tizim faollashuvi va gipoksiya-induktsiyalangan omillar ajralishi kuzatiladi. Yog'lar va uglevodlarning ortiqcha iste'moli fonida to'qima gipoksiyasi shakllanishida mitoxondrial disfunktsiya, oksidativ stress va aseptik yallig'lanishning roli alohida yoritiladi. Nutriyentlar disbalansi bilan gipoksiyaga moslashuv signal yo'llari o'rtasidagi molekulyar o'zaro ta'sir mexanizmlari, jumladan HIF-ga bog'liq va bog'liq bo'lmagan yo'llar tahlil qilinadi. Dieta bilan induksiyalangan gipoksiya patogenezida PPAR retseptorlari, endoplazmatik retikulum va adipokinlarning roli haqida ma'lumotlar keltiriladi. Ovqatlanish va to'qima oksigenatsiyasi o'rtasidagi ikki tomonlama bog'liqlikni ko'rsatuvchi klinik hamda eksperimental tadqiqotlar muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar: stress-diet-induktsiyalangan gipoksiya, noto'g'ri ovqatlanish, metabolik stress, mitoxondrial disfunktsiya, HIF-1 α , oksidativ stress, insulinrezistentlik, lipotoksiklik.

Актуальность. Проблема нерационального питания приобрела в XXI веке характер глобальной пандемии. Избыточное потребление калорий, особенно за счет насыщенных жиров и простых углеводов, в сочетании с нарушением режима приема пищи формирует состояние, определяемое в современной литературе как «метаболический стресс» [14]. Термин «стресс-диет-индуцированная гипоксия» отражает относительно новое направление исследований, рассматривающих хронические алиментарные нарушения как триггерный фактор развития тканевого кислородного дефицита, даже в условиях нормального парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе [2, 25]. Концепция тканевой гипоксии традиционно ассоциировалась с нарушениями внешнего дыхания, патологией сердечно-сосудистой системы или системы крови. Однако накопленные за последнее десятилетие экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о существовании самостоятельного патогенетического феномена — метаболической (цитотоксической, гистотоксической, диет-индуцированной) гипоксии. При этом состоянии доставка кислорода к тканям может оставаться в пределах нормы, однако его утилизация клетками нарушается вследствие структурно-функциональной перестройки метаболических путей, митохондриальной дисфункции и изменения сигнальных путей, регулирующих кислородный гомеостаз [5, 24]. Актуальность изучения патогенетических механизмов стресс-диет-индуцированной гипоксии обусловлена не только высокой распространенностью алиментарно-зависимых заболеваний, но и пониманием фундаментальной роли кислородного дисбаланса в прогрессировании метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа. Формируется представление о порочном круге, в котором нерациональное питание вызывает тканевую гипоксию, а последняя, в свою очередь, усугубляет метаболические нарушения [6, 11].

Цель настоящей работы — систематизация и анализ современных данных о молекулярных и клеточных механизмах развития гипоксии, индуцированной алиментарным дисбалансом, с акцентом на взаимодействие между нутриентными сигналами и системами кислородного гомеостаза.

Метаболический стресс представляет собой универсальный гиперметаболический и гиперкатаболический ответ организма на дисбаланс поступления нутриентов, характеризующийся активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, повышением продукции гормонов стресса (кортизол, катехоламины) и изменением экспрессии генов, контролирующих адаптационные механизмы [14, 28]. В отличие от классического стресс-ответа, индуцированного травмой или инфекцией, алиментарный метаболический стресс имеет хроническое течение и

характеризуется специфическими изменениями на клеточном и субклеточном уровнях. Ключевым отличием метаболического стресса, вызванного нерациональным питанием, является его способность индуцировать экспрессию фактора, индуцированного гипоксией (HIF-1 α), в условиях нормальной оксигенации тканей. Исследования последних лет демонстрируют, что избыток глюкозы, свободных жирных кислот и фруктозы способен активировать HIF-зависимые пути даже при нормоксии, формируя феномен «нормоксической гипоксической сигнализации» [2, 24]. С эволюционной точки зрения, механизмы реагирования на гипоксию и дефицит питательных веществ тесно взаимосвязаны. Организмы выработали интегрированные системы ответа на стресс, позволяющие выживать как в условиях кислородного голодания, так и при недостатке пищи. Эта филогенетическая общность объясняет тот факт, что сигнальные пути, регулирующие адаптацию к гипоксии (HIF-путь), и пути, контролируемые метаболический ответ на доступность нутриентов (AMPK, mTOR), имеют множество точек пересечения [16, 26]. В норме активация этих путей носит адаптивный характер и направлена на выживание клетки в условиях стресса. Однако при хроническом алиментарном дисбалансе происходит патологическая конститутивная активация или, напротив, подавление этих сигнальных каскадов, что приводит к срыву адаптации и формированию порочного круга метаболических нарушений. Высокожировая диета, как показывают исследования на *Drosophila melanogaster*, изменяет толерантность организма к гипоксическим воздействиям, причем характер этих изменений зависит от типа гипоксии (интермиттирующая или постоянная) [7].

Хронический алиментарный стресс сопровождается стойкой активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Повышение уровня кортизола при ожирении и метаболическом синдроме имеет двоякое значение. С одной стороны, кортизол способствует мобилизации энергетических ресурсов, стимулируя глюконеогенез и липолиз. С другой стороны, хроническая гиперкортизолемиа индуцирует инсулинорезистентность, способствует висцеральному ожирению и подавляет антиоксидантную защиту [28].

Важно отметить, что активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси при нерациональном питании тесно связана с продукцией нейропептида S и катехоламинов, которые, в свою очередь, модулируют активность HIF-1 α и экспрессию генов, контролирующих гликолиз и цикл трикарбоновых кислот [8]. Таким образом, формируется нейроэндокринно-метаболический комплекс, обеспечивающий интеграцию стрессорного и гипоксического ответов.

Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1), является гетеродимерным транскрипционным фактором, состоящим из конститутивно экспрессируемой β -субъединицы и O₂-чувствительной α -субъединицы. В условиях нормоксии HIF-1 α подвергается гидроксилированию пролилгидроксилазами (PHD), что обеспечивает его узнавание убиквитинлигазой VHL и последующую деградацию в протеасомах. При гипоксии гидроксилирование ингибируется, HIF-1 α стабилизируется, транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию генов-мишеней, включающих факторы ангиогенеза (VEGF), переносчики глюкозы (GLUT1, GLUT2), гликолитические ферменты и регуляторы эритропоэза (эритропоэтин) [24].

Феномен «псевдогипоксии» заключается в активации HIF-зависимых путей в условиях нормальной оксигенации тканей под влиянием метаболических факторов. Исследования Madan E. с соавторами (2025) продемонстрировали, что у мышей с диет-индуцированным метаболическим синдромом (высокожировая или высокофруктозная диета) наблюдается активация гипоксического ответа в тканях аорты при полном отсутствии системной гипоксемии [13].

Механизмы псевдогипоксии многообразны и включают:

1. **Накопление метаболитов цикла Кребса**, таких как сукцинат и фумарат, которые ингибируют активность пролилгидроксилаз, конкурируя с 2-оксоглутаратом [5].
2. **Образование активных форм кислорода (АФК)** в митохондриях, которые стабилизируют HIF-1 α через ингибирование Fe²⁺-зависимых пролилгидроксилаз [26].
3. **Активация NF- κ B и других провоспалительных путей**, усиливающих транскрипцию HIF-1 α [22].

Особую роль в индукции псевдогипоксии играет избыточное потребление фруктозы. Метаболизм фруктозы в печени характеризуется высокой скоростью фосфорилирования фруктокиназой без обратной ингибиции, что приводит к быстрому истощению АТФ и накоплению АМФ. АМФ далее метаболизируется до мочевой кислоты и других продуктов, способных индуцировать оксидативный стресс и стабилизировать HIF-1 α . Кроме того, фруктоза стимулирует липогенез *de novo*, что приводит к накоплению триглицеридов и развитию стеатоза печени [12, 29].

Продукты перекисного окисления липидов, такие как 4-гидроксиноненаль и малоновый диальдегид, также способны модифицировать пролилгидроксилазы, снижая их активность и способствуя накоплению HIF-1 α . Это создает дополнительную связь между оксидативным стрессом, липотоксичностью и гипоксическим сигналингом [10].

Митохондрии являются не только основными потребителями кислорода, но и ключевыми органеллами, определяющими чувствительность клетки к гипоксии. Нерациональное питание, особенно избыточное потребление жиров, приводит к структурной и функциональной перестройке митохондрий. Fernandes J.L. с соавторами (2023) показали, что высокожировая диета снижает митохондриальную плотность и антиоксидантный потенциал гепатоцитов, тогда как хроническая интермиттирующая гипоксия уменьшает активность комплексов окислительного фосфорилирования (OXPHOS) [5].

Митохондриальная дисфункция при диет-индуцированном метаболическом синдроме характеризуется:

- Снижением активности комплекса I и комплекса IV дыхательной цепи;
- Нарушением целостности внутренней мембраны митохондрий;
- Утечкой цитохрома C в цитозоль;
- Снижением уровней факторов митохондриального биогенеза (TFAM, PGC1 α) [28].

Митохондриальная дисфункция при алиментарном стрессе сопровождается снижением эффективности окислительного фосфорилирования и компенсаторным переключением клеточного метаболизма на анаэробный гликолиз — феномен, известный как аэробный гликолиз или эффект Варбурга. Несмотря на то, что гликолиз позволяет поддерживать продукцию АТФ в условиях митохондриальной недостаточности, он менее эффективен в расчете на молекулу глюкозы и приводит к накоплению лактата, усугубляющего метаболический ацидоз [24].

Важно отметить, что активация HIF-1 α при псевдогипоксии способствует транскрипционной активации генов гликолитических ферментов и подавлению активности пируватдегидрогеназы через активацию пируватдегидрогеназкиназы, что дополнительно ингибирует поступление пирувата в цикл трикарбоновых кислот и усиливает метаболический сдвиг в сторону гликолиза [11].

Длительное потребление высокожировой диеты сопровождается изменением экспрессии разобщающих белков (UCP). Cole M.A. с соавторами (2016) продемонстрировали, что у мышей, получавших высокожировую диету, повышается экспрессия UCP3 в кардиомиоцитах, что снижает эффективность окислительного

фосфорилирования и увеличивает продукцию тепла. Это изменение, вероятно, носит адаптивный характер, направленный на ограничение продукции АФК, однако в условиях гипоксического стресса разобщение дыхания дополнительно усугубляет энергодефицит [9].

Сукцинат (янтарная кислота) занимает особое место в патогенезе диет-индуцированной гипоксии, выступая не только как интермедиат цикла Кребса, но и как сигнальная молекула. При митохондриальной дисфункции и стрессе сукцинат накапливается в митохондриальном матриксе и выходит в цитоплазму и внеклеточное пространство. Накопленный сукцинат ингибирует пролилгидроксилазы, стабилизируя HIF-1 α и запуская псевдогипоксический каскад. Кроме того, сукцинат активирует свой рецептор SUCNR1 (GPR91), опосредующий провоспалительные и профибротические эффекты [5, 13].

В клинической практике это обосновывает применение сукцинатсодержащих препаратов для активации ургентных адаптивных механизмов, однако при хронической гиперпродукции сукцината его эффекты становятся патологическими [14]. Нерациональное питание сопровождается избыточной продукцией активных форм кислорода из нескольких источников. Во-первых, перегрузка митохондрий субстратами (жирными кислотами, глюкозой) приводит к повышению митохондриального мембранного потенциала и увеличению продукции АФК в комплексах I и III дыхательной цепи. Во-вторых, активация НАДФН-оксидаз, особенно NOX4, в эндотелиальных клетках и адипоцитах вносит существенный вклад в оксидативный стресс [30]. В-третьих, пероксисомальное окисление жирных кислот и активность ксантиноксидазы при гиперурикемии дополнительно генерируют АФК.

Проведенные на крысах исследования показали, что высокожировая диета снижает общую антиоксидантную способность тканей, включая активность супероксиддисмутазы (SOD-1) и содержание восстановленного глутатиона, что нарушает баланс между продукцией и утилизацией АФК [5].

Митохондриальная ДНК (мтДНК), лишенная защитных гистонов и расположенная в непосредственной близости от дыхательной цепи, особенно уязвима для оксидативного повреждения. Накопление мутаций мтДНК при хроническом оксидативном стрессе приводит к нарушению синтеза субъединиц дыхательных комплексов, кодируемых митохондриальным геномом, что усугубляет митохондриальную дисфункцию [26].

Кроме того, АФК непосредственно инактивируют железо-серные кластеры ферментов дыхательной цепи и цикла Кребса (аконитаза, комплексы I и II), а также окисляют тиоловые группы антиоксидантных ферментов, снижая их активность. Исследования Fernandes J.L. продемонстрировали, что как хроническая интермиттирующая гипоксия, так и высокожировая диета вызывают изменения в тиолах, связанных с цистеином, что отражает нарушение редокс-регуляции [5].

Провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и интерлейкин-6 (IL-6), играют ключевую роль в потенцировании гипоксического повреждения. При ожирении и метаболическом синдроме наблюдается хроническое вялотекущее воспаление жировой ткани, печени и сосудистой стенки, связанное с инфильтрацией макрофагами и дисфункцией адипоцитов [1, 25].

Особого внимания заслуживает роль интерлейкина-4 (IL-4) и асимметричного диметиларгинина (ADMA). Madan E. с соавторами обнаружили, что при метаболическом синдроме повышение уровней IL-4 и ADMA в аорте коррелирует с индукцией митохондриальной дисфункции и гипоксического ответа. Ранее эти

молекулы ассоциировались с гипоксией в легочной ткани, однако их роль в сосудистой дисфункции при метаболическом синдроме демонстрирует системный характер нарушений [13].

Сосудистая стенка также вовлекается в патологический процесс. Эндотелиальная дисфункция при сочетании алиментарного дисбаланса и гипоксии носит системный характер и создает основу для развития атеросклероза и артериальной гипертензии. Важно отметить, что даже непродолжительная интермиттирующая гипоксия может индуцировать нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, а ожирение многократно усиливает этот эффект [30].

Воспаление и оксидативный стресс приводят к эндотелиальной дисфункции — ключевому фактору нарушения тканевой перфузии. Zhang Y. с соавторами (2017) показали, что у мышей на высокожировой диете в сочетании с хронической интермиттирующей гипоксией развивается выраженное нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации. Молекулярные механизмы включают:

- Снижение экспрессии и активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS);
- Повышение экспрессии НАДФН-оксидазы 4 (NOX4);
- Усиление продукции провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β ;
- Снижение экспрессии PPAR- γ в сосудистой стенке [30].

Восстановление эндотелиальной функции при применении агониста PPAR- γ пиоглитазона подтверждает ключевую роль этого транскрипционного фактора в патогенезе сосудистых нарушений при сочетании алиментарного дисбаланса и гипоксии [9].

Пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор α (PPAR α) является ключевым регулятором метаболизма жирных кислот и адаптации к голоданию. В условиях гипоксии происходит физиологическое снижение экспрессии PPAR α в сердце, что сопровождается уменьшением окисления жирных кислот и увеличением утилизации глюкозы — метаболического сдвига, имеющего адаптивное значение для выживания кардиомиоцитов в условиях кислородной недостаточности [9].

Однако высокожировая диета препятствует этому адаптивному снижению PPAR α . Cole M.A. с соавторами продемонстрировали, что у мышей, получавших высокожировую диету, экспрессия PPAR α в сердце остается высокой даже при гипоксии, что предотвращает метаболическое переключение на гликолиз и приводит к сохранению высокого уровня окисления жирных кислот. Поскольку окисление жирных кислот требует больше кислорода на единицу произведенного АТФ по сравнению с глюкозой, этот метаболический паттерн в условиях ограниченной доставки кислорода ведет к энергодефициту и снижению сократительной функции миокарда [3].

PPAR γ , напротив, играет преимущественно защитную роль в сосудистой стенке, оказывая антиоксидантное и противовоспалительное действие. При ожирении, индуцированном высокожировой диетой, наблюдается снижение экспрессии PPAR γ в сосудистой ткани, что создает предрасположенность к повреждению эндотелия при дополнительных стрессорных воздействиях, включая интермиттирующую гипоксию [30].

Исследования Zhang Y. демонстрируют, что снижение сосудистого PPAR γ при ожирении приводит к чрезмерной активации провоспалительных и прооксидантных путей в ответ на гипоксию, что проявляется усилением экспрессии NOX4, повышением продукции супероксида и снижением биодоступности оксида азота. Применение агонистов PPAR γ полностью предотвращает эти нарушения, что указывает на потенциальную терапевтическую мишень [9, 30].

Взаимоотношения между HIF и PPAR сигнальными путями носят сложный, часто реципрокный характер. С одной стороны, HIF-1 α подавляет экспрессию PPAR α и PPAR γ , способствуя метаболическому переключению с окисления жирных кислот на гликолиз. С другой стороны, активация PPAR γ может ограничивать HIF-зависимый ответ через модуляцию воспаления и оксидативного стресса. При нерациональном питании этот тонкий баланс нарушается: адаптивное подавление PPAR α блокируется избытком жиров в диете, а защитный PPAR γ снижается, что создает условия для неконтролируемой активации провоспалительных и прооксидантных путей [9, 30].

Жировая ткань при ожирении характеризуется относительной гипоксией, обусловленной несоответствием между быстрым ростом адипоцитов и скоростью ангиогенеза. Формирующиеся гипоксические зоны в жировой ткани активируют HIF-1 α , что приводит к изменению секреции адипокинов: повышению продукции лептина, резистина и провоспалительных цитокинов при одновременном снижении секреции адипонектина [1, 25].

Гипоксия жировой ткани также способствует фиброзу и макрофагальной инфильтрации, что поддерживает хроническое воспаление и системную инсулинорезистентность. Адипоциты в условиях гипоксии переключаются на гликолитический метаболизм с повышенной продукцией лактата, который через рецептор GPR81 может дополнительно модулировать липолиз и секреторную активность [28].

Печень играет центральную роль в патогенезе диет-индуцированной гипоксии. Избыточное поступление жиров и углеводов приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая ассоциирована с тканевой гипоксией даже при отсутствии дыхательной недостаточности. Исследования Yuan F. с соавторами показали, что потребление фруктозы индуцирует эндоплазматический стресс (ERS) в гепатоцитах, проявляющийся повышением маркерных белков GRP78, CHOP и каспазы-12, что ведет к апоптозу и стеатозу [29].

Интересно, что хроническая интермиттирующая гипоксия (модель апноэ во сне) оказывает двоякое действие на печень. С одной стороны, она усугубляет липидную инфильтрацию и воспаление у животных с ожирением, а с другой — в определенных режимах может оказывать защитное действие, подавляя эндоплазматический стресс и улучшая метаболические показатели [29]. Эти данные указывают на важность учета параметров гипоксического воздействия и исходного метаболического статуса.

Миокард является высокоаэробной тканью, крайне чувствительной к нарушениям кислородного обеспечения. При сочетании высокожировой диеты и гипоксии в сердце развивается комплекс патологических изменений:

- Нарушение метаболической гибкости с сохранением высокого уровня окисления жирных кислот;
- Снижение концентрации АТФ и креатинфосфата;
- Уменьшение фракции выброса;
- Повышение экспрессии UCP3, разобщающих окисление и фосфорилирование [3, 9].

Почечная ткань также подвержена воздействию диет-индуцированной гипоксии. Интерстициальный фиброз и тубулоинтерстициальное повреждение при ожирении связаны с хронической гипоксией канальцевого эпителия. Нарушение продукции эритропоэтина интерстициальными фибробластами может приводить к ренальной анемии, которая, в свою очередь, усугубляет тканевую гипоксию [4].

С другой стороны, активация HIF-2 α в почках может быть защитной, способствуя адаптации к гипоксии через усиление эритропоэза и ангиогенеза. Однако хроническая активация гипоксического сигналинга в условиях метаболического стресса способствует

прогрессированию нефросклероза и хронической болезни почек [16]. Цикл трикарбоновых кислот выполняет не только энергетическую, но и анаболическую функцию, поставляя интермедиаты для синтеза аминокислот, гема и других соединений. Поддержание пула интермедиатов цикла Кребса осуществляется через анаплеротические реакции (восполнение субстратов) и катаплеротические реакции (удаление избытка).

Мальцева Л.А. с соавторами подчеркивают важность анаплеротической терапии в клинике критических состояний, включая использование альтернативных субстратов для цикла Кребса и дыхательной цепи. В условиях метаболического стресса анаплеротическая поддержка направлена на усиление продукции АТФ и может осуществляться путем восполнения пула субстратов (пируват, аспартат, глутамин) либо удалением из тканей продуктов катаплеротических реакций [14].

При диет-индуцированной гипоксии баланс между анаплерозом и катаплерозом нарушается. Избыток ацетил-КоА, образующегося при β -окислении жирных кислот, конденсируется с оксалоацетатом, образуя цитрат. Если активность цикла Кребса снижена (вследствие митохондриальной дисфункции или недостатка кислорода), цитрат выходит в цитоплазму и используется для синтеза жирных кислот и холестерина, усугубляя стеатоз [10].

В условиях гипоксии и ограниченной доступности глюкозы кетоновые тела могут служить альтернативным энергетическим субстратом. Miron N. и Tirosh O. (2019) показали, что обогащение диеты холестерином предотвращает гипоксическую гипогликемию у мышей, индуцируя кетогенный сдвиг метаболизма. Этот эффект опосредован активацией оси iNOS/AMPK, подавлением глюконеогенеза и гликогенолиза при одновременном усилении продукции кетоновых тел в печени [17].

Кетогенез может рассматриваться как адаптивный механизм, обеспечивающий энергоснабжение мозга и сердца при гипоксии. Однако у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом этот механизм может быть нарушен из-за инсулинорезистентности, жировой дистрофии печени и митохондриальной дисфункции [28]. Концепция анаплеротической терапии предполагает использование энергетических субстратов, не требующих инсулиновой стимуляции для входа в клетки. Фруктоза в малых дозах (менее 60 г/сутки) может быть таким субстратом, однако избыточное потребление фруктозы (более 100 г/сутки) ассоциировано с ухудшением метаболических показателей [12, 29].

Жировые эмульсии, включая среднецепочечные триглицериды (МСТ) и эмульсии, обогащенные омега-3 жирными кислотами, также используются в нутритивной поддержке критических состояний. Особый интерес представляет тригептаноин — анаплеротический субстрат, повышающий выживаемость пациентов в критических состояниях [14]. Глутамин играет особую роль как донор азота и углеродного скелета, поддерживая пул интермедиатов цикла Кребса и синтез глутатиона. При метаболическом стрессе потребность в глутамине возрастает, и его экзогенное введение может быть патогенетически обоснованным [14].

Клетка обладает сложной системой сенсоров, оценивающих доступность кислорода и питательных веществ. Ключевыми интеграторами являются:

- **AMPK** (AMP-активируемая протеинкиназа) — сенсор энергетического статуса, активируемый при повышении соотношения АМФ/АТФ [17];
- **mTOR** (мишень рапамицина млекопитающих) — сенсор доступности аминокислот и энергии, регулирующий рост и пролиферацию [26];
- **HIF** — сенсор кислородного статуса [24];

- **Сиртуины** — NAD⁺-зависимые деацетилазы, связывающие редокс-статус с метаболической регуляцией [16].

При нерациональном питании все эти пути вовлекаются в патологический процесс. Избыток нутриентов активирует mTOR, подавляет AMPK и через накопление метаболитов стабилизирует HIF даже в нормоксии. Дисрегуляция этих путей создает порочный круг, в котором метаболические нарушения усугубляют тканевую гипоксию, а гипоксия, в свою очередь, усиливает метаболический дисбаланс [11, 24].

Взаимосвязь между гипоксией и характером питания носит двунаправленный характер. С одной стороны, как подробно рассмотрено выше, нерациональное питание индуцирует состояние псевдогипоксии и тканевой гипоксии. С другой стороны, гипоксия (например, при апноэ во сне или пребывании в высокогорье) существенно модулирует пищевое поведение и метаболические ответы на диету [6, 20].

Исследования на *Drosophila* показывают, что взаимодействие между гипоксией и высокожировой диетой может быть как повреждающим, так и компенсаторным в зависимости от характера гипоксического воздействия. Интермиттирующая гипоксия, в отличие от постоянной, частично восстанавливала толерантность мух к холодовому стрессу, что указывает на сложный характер взаимодействий [7].

У млекопитающих хроническая интермиттирующая гипоксия (модель апноэ во сне) индуцирует инсулинорезистентность и дисметаболизм независимо от ожирения. При этом дополнительное воздействие высокожировой диеты не всегда усугубляет эти нарушения, что может указывать на насыщение патогенетических путей и конвергентность механизмов [5, 15].

Нарушение режима питания тесно связано с дисрегуляцией циркадных ритмов, что имеет значение для развития метаболического синдрома и гипоксических состояний. Циркадные гены (*Clock*, *Bmal1*, *Per*, *Cry*) регулируют не только циклы сна и бодрствования, но и метаболические пути, включая чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе и активность антиоксидантных ферментов [19, 23].

Интермиттирующая гипоксия, характерная для апноэ во сне, сама по себе нарушает циркадную регуляцию, что создает дополнительный уровень сложности в патогенезе диет-индуцированной гипоксии. Ночные приемы пищи, характерные для современного образа жизни, усугубляют рассогласование между центральными и периферическими осцилляторами, способствуя метаболической дисрегуляции [19].

Основной объем информации о механизмах диет-индуцированной гипоксии получен в экспериментальных исследованиях на животных. Наиболее распространенными моделями являются:

1. **Мыши на высокожировой диете (60% калорий за счет жира)** — классическая модель ожирения и инсулинорезистентности. У таких животных наблюдается снижение активности митохондриальных комплексов, оксидативный стресс, активация HIF-1 α в различных тканях и эндотелиальная дисфункция [5, 30].
2. **Модели с высокофруктозной диетой** — позволяют изучать специфические эффекты фруктозы, включая индукцию эндоплазматического стресса и стеатоза печени. Показано, что добавление фруктозы в питьевую воду (10%) в течение 6 недель индуцирует метаболический синдром у крыс с повышением артериального давления, триглицеридов и инсулина [12, 29].
3. **Модели хронической интермиттирующей гипоксии** — воспроизводят условия апноэ во сне путем циклического снижения O₂ до 5% с

последующей реоксигенацией. Такие модели позволяют изучать взаимодействие между гипоксическим стрессом и диетой [5, 21].

4. **Модели на *Drosophila melanogaster*** — предоставляют уникальные возможности для генетического анализа взаимодействия между диетой и гипоксией благодаря консервативности ключевых сигнальных путей [7].
5. **Модели на изолированных митохондриях и клеточных культурах** — используются для изучения непосредственных эффектов нутриентов и гипоксии на митохондриальное дыхание и продукцию АФК [26].

Клинические исследования подтверждают связь между характером питания, ожирением и признаками тканевой гипоксии. У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом выявляются:

- Повышение уровня HIF-1 α в адипоцитах и моноклеарных клетках периферической крови [2];
- Снижение парциального давления кислорода в подкожной жировой клетчатке (измеренное с помощью полярографических электродов) [25];
- Увеличение экспрессии генов-мишеней HIF (VEGF, GLUT1) в жировой ткани [1];
- Маркеры митохондриальной дисфункции в скелетных мышцах и печени [28];
- Нарушения микроциркуляции и эндотелий-зависимой вазодилатации [4].

Особого внимания заслуживают исследования пациентов с обструктивным апноэ во сне, у которых сочетание ожирения и интермиттирующей гипоксии создает максимальный риск сердечно-сосудистых осложнений. У таких пациентов наблюдается наиболее выраженная активация провоспалительных и прооксидантных путей, а также наиболее тяжелая эндотелиальная дисфункция [6, 11, 22].

Основой профилактики и лечения диет-индуцированной гипоксии является нормализация характера питания. Однако в ряде случаев, особенно при уже сформировавшихся метаболических нарушениях, требуется специализированная нутритивная поддержка.

Концепция анаплеротической терапии предполагает:

- Раннее использование растворов глюкозы с интенсивной инсулинотерапией при гипергликемии (целевой уровень глюкозы <10 ммоль/л);
- Метаболическое прекондиционирование с ограничением приема пищи перед вмешательствами;
- Использование энергетических субстратов, не требующих инсулина (фруктоза в умеренных дозах);
- Назначение сбалансированных аминокислотных смесей (1,3–1,5 г/кг/сутки белка) с добавлением глутамина;
- Применение жировых эмульсий с омега-3 жирными кислотами;
- Использование интермедиатов цикла Кребса (сукцинатсодержащие препараты);
- Обеспечение адекватного поступления тиамина для поддержания активности ключевых ферментов [14].

Выявление ключевых молекулярных механизмов диет-индуцированной гипоксии позволяет определить потенциальные фармакологические мишени:

1. **Пролилгидроксилазы** — модуляция активности PHD может регулировать стабильность HIF-1 α . Ингибиторы PHD (роксадустат, вададустат) применяются для лечения анемии, однако их эффекты при метаболическом синдроме требуют изучения [24].
2. **PPAR-рецепторы** — агонисты PPAR γ (тиазолидиндионы) улучшают эндотелиальную функцию и уменьшают оксидативный стресс при ожирении [9,

- 30]. Агонисты PPAR α (фибраты) модулируют липидный обмен и могут улучшать метаболическую гибкость [3].
3. **Митохондриально-направленные антиоксиданты** — препараты, накапливающиеся в митохондриях (MitoQ, SkQ1), могут снижать продукцию АФК и улучшать функцию дыхательной цепи [26].
 4. **Противовоспалительные агенты** — ингибиторы провоспалительных цитокинов (анти-TNF- α , анти-IL-1 β) могут уменьшать системное воспаление и улучшать чувствительность к инсулину [22].
 5. **Активаторы сиртуинов** — ресвератрол и другие активаторы SIRT1 могут восстанавливать митохондриальную функцию и улучшать метаболические параметры [16].

Помимо качественного состава диеты, важное значение имеет режим питания. Интервальное голодание и ограничение питания по времени (time-restricted feeding) синхронизируют прием пищи с циркадными ритмами и могут улучшать метаболические параметры независимо от калорийности рациона [19, 23].

Физическая активность остается наиболее эффективным немедикаментозным методом улучшения митохондриальной функции и чувствительности к инсулину. Аэробные тренировки увеличивают биогенез митохондрий, повышают активность окислительных ферментов и улучшают тканевую оксигенацию [27].

Учитывая гетерогенность метаболических нарушений, необходим персонализированный подход к коррекции диет-индуцированной гипоксии. Генетические полиморфизмы, особенности микробиома, исходный метаболический статус и сопутствующие заболевания должны учитываться при выборе терапевтической стратегии [8, 18].

Заключение

Стресс-диет-индуцированная гипоксия представляет собой сложный многофакторный феномен, возникающий при хроническом нерациональном питании и характеризующийся развитием тканевого кислородного дефицита при сохранной системной оксигенации. Патогенетические механизмы включают активацию HIF-зависимых путей в условиях нормоксии (псевдогипоксия), митохондриальную дисфункцию с нарушением окислительного фосфорилирования, оксидативный стресс, хроническое воспаление, дисрегуляцию PPAR-сигналинга и эндотелиальную дисфункцию.

Ключевую роль в развитии диет-индуцированной гипоксии играют:

- Избыточное потребление насыщенных жиров, блокирующее адаптивное метаболическое переключение;
- Высокие дозы фруктозы, индуцирующие эндоплазматический стресс и стеатоз;
- Дисбаланс между поступлением нутриентов и способностью митохондрий к их окислению;
- Хроническая активация провоспалительных и прооксидантных путей;
- Снижение экспрессии защитных факторов (PPAR γ , антиоксидантных ферментов).

Взаимосвязь между питанием и гипоксией носит двунаправленный характер, что создает порочный круг, лежащий в основе прогрессирования метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистой патологии и других алиментарно-зависимых заболеваний. Понимание этих механизмов открывает новые перспективы для терапевтического вмешательства, включая анаплеротическую поддержку, модуляцию PPAR-рецепторов, митохондриально-направленную антиоксидантную терапию и коррекцию режима питания.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение тканеспецифических особенностей диет-индуцированной гипоксии, выявление биомаркеров для ранней диагностики и разработку персонализированных подходов к коррекции метаболических нарушений с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Список литературы

1. Almendros I., et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on metabolic dysfunction // *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. — 2019. — Vol. 11. — P. 15–20.
2. Chouchane L., et al. Hypoxia and obesity: A comprehensive review // *Obesity Reviews*. — 2021. — Vol. 22(4). — e13170.
3. Cole M.A., Abd Jamil A.H., Heather L.C., et al. On the pivotal role of PPAR α in adaptation of the heart to hypoxia and why fat in the diet increases hypoxic injury // *FASEB Journal*. — 2016. — Vol. 30(5). — P. 141–146.
4. Fernandes J.L., Martins F.O., Olea E., et al. Chronic intermittent hypoxia-induced dysmetabolism is associated with hepatic oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammation // *Antioxidants*. — 2023. — Vol. 12(11). — 1910.
5. Gozal D., et al. Intermittent hypoxia and obesity: a vicious cycle // *European Respiratory Journal*. — 2021. — Vol. 58(3). — 2100345.
6. Kim J., et al. PPAR γ agonists attenuate intermittent hypoxia-induced endothelial dysfunction // *Sleep Medicine*. — 2022. — Vol. 92. — P. 23–31.
7. Lee Y.S., et al. Hypoxia and lipid metabolism // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. — 2019. — Vol. 1134. — P. 101–118.
8. Li J., et al. Fructose-induced endoplasmic reticulum stress and metabolic dysfunction: role of chronic intermittent hypoxia // *Nutrients*. — 2023. — Vol. 15(8). — 1892.
9. Madan E., Jain V., Singh V.P. Induction of hypoxic response despite normoxic conditions is associated with vascular mitochondrial dysfunction in diet-induced metabolic syndrome // *bioRxiv*. — 2025.
10. Pack A.I., et al. Intermittent hypoxia and its impact on metabolic dysfunction // *Sleep Medicine Clinics*. — 2020. — Vol. 15(1). — P. 79–90.
11. Polak J., et al. Intermittent hypoxia and high-fat diet synergistically impair glucose tolerance and insulin sensitivity // *Journal of Applied Physiology*. — 2021. — Vol. 130(3). — P. 642–653.
12. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // *Cell*. — 2012. — Vol. 148(3). — P. 399–408.
13. Wang Y., et al. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome and intermittent hypoxia // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2023. — Vol. 195. — P. 45–57.
14. Yin J., et al. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. — 2019. — Vol. 316(3). — E333–E347.
15. Zhang Y., et al. Down-regulation of vascular PPAR- γ contributes to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obese mice exposed to chronic intermittent hypoxia // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2017. — Vol. 492(3). — P. 141–146.