

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БРЫЖЕЕЧНЫХ АРТЕРИЙ В РАННИЕ СРОКИ ОЖИРЕНИЯ КРЫС ПРИ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЕ



© М.Н. Панькова

Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Нарушения морфологических и функциональных свойств сосудистого русла при ожирении являются серьезной клинической проблемой. Центральное место в их развитии занимает эндотелиальная дисфункция. Разработанные модели ожирения на животных с использованием различных диет свидетельствуют об изменении реактивности сосудов, однако вопросы о том, на каком этапе это происходит и какие механизмы вовлечены в данный процесс, остаются открытыми, в то время как они являются определяющими для выбора правильной тактики коррекции дисфункциональных нарушений.

ЦЕЛЬ. Исследование изменений вазодилатации, индуцированной ацетилхолином (АЦХ), артерий брыжейки крыс, находившихся на высокожировой диете (ВЖД) в течение 6 нед.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на самцах крыс линии Sprague-Dawley, которые в возрасте 8 нед были разделены на 2 группы: 1-я — контрольная, получавшая стандартный сухой корм; 2-я — получавшая ВЖД, общее количество жиров в которой составляло 50%. После 6 нед содержания на диете оценивали степень ожирения, биохимические показатели в крови, уровень артериального давления. Для изучения реактивности сосудов использовали прижизненную микроскопию брыжейки крысы с видеорегистрацией. Сократительные реакции сосудов оценивали по изменению их диаметра.

РЕЗУЛЬТАТЫ. После окончания диеты крысы, содержащиеся на ВЖД (n=15), имели более высокую массу тела и количество висцерального жира, значительно повышенный уровень триглицеридов в крови, умеренное повышение уровня глюкозы в крови и систолического давления по сравнению с контролем (n=15). Релаксационные ответы мезентеральных артерий, имеющих диаметр от 140 до 300 мкм в физиологическом солевом растворе (PSS), регистрировали на фоне предварительного сокращения фенилэфрином. Получено снижение АЦХ-индуцированной вазорелаксации, проявляющееся до развития значительных изменений показателей углеводного обмена. Инкубация препаратов с ингибитором эндотелиальной NO-синтазы L-NAME приводила к выраженному ослаблению релаксации у животных, находящихся на стандартной диете, и слабо влияла на вазодилатацию в артериях крыс, находящихся на ВЖД. Вазодилатация, вызванная введением нитропрусида натрия (донора NO), существенно не отличалась у контрольных и опытных животных, что свидетельствует о том, что чувствительность гладких мышц сосудов к NO практически не изменилась. АЦХ-индуцированная релаксация артерий у крыс, находящихся на диете, не изменялась при блокировании циклооксигеназного пути диклофенаком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Функциональные изменения сократительной активности брыжеечных артерий, проявляющиеся в виде снижения АЦХ-индуцированной вазорелаксации, наступают при содержании животных на ВЖД на ранней стадии развития ожирения до наступления выраженных нарушений углеводного обмена. Это снижение обусловлено главным образом нарушением NO-зависимого механизма, лежащего в основе АЦХ-индуцированной релаксации в норме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисфункция эндотелия; ожирение; брыжеечные артерии крысы.

DYSFUNCTIONAL CHANGES IN THE MESENTERIC ARTERIES IN THE EARLY OBESITY OF RATS WITH A HIGH-FAT DIET

© Marina N. Pankova

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: Disturbance of the morphological and functional properties of the vascular bed in obesity are a serious clinical problem. Basis to their development is endothelial dysfunction. The developed models of obesity in animals using various diets indicate a change in vascular reactivity, however, questions about the stage at which this occurs and what mechanisms are involved in this process remain open, while they are decisive for choosing the correct tactics for correcting dysfunctions.

AIM: The aim of the present study is to determine the changes in acetylcholine (ACh)-induced vasodilation of isolated arteries from rats after six weeks of administration of a high-fat diet (HFD).

MATERIALS AND METHODS: The experiments were performed on Sprague-Dawley males, which at the age of 8 weeks were divided into 2 experimental groups that were treated for the next 6 weeks in the following manner: 1 - control) with standard dry food; 2 - a group fed with a HFD, the total amount of fat in which was 50%. At finish of the diet, the degree of obesity, biochemical parameters in the blood, and blood pressure were measured. Intravital microscopy of the rat mesentery

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2022

Received: 22.03.2022. Accepted: 04.07.2022.

Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 158-165

doi: <https://doi.org/10.14341/omet12842>

Obesity and metabolism. 2022;19(2):158-165



with video recording was used to study the reactivity of the vessels. The contractile and relaxant responses of the vessels were determined by changes in their diameter.

RESULTS: The rats after treatment with the HFD (n=15) had higher body weight and amount of visceral fat, significantly increased blood triglycerides, moderate increases in glucose level in blood and systolic pressure compared with the control (n=15). Relaxation responses of mesenteric arteries, having a diameter of 140 to 300 μm in PSS, were recorded after pre-contraction by phenylephrine. A decrease in ACh-induced vasorelaxation was obtained, which manifests itself before the development of significant changes in carbohydrate metabolism. Incubation of drugs with the inhibitor of endothelial NO synthase L-NAME led to a pronounced weakening of relaxation in animals on a standard diet, and had little effect on vasodilation in the arteries of rats with the HFD. Vasodilation induced by the administration of sodium nitroprusside (NO donor) did not differ significantly in control and experimental animals, which indicates that the sensitivity of vascular smooth muscle to NO remained practically unchanged. ACh-induced relaxation of arteries in dietary rats did not change when the cyclooxygenase pathway was blocked by diclofenac.

CONCLUSION: Functional changes in the contractile activity of the mesenteric arteries, manifested in the form of a decrease in ACh-induced vasorelaxation, occur after treatment with the HFD when animals had an early stage of obesity development before the onset of pronounced disorders of carbohydrate metabolism. This decrease is mainly due to the disruption of the NO-dependent mechanism underlying ACh-induced relaxation in the norm.

KEYWORDS: endothelial dysfunction; obesity; rat mesenteric arteries.

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность избыточного веса и ожирения во всем мире с 80-х гг. XX в. удвоилась, и на сегодняшний день от них страдают около трети населения мира [1]. В настоящее время ожирение можно рассматривать как сложное, многофакторное заболевание, занимающее центральное место в развитии метаболического синдрома. Ожирение приводит к развитию преддиабетического состояния, и по мере роста распространенности ожирения во всем мире растет и распространенность преддиабета, которая составляет в отдельных странах от 38 до 50% среди взрослого населения [2]. В результате исследования NATION (первого российского эпидемиологического исследования распространенности СД2 и преддиабетических нарушений углеводного обмена в Российской Федерации) было установлено, что по мере роста ИМТ (индекса массы тела) в когорте пациентов NATION прогрессивно увеличивалась частота развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) и преддиабетических нарушений, достигая максимума у лиц с ожирением 3-й степени. Среди данной категории 59,8% пациентов имели нарушения углеводного обмена [3]. К настоящему времени хорошо известно, что ожирение является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, гипертонию, атеросклероз и сердечную недостаточность. Более двух третей смертей, связанных с высоким ИМТ, были вызваны сердечно-сосудистыми заболеваниями, в то же время почти 40% всех летальных случаев произошли у людей с высоким ИМТ, но не достигшим степени ожирения [4]. Эти данные определяют актуальность исследований состояния сердечно-сосудистой системы не только при высоких уровнях накопления жира, но и на более ранних этапах ожирения.

Нарушения морфологических и функциональных свойств сосудистого русла при ожирении, которые приводят к повышению системного артериального давления и нарушению кровотока в отдельных органах, прежде всего базируются на нарушении состояния эндотелия сосудов, который регулирует проницаемость и тонус сосудов, защищает от внутрисосудистого тромбоза. Эндотелиальная дисфункция представляет собой дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов — с другой. Разработанные модели ожирения на животных с использованием различных диет свидетельствуют об изменении реактивности сосудов, однако вопросы о том, на каком этапе это происходит и какие механизмы вовлечены в данный процесс, остаются открытыми, в то время как они являются определяющими для выбора правильной тактики коррекции дисфункциональных нарушений.

телиальная дисфункция представляет собой дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов — с другой. Разработанные модели ожирения на животных с использованием различных диет свидетельствуют об изменении реактивности сосудов, однако вопросы о том, на каком этапе это происходит и какие механизмы вовлечены в данный процесс, остаются открытыми, в то время как они являются определяющими для выбора правильной тактики коррекции дисфункциональных нарушений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование изменений вазодилатации, индуцированной ацетилхолином (АЦХ), артерий брыжейки крыс, находившихся на высокожировой диете в течение 6 нед.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в лаборатории физиологии кровеносной и лимфатической систем института физиологии им. И.П. Павлова РАН; опытные и контрольные животные во время всего экспериментального периода содержались в виварии института.

Время исследования. Календарный период времени — с апреля по август 2021 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Самцы крыс Sprague–Dawley в возрасте 8 нед (масса тела от 235 до 290 г) к началу диеты.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Животные были разделены на 2 группы: 1-я — контрольная, находившаяся на стандартной диете в виде сухого корма; 2-я — получавшая диету с высоким содержанием жиров (высокожировая диета — ВЖД). Животные были распределены на группы случайным образом, но с учетом равномерности распределения по весу.

Дизайн исследования

Одноцентровое экспериментальное исследование.

ВЖД была создана на основе перловой крупы путем добавления белка в виде казеина и сухого молока, при этом общее содержание белков составляло 20% общей калорийности, а повышенное содержание жиров достигалось добавлением сырого свиного сала до уровня, когда общее количество жиров было 50%. Животные имели свободный доступ к пище и воде. Крыс содержали на соответствующем рационе в течение 6 нед и производили их еженедельное взвешивание с целью оценить влияние диеты на прибавку в весе.

Методы

В конце диеты определяли степень ожирения с помощью расчета индекса Ли и измерения показателя количества висцерального жира путем оценки массы эпидидимального жира. Индекс Ли рассчитывали как корень кубический из массы тела в граммах, деленный на длину тела (расстояние от ануса до носа) и умноженный на 1000. Массу эпидидимальных жировых подушечек, которые хорошо очерчены и легко извлекаются, что позволяет избежать весовых ошибок, возникающих при заборе всего висцерального жира, определяли путем диссекции и последующего взвешивания в конце эксперимента после умерщвления животного. При достижении 1 мес содержания на диете и на 6-й неделе измеряли артериальное давление (АД) манжеточным методом на хвосте с использованием электроманометра фирмы ELEMA, Швеция.

После завершения диеты проводили оценку уровня глюкозы в крови с использованием анализатора AccuCheck Active (Германия) с тест-полосками для глюкозы и уровня триглицеридов (ТГ) с использованием анализатора Multicare-in (Италия) с тест-полосками для ТГ в крови. Образцы крови получали из хвостовой вены крыс после 14-часового голодания; кончики хвостов анестезировали с помощью местных анестетиков лидокаина и прилокаина (крем Acriol pro, «Акрихин ХФК» АО, Россия).

Для изучения реактивности сосудов применяли прижизненную микроскопию брыжейки крысы. Животных наркотизировали путем внутримышечного введения золетила (Valdefarm, Франция) с премедикацией ксилазином (препарат Рометар, Bioveta, Чешская республика). Для изучения мезентериальных кровеносных сосудов через лапаротомический разрез передней брюшной стенки выводили петлю тонкой кишки с брыжейкой, которую размещали в экспериментальной камере, заполняемой PSS. Эксперименты проводили при непрерывном потоке PSS следующего состава (мМ): NaCl — 120,4; KCl —

5,9; CaCl₂ — 2,5; MgCl₂ — 1,2; NaH₂PO₄ — 1,2; NaHCO₃ — 15,5; глюкоза — 11,5. PSS сатурировали газовой смесью, состоящей из 95% O₂ и 5% CO₂, температуру раствора в камере поддерживали на уровне 37,0±0,1°C. В ходе опытов использовали препараты: ацетилхолин (Sigma-Aldrich), фенилэфрин (Sigma-Aldrich), N^ω-nitro-L-arginine methyl ester — L-NAME (ICN Biomedicals), диклофенак (Solopharm), нитропруссид натрия (ICN Biomedicals).

Видеорегистрацию осуществляли с использованием микроскопа «БИОМЕД MC-1T-ZOOM» (Россия) и видеокамеры BASLER acA4600-10uc (Германия) с последующей обработкой данных с помощью программного обеспечения MMC (Россия). Исследовали артерии, имеющие диаметр от 140 до 300 мкм в PSS. Сократительные реакции артерий оценивали по изменению их диаметра. Вазодилаторные ответы на введение АЦХ регистрировали на сосудах, предварительно сокращенных фенилэфрином, и выражали в процентном отношении к вызванной констрикции.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel и Statsoft Statistica v.10. Соответствие выборок нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как распределение величин показателей соответствовало нормальному, для определения статистической значимости в независимых группах использовали достоверности различий t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Этическая экспертиза

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям биоэтической комиссии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выборки контрольных и опытных крыс достоверно не различались по начальной массе (табл. 1). Животные, содержащиеся на ВЖД, начиная с 2-й недели диеты имели более высокую прибавку в весе (рис. 1) и к концу 6-й недели (табл. 1 — окончание диеты) более высокую массу тела по сравнению с контролем (p=0,001).

Используемый для оценки степени ожирения у грызунов индекс Ли аналогичен ИМТ у людей, и надежная корреляция между ним и общим ожирением была установлена в целом ряде работ [5]. В соответствии с ним значения более 310 являются показателем ожирения,

Таблица 1. Результаты изменения веса и накопления жировой массы за 6 недель

	Контроль (n=15)	ВЖД (n=15)
Исходная масса тела, г	260±10	261±11
Масса тела при завершении диеты, г	471±32	514±33
Масса эпидидимального жира, г	5,33±0,35	8,73±0,96
Индекс Ли	299±8	322±11

n указывает число животных в каждой исследуемой группе. Данные выражены в виде средних значений ± стандартное отклонение, все полученные значения были достоверно различны, p<0,05.

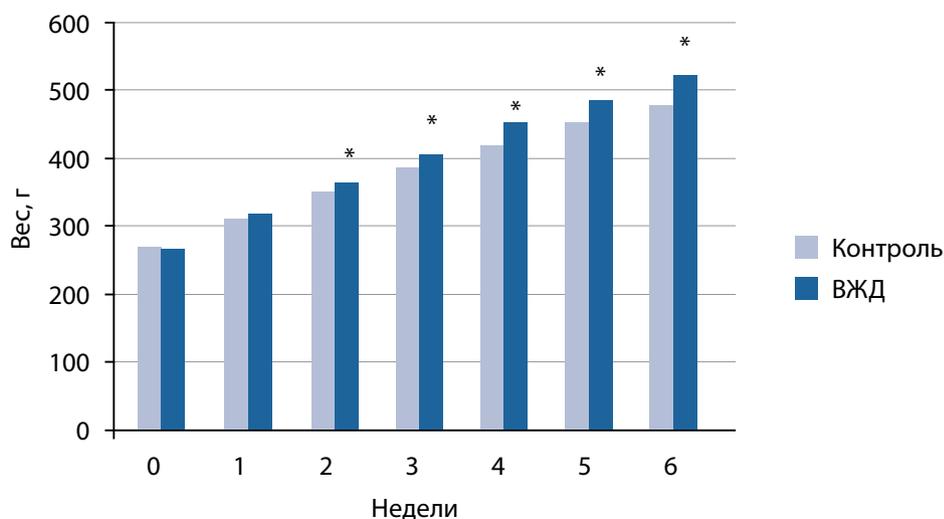


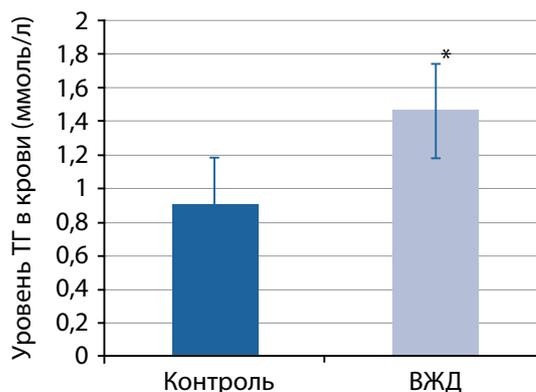
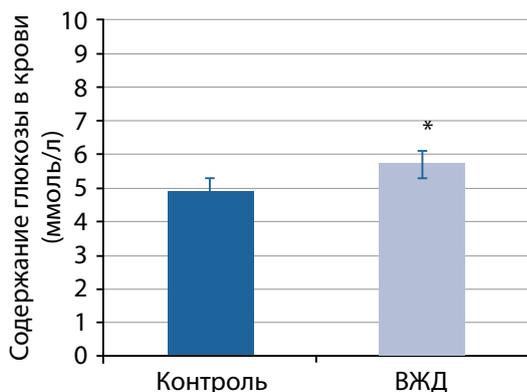
Рис. 1. Динамика изменения массы тела в течение 6 недель. Данные выражены в виде средних значений, * — различия достоверны между контрольной и опытной группой, $p < 0,05$.

Fig.1. Dynamics of changes in body weight for 6 weeks. Data are expressed as mean \pm SEM, * — differences are statistically significant between the control and experimental groups, $p < 0.05$.

и полученные данные свидетельствуют о небольшой степени ожирения у крыс, находящихся на ВЖД в течение 6 нед. Несмотря на то что данный показатель был достоверно ниже в контрольной группе, зарегистрированная разница была минимальна. Увеличение массы эпидидимального (учитывался вес обеих эпидидимальных подушечек) жира у опытных крыс было значительным и составляло 64% (табл. 1).

Уровни триглицеридов в крови продемонстрировали значительную разницу между опытными и контрольными группами, тогда как уровни глюкозы различались слабо (рис. 2).

Через 1 мес после начала диеты и по ее окончании было зарегистрировано умеренное повышение АД (систолического) у крыс, находящихся на ВЖД (табл. 2) по сравнению с контрольными.



A

B

Рис. 2. Показатели крови: А — уровень глюкозы (натощак) ($n=6$); В — уровень триглицеридов в цельной крови ($n=5$). n указывает число животных в каждой исследуемой группе. Данные выражены в виде средних значений, * — различия достоверны между контрольной и опытной группой, $p < 0,05$.

Fig. 2. Blood indexes: A - glucose level ($n=6$); B - triglyceride level in whole blood ($n=5$). n indicates the number of animals in each study group. Data are expressed as mean \pm SEM, * — differences are statistically significant between the control and experimental groups, $p < 0.05$.

Таблица 2. Величина АД, зарегистрированная на 4-й и 6-й неделях диеты

	АД, мм рт.ст.	
	4 нед	6 нед
Контроль	119 \pm 4	123 \pm 6
ВЖД	139 \pm 6*	137 \pm 6*

$n=6$ в каждой подгруппе. Данные выражены в виде средних значений \pm стандартное отклонение, $p < 0,05$.

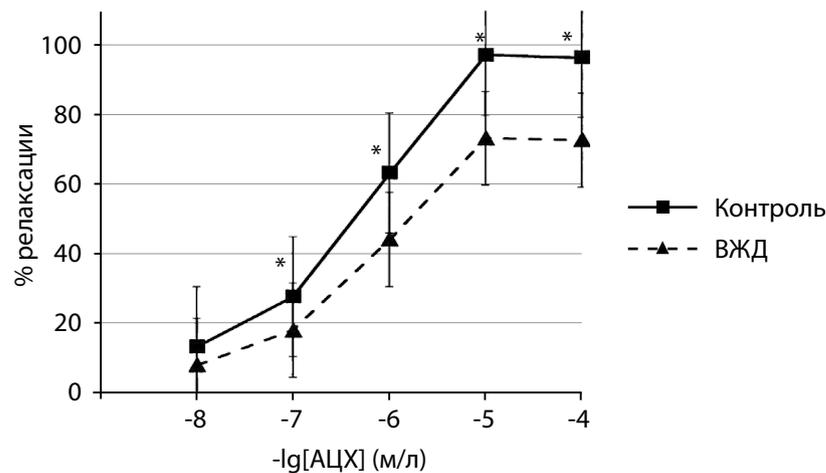


Рис. 3. Кривые доза-эффект релаксационной способности брыжеечных артерий на действие ацетилхолина в различных концентрациях у животных после содержания в течение 6 недель на стандартном корме (контроль) и высокожировой диете. Процент релаксации выражен в виде средних значений \pm стандартное отклонение, $p < 0,05$.

Fig. 3. Dose-effect curves of the relaxation ability of the mesenteric arteries on the action of acetylcholine at various concentrations in animals after keeping for 6 weeks on a standard feed (control) and a high-fat diet (HFD). Percent relaxation is expressed as mean \pm SEM, * — differences are statistically significant between the control and experimental groups, $p < 0.05$.

В ходе исследования реактивности сосудов на фоне предварительного сокращения фенилэфрином наблюдалось снижение дилатации у опытных крыс при действии АЦХ во всем использованном диапазоне концентраций (от 10^{-8} до 10^{-4} М/л) (рис. 3).

С целью исследования механизма вазорелаксационных ответов была проведена предварительная инкубация препаратов с ингибитором эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) — L-NAME и с ингибитором циклооксигеназы — диклофенаком. Об изменении величины релаксационного ответа судили по изменению диаметра сосуда на действие АЦХ до инкубации и после отмывания и 20-минутной инкубации с ингибитором. Введение L-NAME приводило к значительному ослаблению релаксации у животных, находящихся на стандартной диете, и слабо влияло на АЦХ-опосредованную вазодилатацию в артериях крыс, находящихся на ВЖД. В то же время

влияние диклофенака не было выражено ни в контрольной, ни в опытной группе (рис. 4).

Полученные данные свидетельствуют о снижении роли NO-зависимого механизма в АЦХ-индуцированном расслаблении сосудистых гладких мышц у крыс после ВЖД, что может быть либо обусловлено изменением продукции/биодоступности NO, либо связано с изменением чувствительности к NO гладких мышц сосудов. С целью выяснения, какой из этих путей приводит к отмеченному нарушению, следующая серия экспериментов была проведена с использованием донатора NO — SNP в концентрациях 1×10^{-4} и 1×10^{-5} М/л. Соотношение релаксационных ответов, выраженных в процентах, в контрольной и опытной группах составило: SNP (1×10^{-5} М/л) — 97,9 vs. 96,2 ($p = 0,268$) и SNP (1×10^{-4} М/л) — 99,2 vs. 98,7 ($p = 0,608$), что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий в исследуемых группах.

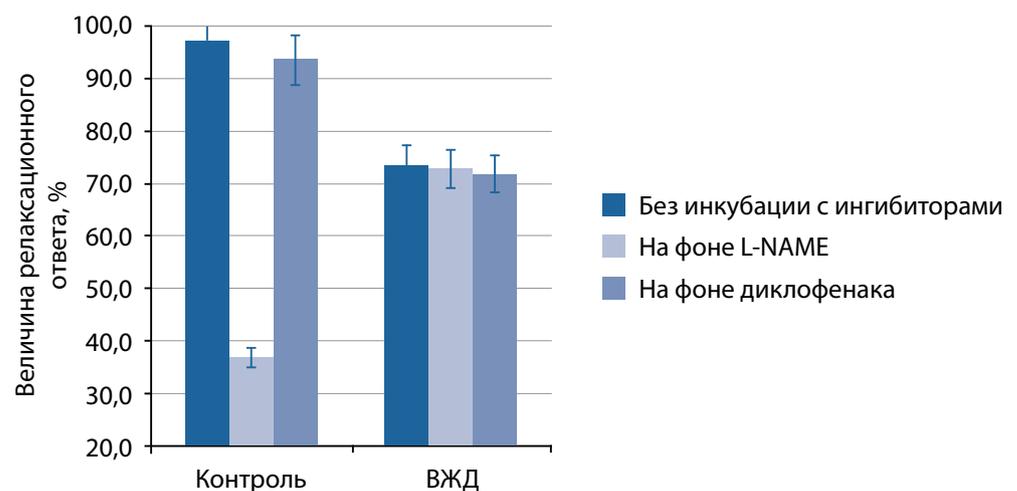


Рис. 4. Релаксационные ответы предсокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий на ацетилхолин (10^{-5} М) в контрольной и диетной группах в условиях отсутствия ингибиторов и после инкубации с L-NAME (10^{-5} М) и с диклофенаком (10^{-5} М). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего.

Fig. 4. Relaxation responses of mesenteric arteries precontracted with phenylephrine to acetylcholine (10^{-5} M) in the control and dietary groups in the absence of inhibitors and after incubation with L-NAME (10^{-5} M) and diclofenac (10^{-5} M). Data are presented as mean \pm SEM mean \pm standard error of the mean.

ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментальных условиях для индукции ожирения и метаболического синдрома у грызунов используются диеты с высоким содержанием жиров и/или углеводов, длительность которых весьма варьирует от нескольких месяцев до года и более [6, 7]. В данном исследовании 6-недельное содержание крыс Sprague–Dawley на ВЖД приводило к умеренному повышению массы и степени ожирения по сравнению с контролем. Несмотря на то что существует корреляция между общим и абдоминальным ожирением, предрасположенность к кардиометаболическим осложнениям, связанным с ожирением, в значительной степени зависит от индивидуальных различий в региональном распределении жира и способности подкожной жировой ткани увеличиваться [8]. Именно абдоминальное (висцеральное) ожирение является объективным предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и риска смертности и тесно связано с ранним развитием эндотелиальной дисфункции [9]. Висцеральная жировая ткань у крыс представлена мезентериальной, забрюшинной, эпидидимальной и периваскулярной. Увеличение массы любого из этих депо отражает общее увеличение висцеральной жировой ткани, и ранее было показано, что масса эпидидимальной жировой ткани является надежным критерием ее оценки [5]. Использование ВЖД в данной работе показало, что в отличие от незначительного увеличения веса и индекса ожирения за 6 нед диеты масса жировых эпидидимальных подушечек значительно увеличилась, демонстрируя избыточное накопление висцеральной жировой ткани.

При ожирении, вызванном диетой, возникновение гипергликемии и инсулинорезистентности отмечено в большинстве работ при длительном содержании животных на ВЖД, однако появление этих признаков на более ранних сроках значительно варьирует [10]. В данном исследовании высококалорийное кормление слабо повлияло на углеводный обмен взрослых крыс, поскольку не было обнаружено существенных различий между группами по гликемическим индексам. Более выраженными были изменения, связанные с обменом липидов, в качестве показателя которого был использован уровень триглицеридов в крови.

Некоторое увеличение АД у крыс, находящихся на ВЖД, по сравнению с контрольными наблюдалось уже на 4-й неделе диеты, однако дальнейшего его роста не происходило. Сосудистые осложнения, связанные с ожирением, метаболическим синдромом и с последующим развитием СД2, представляют собой серьезную проблему, которая приводит к ухудшению функционирования ряда органов и вызывает микро- и макроангиопатию. Хотя экспериментально и в крупных клинических исследованиях получены доказательства, что в патогенезе микрососудистых осложнений при диабете важную роль играет гипергликемия, отмечается, что нарушения микрососудистого кровотока, обусловленные дисфункциональными изменениями эндотелия сосудов, возникают на ранних стадиях патогенеза СД2 и проявляются на момент постановки диагноза, когда еще нет явной гипергликемии [11, 12]. Эндотелиальная дисфункция характеризуется главным образом нарушением баланса между продуцируемыми эндотелием сосудорасширяю-

щими и сосудосуживающими веществами, что приводит к снижению вазодилатационной способности.

Снижение АЦХ-индуцированной вазорелаксации при ожирении и СД было отмечено в целом ряде исследований, однако в некоторых из них подобное нарушение релаксации наблюдается только при длительном содержании животных на ВЖД, и иногда его связывают с естественным процессом старения [10]. В данной работе мы видим, что эти изменения развиваются до значительного изменения показателей углеводного обмена, о чем свидетельствует дозозависимое снижение релаксационных ответов на АЦХ в опытной группе по сравнению с контролем. Причем снижение релаксационных ответов у крыс после ВЖД наблюдалось во всем исследованном диапазоне концентраций, что важно, поскольку в некоторых других моделях ожирения значительное понижение релаксации отмечали лишь при высоких концентрациях АЦХ.

В сосудистом эндотелии наиболее изученным фактором релаксации гладких мышц является оксид азота (NO), который активирует растворимую гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках, что приводит к продукции циклического гуанозинмонофосфата и в конечном итоге инициирует процесс расслабления. В норме АЦХ-индуцированное расслабление сосудов осуществляется преимущественно по NO-зависимому пути. Действительно, ингибирование эндотелиальной NO-синтазы L-NAME в контрольной группе приводило к подавлению релаксации, однако не происходило в опытной группе. Это согласуется с данными, полученными в целом ряде экспериментальных и клинических исследований о нарушении данного механизма при ожирении и СД [13]. Серия экспериментов с использованием SNP, являющегося источником экзогенного NO, показала, что вазодилатация, вызванная им, существенно не отличалась у контрольных животных и крыс, находящихся на ВЖД, что свидетельствует о том, что чувствительность гладких мышц сосудов к NO практически не изменилась, а следовательно, зарегистрированное снижение АЦХ-индуцированных ответов у крыс, находящихся на ВЖД, не связано с нарушением в сосудистых гладкомышечных клетках внутриклеточных сигнальных механизмов, активируемых NO. Известно, что ожирение и метаболический синдром тесно связаны с развитием оксидативного стресса, о чем свидетельствует повышение уровня перекисного окисления липидов или окисления белков [14], и снижение синтеза NO за счет подавления активности NO-синтазы в этих состояниях часто объясняют повышением активных форм кислорода. В то же время имеются данные о том, что снижение уровня циркулирующего NO предшествует увеличению окислительного стресса [15].

Необходимо отметить, что ингибирование активности eNOS не приводит к полному подавлению релаксационных ответов на АЦХ. Остаточный ответ на АЦХ сохраняется и после высококалорийного кормления, и он является NO-независимым. Соответственно, в его реализацию вовлечены другие вазодилатационные пути. В частности, в данном исследовании было проверено участие циклооксигеназного пути в расслаблении сосудов, поскольку установлено существование связи между увеличением количества висцерального жира, наличием воспаления и эндотелиальной дисфункцией [16]. В отдельных работах есть сведения, что простаглицлин (PGI₂) участвует в сохранении эндотелий-зависимой релаксации при диабете, особенно

при диабете 1 типа [17], а пероральное введение аналогов PGI₂ восстанавливает сниженную релаксацию, вызванную АЦХ, в аорте крыс [18]. Однако инкубация сосудистого ложа в растворе с диклофенаком не выявила существенных различий в вазодилатации у контрольных и опытных крыс на применение АЦХ. Возможно, это связано с участием циклооксигеназы в синтезе простаноидов, которые вызывают констрикторные реакции сосудов, и имеются данные о повышении их продукции при сахарном диабете [19, 20]. Одновременное подавление как констрикторных, так и дилаторных реакций может нивелировать регистрируемый суммарный ответ.

Возможность вовлечения других вазорелаксационных путей, в частности опосредуемых через эндотелий-производный гиперполяризующий фактор или сероводород, делает необходимым проведение дальнейших исследований для определения их роли и механизмов реализации в условиях нарушения обмена липидов и углеводов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлено, что функциональные изменения сократительной активности

брыжеечных артерий, проявляющиеся в виде снижения индуцированной АЦХ вазорелаксации, наступают при содержании животных на ВЖД на ранней стадии развития ожирения до наступления выраженных нарушений углеводного обмена. Это снижение обусловлено главным образом нарушением NO-зависимого механизма, лежащего в основе АЦХ-индуцированной релаксации в норме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Автор выражает благодарность Ивановой Г.Т. за проведенные измерения артериального давления у крыс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The Vasculature in Prediabetes. *Circ Res*. 2018;122(8):1135-1150. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311912>
- Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 4-11. [Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, et al. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):4-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12286> (In Russ.)
- Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- Rogers P, Webb GP. Estimation of body fat in normal and obese mice. *Br J Nutr*. 1980;43(1):83-86. doi: <https://doi.org/10.1079/bjn19800066>. PMID: 7370219.
- Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:351982. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/351982>
- Байрашева В.К., Пчелин И.Ю., Егорова А.Э., и др. Экспериментальные модели алиментарного ожирения у крыс // *Juvenis Scientia*. — 2019. — №9-10. — С. 8-13. [Bayrasheva VK, Pchelin IY, Egorova AE, et al. Experimental models of alimentary obesity in rats. *Juvenis Scientia*. 2019;9-10:8-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32415/jscientia.2019.09-10.02>
- Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):103-113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.004>
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
- Lozano I, Van der Werf R, Bietiger W, et al. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0074-1>
- Sena CM, Pereira AM, Seça R. Endothelial dysfunction — a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2216-2231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.08.006>
- Шамансурова З.М. Уровень стабильных метаболитов оксида азота в крови при метаболическом синдроме и сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2009. — Т. 12. — №3. — С. 71-74. [Shamansurova ZM. Blood levels of stable nitric oxide metabolites in metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2009;12(3):71-74. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5457>
- Sharma A, Bernatchez PN, de Haan JB. Targeting endothelial dysfunction in vascular complications associated with diabetes. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:750126. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/750126>
- Auberval N, Dal S, Bietiger W, et al. Metabolic and oxidative stress markers in Wistar rats after 2 months on a high-fat diet. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:130. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-130>
- Oishi JC, Castro CA, Silva KA, et al. Endothelial Dysfunction and Inflammation Precedes Elevations in Blood Pressure Induced by a High-Fat Diet [published correction appears in *Arq Bras Cardiol*. 2019 Jan;112(1):116]. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(6):558-567. doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20180086>
- Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3171-3182. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2534>
- Shen B, Ye CL, Ye KH, Liu JJ. Mechanism underlying enhanced endothelium-dependent vasodilatation in thoracic aorta of early stage streptozotocin-induced diabetic mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2003;24(5):422-428.
- Matsumoto K, Morishita R, Tomita N, et al. Impaired endothelial dysfunction in diabetes mellitus rats was restored by oral administration of prostaglandin I2 analogue. *J Endocrinol*. 2002;175(1):217-223. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1750217>
- Akamine EH, Urakawa TAEVM, de Oliveira MA, et al. Decreased Endothelium-Dependent Vasodilation in Diabetic Female Rats: Role of Prostanoids. *J Vasc Res*. 2006;43(5):401-410. doi: <https://doi.org/10.1159/000094790>
- Ling X, Cota-Gomez A, Flores NC, et al. Alterations in redox homeostasis and prostaglandins impair endothelial-dependent vasodilation in euglycemic autoimmune nonobese diabetic mice. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(8):1089-1098. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.05.027>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]:

Панькова Марина Николаевна, к.б.н. [**Marina N. Pankova**, PhD in biology]; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6 [address: 6 Makarov embankment, 199034 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6351-7934>; Scopus Author ID: 6507131004; eLibrary SPIN: 7471-2798; e-mail: mpankova@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Панькова М.Н. Дисфункциональные изменения брыжеечных артерий в ранние сроки ожирения крыс при высокожировой диете // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 158-165. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12842>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pankova MN. Endothelial dysfunction of the mesenteric arteries of rats in the early obesity induced by high-fat. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):158-165. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12842>