

ВОЗВРАТ К СТАНДАРТНОМУ ПИТАНИЮ ПОСЛЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ УЛУЧШАЕТ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И РЕАКТИВНОСТЬ АОРТЫ КРЫСЫ



© М.Н. Панькова*

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Решение важной задачи снижения сердечно-сосудистых заболеваний и риска смерти, сопряженных с метаболическим синдромом (МС), во многом связано с исследованиями по выяснению механизмов действия факторов, направленных на предупреждение его развития, и соответствующему изменению образа жизни. Однако остается открытым вопрос, насколько обратимыми являются нарушения, возникшие вследствие развития МС, в частности индуцированные высококалорийным питанием. На общем фоне работ, посвященных функциональным изменениям, происходящим во время диеты, сведения о том, что происходит после ее прекращения, крайне скудны. Возможность восстановления нарушенных функций представляет не только теоретический, но и большой практический интерес.

Цель. Оценить изменения метаболического состояния и реактивности аорты крысы на действие вазоконстрикторного агента фенилэфрина (PhE) при использовании высококалорийной диеты (CAF) в течение 6 недель и после нормализации питания.

Материалы и методы. Исследование проведено на половозрелых самцах крыс Wistar, которые были распределены на контрольную группу, которая находилась на стандартной диете (SD), и опытную, получавшую диету кафетерия (CAF). CAF и восстановительный период (Post-CAF) продолжались по 6 недель каждый. В конце периода оценивали метаболические показатели. Исследование реактивности аорты проводили на изолированных сосудах методом проволочной миографии. Статистическая обработка данных проведена при использовании программы GraphPad Prism 8.0.1.

Результаты. В ходе исследования было показано, что применение CAF приводило к повышению массы тела и количества висцерального жира (в 2 раза) у опытных животных по сравнению с контролем. У них были зарегистрированы более высокие уровни в крови натошак триглицеридов $1,77 \pm 0,42$ mM vs $0,70 \pm 0,16$ mM и глюкозы $7,6 \pm 0,9$ mM vs $4,7 \pm 0,73$ mM соответственно, и показателей, полученных при проведении глюкозотолерантного теста. В Post-CAF период наблюдали снижение прибавки веса у крыс, особенно в его начале, а показатели, зарегистрированные в конце восстановительного периода, статистически не отличались от таковых в SD группе. В результате исследования реактивности аорты были получены данные о повышении величины вазоконстрикторных ответов на действие PhE в CAF группе вследствие снижения антисократительного влияния NO и участия в этом процессе калиевых каналов, блокируемых ТЭА. После Post-CAF зарегистрировано восстановление влияния NO и вклада потенциалозависимых и/или Ca^{2+} -активируемых K^{+} -каналов гладких мышц, что в итоге приводит к возврату параметров реактивности аорты к величинам, характерным для SD группы.

Заключение. Полученные в исследовании данные свидетельствуют об обратимости после нормализации питания метаболических нарушений углеводного и липидного обменов и повышенной вазоконстрикции аорты, зарегистрированных при использовании диеты кафетерия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; метаболический синдром; аорта; крыса; диета кафетерия; вазоконстрикция; оксид азота.

RETURN TO A STANDARD DIET AFTER A HIGH-CALORIE DIET IMPROVES METABOLIC INDEXES AND REACTIVITY OF THE RAT AORTA

© Marina N. Pankova*

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

BACKGROUND: Solution to the important problem of reducing cardiovascular diseases and the risk of death associated with metabolic syndrome (MS) depends on our understanding of mechanisms of different influences preventing its development and change of our lifestyle in accordance to this knowledge. However, the question remains as to how reversible the disorders resulting from the development of MS, in particular, those induced by a high-calorie diet, are. There is a lot of research work of functional disturbance during a diet, but information about what happens after diet is extremely scarce. The possibility of restoring impaired functions is not only of theoretical, but also of great practical interest.

AIM: To evaluate changes in the metabolic state and reactivity of the rat aorta to the vasoconstrictor agent phenylephrine (PhE) when fed a high-calorie diet (CAF) for 6 weeks and after normalization of nutrition.

MATERIALS AND METHODS: This study was performed on mature male Wistar rats, which were divided into a control group fed a standard diet (SD) and an experimental group fed a cafeteria diet (CAF). CAF and recovery period (Post-CAF) lasted 6 weeks each. At the end of each period, metabolic indexes were appreciated. The study of aortic reactivity was carried out

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



on isolated vessels using wire myography. Statistical data processing was carried out using the GraphPad Prism 8.0.1 program.

RESULTS: The study showed that the use of CAF led to an increase in body weight and the amount of visceral fat (2 times) in experimental animals compared to controls. They had higher fasting blood levels of triglycerides 1.77 ± 0.42 mM vs 0.70 ± 0.16 mM and glucose 7.6 ± 0.9 mM vs 4.7 ± 0.73 mM, respectively, and the indicators obtained when performing a glucose tolerance test. During the Post-CAF period, a decrease in weight gain was observed in rats, especially at its beginning, and the indicators recorded at the end of the recovery period were not statistically different from those in the SD group. As a result of a study of aortic reactivity, data were obtained on an increase of vasoconstrictor responses to the action of PhE in the CAF group due to a decrease in the anticontractile effect of NO and the participation in this process of potassium channels blocked by TEA. After Post-CAF, restoration of the influence of NO and the contribution of voltage-gated and/or Ca^{2+} -activated K^{+} channels of smooth muscles was recorded, which ultimately leads to a return of aortic reactivity to the values same as in the SD group.

CONCLUSION: The obtained data indicate that after normalization of nutrition the reversibility of metabolic disorders of carbohydrate and lipid metabolism and increased vasoconstriction of the aorta, recorded with the use of a cafeteria diet, occurs.

KEYWORDS: obesity; metabolic syndrome; aorta; rat; cafeteria diet; vasoconstriction; nitric oxide.

ОБОСНОВАНИЕ

Термин «эпидемия ожирения» уже широко используется для описания распространенности во всем мире и резкого повышения количества людей с избыточной массой тела и ожирением за последние 4 десятилетия. В результате этой неинфекционной эпидемии к настоящему времени около 1/3 взрослого населения планеты имеет избыточную массу тела [1]. В 2019 г. в мире 5,02 млн смертей и 160 млн DALY были связаны с высоким индексом массы тела (ИМТ) [2]. В России, по данным Росстата, количество людей с диагнозом «ожирение» в 2022 г. составило 2 млн 178,6 тыс. человек, из них с диагнозом, установленным впервые в жизни, — 419 тыс. [3].

Исследование причин роста ожирения и его влияния на состояние различных систем организма является важной задачей, решение которой способствует предотвращению его негативных последствий. Ряд исследований выполняют с использованием различных моделей на животных. Метаболические изменения вследствие повышенного накопления жировой ткани, которые проявляются в виде гипергликемии и дислипидемии, могут быть получены как в генетических моделях, так и индуцированы применением различных диет [4]. Среди всех диетиндуцированных моделей грызунов наилучшим образом имитирует структуру питания человека используемая в последние годы диета кафе (CAF) [5], или иначе называемая диета кафетерия, диета столовой. В отличие от монодиет с высоким содержанием жиров или углеводов, она обеспечивает разнообразие продуктов питания и их гедонистическое потребление, что приводит к достаточно быстрому набору веса и метаболическим сдвигам.

Существует зависимость между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ИМТ: повышенный ИМТ ухудшает большинство факторов риска ССЗ, включая неблагоприятное воздействие на артериальное давление (АД), уровень глюкозы в крови, липидный обмен и воспаление, структуру и функцию сердца [6]. Почти 70% смертей, связанных с высоким ИМТ, происходят из-за ССЗ, причем большая часть из них связана с нарушениями кровотока [2, 7]. Это актуализирует решение проблемы, связанной с изучением взаимосвязи морфо-функционального состояния сосудов и метаболическими изменениями, происходящими при ожирении.

Несмотря на использование различных моделей с целью выяснения механизмов, лежащих в основе патофизиологических изменений во время развития ожирения, вопросы, касающиеся процессов, протекающих в организме после окончания диеты, остаются, как правило, вне сферы внимания исследователей. Однако возможность восстановления нарушенных функций представляет не только теоретический, но и большой практический интерес.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения метаболического состояния и реактивности аорты крысы на действие фенилэфрина при использовании высококалорийной диеты (CAF) в течение 6 недель и после нормализации питания.

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; диетные и контрольные животные во время всего экспериментального периода содержались в виварии института.

Время исследования

Календарный период времени — с мая по декабрь 2023 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Самцы крыс Wistar в возрасте 10–11 недель (масса тела — от 275 до 350 г) к началу диеты.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Животные были распределены на 2 группы рандомизированным способом по массе тела: 1 — контрольная (SD) группа, находившаяся на стандартной диете в виде сухого корма, *ad libitum*, ($n=12$); 2 группа — получавшая диету кафе (CAF) с высоким содержанием жиров и углеводов ($n=12$).

Дизайн исследования

Одноцентровое экспериментальное исследование.

Животных SD и CAF групп содержали в стандартных условиях вивария при температуре 20–22 °C и световом режиме 12 ч свет/12 ч темнота, по 3 крысы в одной клетке. Животные CAF группы находились на кафетерийной диете в течение 6 недель, затем одну часть (n=6) подвергали эвтаназии и дальнейшему исследованию реактивности сосудов, оставшуюся часть (Post-CAF) переводили на стандартный корм еще на 6 недель до эвтаназии и миографического исследования. Исследования животных SD группы также были проведены в 2 этапа. Массу тела крыс измеряли еженедельно, с периодичностью в 2–3 недели проводили контроль кормления, на последней неделе исследуемого периода определяли биохимические показатели крови.

Методы

При использовании CAF животным предоставлялся свободный доступ как к высококалорийным продуктам, таким как печенье, чипсы, сдоба и др. [8], калорийность которых была в пределах от 350 до 550 ккал/100 г, так и к стандартному корму (Тосненский комбикормовый завод, Россия), калорийность — 250 ккал/100 г. Также животные CAF группы имели свободный доступ к 10%-ному раствору сахарозы. Применение диеты CAF осуществляли в соответствии с опубликованными рекомендациями [9]; разнообразие пищевого рациона обеспечивало включение в него 4 различных продуктов и их ежедневная замена на другие.

Оценку уровня глюкозы в крови проводили с использованием анализатора AccuCheck Active (Германия) и уровня триглицеридов (ТГ) в крови — анализатора Multicare-in (Италия) с соответствующими тест-полосками. Образцы крови получали из хвостовой вены крыс после 14-часового голодания; перед процедурой кончики хвостов анестезировали с помощью местных анестетиков лидокаина и прилокаина (крем Acriol pro, «Акрихин ХФК» АО, Россия). Для проведения глюкозотолерантного теста (ГТТ), крысам вводили внутривенно раствор глюкозы из расчета 2 г/кг массы тела, оценивали динамику изменения уровня глюкозы в крови в течение 120 мин и изменение площади под кривой (AUC) «глюкоза–время». При проведении инсулинорезистентного теста (ИРТ) применяли подкожное введение инсулина (Инсуман Рапид ГТ, Sanofi Aventis, Германия) в дозе 0,75 ЕД/кг, измеряли уровни глюкозы в крови в течение 120 мин и затем рассчитывали константу скорости утилизации глюкозы (KITT): $KITT = 0,693 / (t_{1/2} \times 100)$, где $t_{1/2}$ — время снижения уровня глюкозы до 50% от максимального. Во время проведения тестов уровни глюкозы в крови измеряли перед проведением теста, натощак (0) и после введения глюкозы при ГТТ, либо инсулина при ИРТ на 15, 30, 60, 90, 120 мин.

В качестве критерия оценки висцерального жира была использована масса эпидидимальных жировых подушечек, которые хорошо очерчены и легко извлекаются, что позволяет избежать весовых ошибок, возникающих при заборе всего висцерального жира. Ее определяли путем диссекции и последующего взвешивания в конце эксперимента после умерщвления животного. Эвтаназию животных осуществляли посредством дека-

питации, после чего иссекали грудную часть аорты для последующего миографического исследования.

Исследование изолированных сосудов с сохраненным эндотелием и периваскулярной жировой тканью проводили методом проволоочной миографии, для которой кольцевые сегменты (2–3 мм) нижней трети аорты размещали в экспериментальной камере с протоком физиологического солевого раствора (physiological salt solution; PSS) следующего состава (в mM): 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 37,5±0,1°C. Регистрацию сократительной активности сосуда проводили с помощью датчика силы FORT-25 (WPI, США). После усиления (усилитель INA333, Texas Instruments Incorporated) сигнал от датчика был оцифрован и далее обработан с помощью программы регистрации, разработанной в Институте экспериментальной медицины, обеспечивавшей непрерывную запись информации с датчика на протяжении всего эксперимента. В качестве эталона для оценки сократительной способности гладких мышц сосудов использовали гиперкалиевый раствор (60 mM), приготовленный путем замены ионов Na⁺ в PSS на эквимолярное количество ионов K⁺, и дальнейшие сократительные ответы на введение фенилэфрина кумулятивным способом в диапазоне концентраций от 10⁻⁹ до 10⁻⁵ M выражали в % по отношению к зарегистрированному ответу на KCl. В ходе экспериментов использовали препараты: фенилэфрин (PhE, Sigma-Aldrich, США), ингибитор NO-синтазы метиловый эфир Nω-нитро-L-аргинина — L-NAME (ICN Biomedicals; 10⁻⁴ M), экзогенный донор оксида азота (NO) — нитропруссид натрия (SNP; ICN Biomedicals; 10⁻⁵ M), блокатор калиевых каналов–тетраэтиламмония хлорид (ТЭА; Sigma-Aldrich, США; 10⁻³ M).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных была проведена при использовании программы GraphPad Prism 8.0.1. Полученные в экспериментах данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В соответствии с результатами этой проверки в дальнейшем были использованы соответствующие параметрические или непараметрические статистические критерии: t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, одно- и двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) при последующем post-hoc анализе с поправкой Бонферрони. Полученные данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего (SEM). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено биоэтической комиссией Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Использование CAF приводило к увеличению потребления корма (рис. 1А) по сравнению с SD, которой наблюдалось с первых дней ее применения. При этом

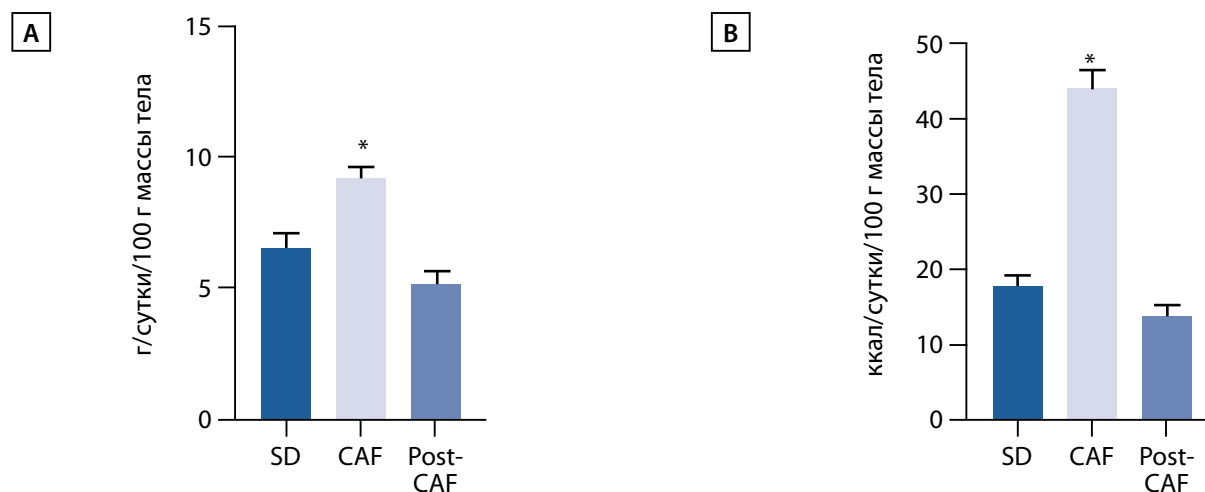


Рисунок 1. Потребление корма (А) и калорий (В) в контрольной (SD) группе, группе животных, находящихся на диете (CAF), и после перехода на стандартный корм (Post-CAF). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test).

Figure 1. Food consumption (A) and caloric intake (B) in the control (SD) group, the group of animals on diet (CAF) and after switching to standard feed (Post-CAF). Data are presented as mean $\pm$ SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test).

* — differences with the control group are significant ($p < 0.05$).

стандартный корм составлял только 1/5 часть использованных продуктов ($20,0 \pm 7,9\%$), и его потребление было ниже, чем в контрольной группе: в расчете на одну крысу $6,1 \pm 2,2$ г в CAF группе vs $26,2 \pm 5,3$ г в контроле. Необходимо отметить, что учет съеденного высококалорийного корма требовал тщательного отбора остатков пищи среди подстилочного материала.

Увеличение количества и калорийности использованных продуктов приводило к значительному увеличению прихода энергии (рис. 1B). Прерывание диеты и переход к стандартному питанию сопровождалось снижением потребления пищи и прихода энергии (рис. 1A, B).

Изменения прихода энергии нашли отражение в изменении массы тела (рис. 2).

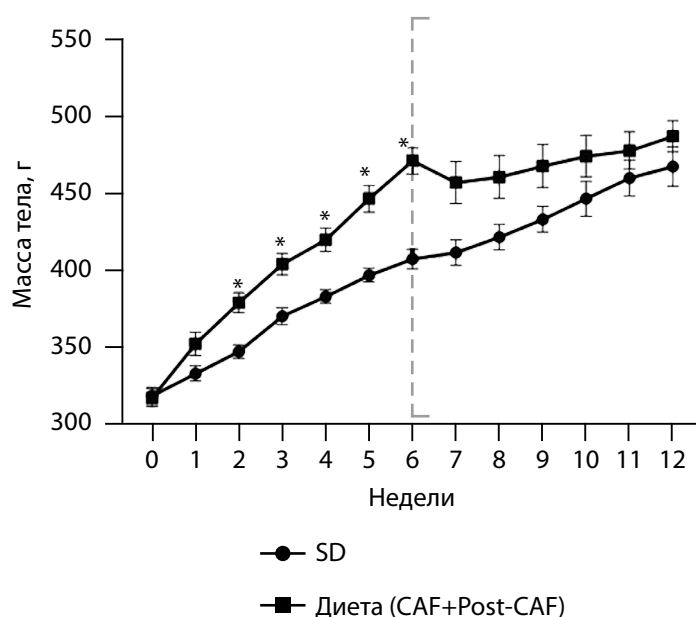


Рисунок 2. Динамика изменения массы тела в течение эксперимента. Диетная группа включает 6 недель содержания животных на диете кафе и последующие 6 недель на стандартном корме. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test).

* — различия с контрольной группой достоверны ($p < 0.05$).

Figure 2. Dynamics of changes in body weight during the experiment. The diet group includes 6 weeks of keeping animals on a cafe diet and a further 6 weeks on standard food. Data are presented as mean $\pm$ SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test).

* — differences with the control group are significant ($p < 0.05$).

Таблица 1. Масса эпидидимального жира и метаболические показатели

Table 1.

	SD	CAF	Post-CAF
Масса эпидидимального жира %	1,35±0,23	2,71±0,16*	1,49±0,16
Уровень ТГ в крови, мМ	0,70±0,16	1,77±0,42*	0,75±0,17
Уровень глюкозы в крови, натощак, мМ	4,7±0,739	7,6±0,9*	5,5±1,1
Максимальный уровень глюкозы в крови в ГТТ, мМ	14,1±2,2	18,4±2,9*	15,6±3,5
Конечный уровень глюкозы в крови в ГТТ, мМ	6,1±1,2	8,3±1,1*	7,5±1,4
Площадь под кривой в ГТТ	46,01±6,50	70,03±9,48*	56,01±9,5
КИТТ, % глюкозы/мин	3,46±1,26	1,73±0,63*	3,27±1,53

В каждой исследуемой группе n=6. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (t-test). * — различия достоверны относительно контрольной группы, $p<0,05$.

Notes:

Учитывая, что общая масса тела и возраст (CAF vs Post-CAF) различались в исследуемых группах, выбранная для сравнения в качестве показателя степени висцерального ожирения масса эпидидимальных жировых подушечек была использована в относительных единицах (%) от величины массы тела. Этот показатель, а также показатели липидного (уровень ТГ в крови) и углеводного (уровень глюкозы в крови) обмена представлены в табл. 1 и свидетельствуют о развитии признаков метаболического синдрома при нахождении животных на CAF и улучшении состояния после ее прекращения.

Наряду с нарушениями метаболического состояния при CAF были зарегистрированы значительные изменения реактивности аорты, которые проявлялись в виде повышения сократительных ответов на применение агониста α -адренорецепторов фенилэфрина. После восстановительного периода их величина не отличалась от таковой в контрольной группе. Фенилэфрин был использован в последовательно нарастающих концентрациях от $1 \cdot 10^{-9}$ М до $1 \cdot 10^{-5}$ М (рис. 3).

Для выявления участия NO ряд экспериментов был проведен в условиях ингибирования NO синтазы путем предварительного введения в омывающий раствор в течение 20 мин L-NAME (10^{-4} М). В SD и Post-CAF группах происходило усиление сократительных ответов аортальных кольцевых сегментов на введение PhE, в то время как оно практически отсутствовало в CAF группе. Дозозависимые кривые отражены на рис. 4А (в связи отсутствием статистически значимых различий в CAF и Post-CAF группах данные Post-CAF на графике не представлены). Релаксационные ответы аорты на введение экзогенного NO, полученные введением SNP (10^{-5} М) в PSS, не позволили выявить значимых различий во всех трех исследуемых группах (рис. 4В).

Известно, что в осуществлении релаксационных процессов гладких мышц сосудов большую роль играют калиевые каналы. В данной работе была проведена предварительная инкубация препаратов в течение 20 мин. с неселективным блокатором потенциалозависимых K⁺ каналов — ТЭА. Его использование приводило

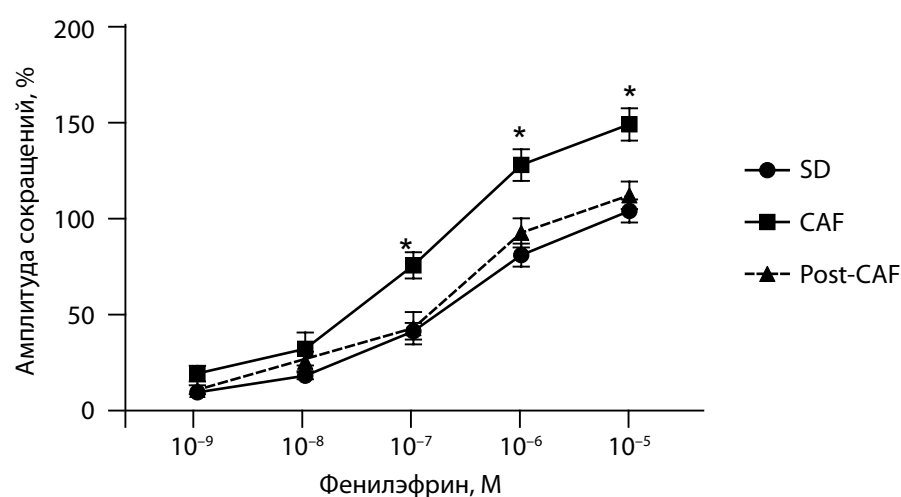


Рисунок 3. Сократительные ответы аортальных кольцевых сегментов на действие PhE. Данные представлены в виде среднего значения ± SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test).

* — различия от контрольной группы достоверны ($p<0,05$).

Figure 3. Contractile responses of aortic ring segments to the action of PhE. Data are presented as mean ± SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test).

* — differences from the control group are significant ($p<0.05$).

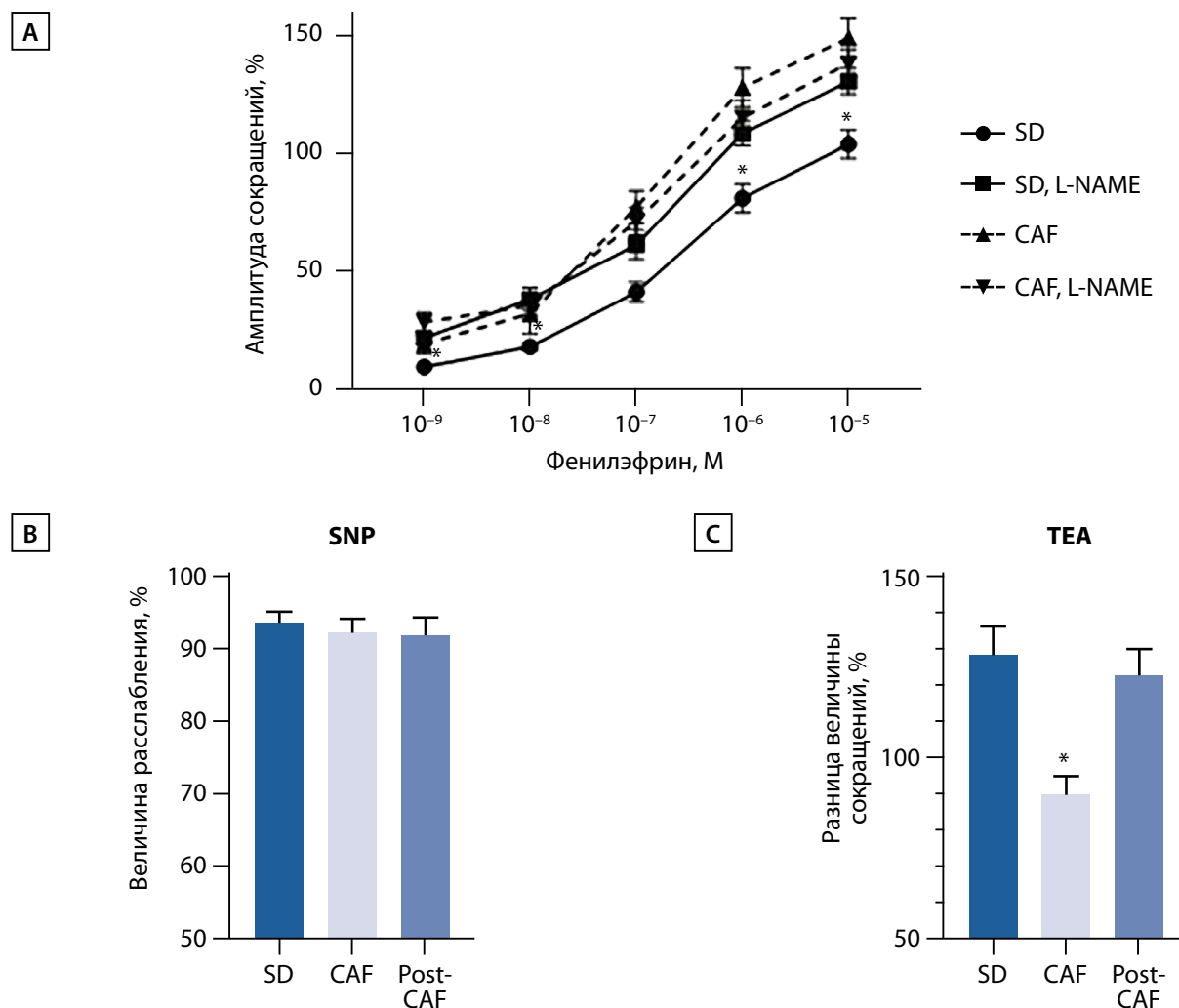


Рисунок 4. Изменения сократительных ответов сегментов аорты на действие PhE: А — дозозависимые кривые при использовании ингибитора eNOS L-NAME (10^{-4} М); В — величина релаксационных ответов на введение SNP (10^{-5} М); С — разница величины сокращений на PhE (10^{-5} М), выраженных в % от величины сокращений в PSS, до и после предварительной обработки тетраэтиламмония хлорида (ТЭА) (1×10^{-3} М). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test, $p < 0.05$).

* — различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

Figure 4. Changes in the contractile responses of aortic segments to the action of PhE: A - dose-dependent curves when using the eNOS inhibitor L-NAME (10^{-4} M); B - the amplitude of relaxation responses to the introduction of SNP (10^{-5} M); C is the difference in the amplitude of contractions in PhE (10^{-5} M), expressed as a % of the amplitude of contractions in physiological solution, before and after pretreatment with tetraethylammonium chloride (TEA) (1×10^{-3} M). Data are presented as mean $\pm$ SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test, $p < 0.05$).

* - differences from the control group are significant ($p < 0.05$).

к увеличению максимальной величины ответов на PhE у SD и Post-CAF животных и не влияло на величину ответа в CAF группе. Величина этих изменений, выраженная в процентах, представлена на рис. 4С.

ОБСУЖДЕНИЕ

Решение важной задачи снижения ССЗ и риска смерти, сопряженных с метаболическим синдромом, во многом связано с исследованиями по выяснению механизмов действия факторов, направленных на предупреждение его развития, и соответствующему изменению образа жизни. Однако остается открытым вопрос, насколько обратимыми являются нарушения, индуцированные высококалорийным питанием. В данном исследовании была использована CAF, которая зарекомендовала себя эффективной для создания модели метаболического синдрома у грызунов [9, 10]. У живот-

ных CAF группы было зарегистрировано увеличение ежедневного потребления корма, а учитывая, что калорийность продуктов, составляющих CAF, превышала калорийность стандартного корма, приход энергии в диетной группе в 2,5 раза превышал таковой в контрольной группе. В высококалорийных монодиетах подобного увеличения количества потребляемой пищи не отмечается, и ряд авторов объясняют произвольную гиперфагию как инициированную вкусом пищи [11] и связывают ее с увеличением выработки дофамина [12]. Увеличение прихода энергии нашло отражение в изменении массы тела: ее возрастание было отмечено уже на 1-й неделе, а начиная со 2-й недели, животные CAF имели достоверно большую массу тела, чем в контроле. После прекращения CAF и перевода крыс на стандартную диету наблюдалось резкое снижение количества потребляемого корма и, соответственно, снижение массы тела. Особенно резко это происходило в течение

1-й недели, в дальнейшем количество потребляемого стандартного корма увеличивалось, но оставалось ниже, чем у крыс контрольной группы. Снижение массы тела было зарегистрировано только в начале Post-CAF периода, после чего отмечалось ее возрастание, однако еженедельный привес был ниже, чем в контроле, что привело к отсутствию статистически значимой разницы в массе тела у животных SD и Post-CAF групп.

В настоящее время в целом ряде исследований показана неоднозначная роль увеличения жировой ткани в метаболических нарушениях, приводящих к дисфункции органов; все чаще используются понятия метаболически «здоровое» и «нездоровое» ожирение [13]. Последнее связывают с избыточным накоплением висцеральной жировой ткани. В данной работе, где в качестве показателя степени висцерального ожирения была использована масса эпидидимальной жировой ткани, было зарегистрировано значительное увеличение ее процентного отношения к массе животного в CAF группе по сравнению с SD и практически возвращение к норме за время Post-CAF периода. Одновременно происходило восстановление метаболических показателей — уровней глюкозы и триглицеридов в крови, инсулинорезистентности, повышенных при CAF. Эти результаты согласуются с данными исследований, где нормализацию веса, содержания висцерального жира и метаболических показателей наблюдали уже через 4 недели после прекращения диеты [5].

Значимым является вопрос о функциональных изменениях кровеносных сосудов, в частности сосудистого тонуса, сопряженных с развитием МС. В настоящее время пересмотрен взгляд на жировую ткань (ЖТ) как на относительно инертную, функция которой сводится главным образом к образованию энергетического депо организма. ЖТ опосредованно через адипокины, а в случае ПВЖТ и через другие вещества, вырабатываемые клетками стромального матрикса [14], регулирует сосудистый тонус. При ожирении эта регуляция нарушается в сторону преобладания вазоконстрикции. После 6 недель применения CAF у животных были зарегистрированы значительные изменения сократительной деятельности аорты при активации адренорецепторных структур PhE. Сократительные ответы на его действие возрастали, а эксперименты с использованием ингибитора eNOS свидетельствовали о вовлечении NO в релаксационные процессы в контрольной группе и частичной потере этой способности при использовании диеты. Причем потери чувствительности сосудистых гладких мышц к NO не происходило, т.к. величина релаксации на введение экзогенного NO не изменялась. Одним из важных путей реализации релаксационных процессов, препятствующих вазоконстрикции, является изменение проводимости калиевых каналов, приводящее к развитию гиперполяризации гладкомышечных клеток сосудов. Эти клетки экспрессируют множество изоформ, по меньшей мере пяти классов K^+ -каналов, которые способствуют регуляции сокращения и пролиферации клеток [15, 16]. Отмечена также региональная гетерогенность их присутствия в различных типах сосудов [15], хотя их функциональный вклад в изменение сосудистой реактивности при патологических состояниях в различных исследованиях носит весьма противоречивый характер. В данной работе мы исполь-

зовали неспецифический блокатор потенциалзависимых K^+ -каналов ТЭА, который также эффективно блокирует Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы большой проводимости (BK_{Ca}). В аортальных кольцах крыс SD инкубация с ТЭА приводила к значительному увеличению величины сократительных ответов на действие PhE, что согласуется с данными о значении этих каналов, полученными, в частности, в иризин-индуцированной вазодилатации грудной аорты [16]. Однако в аортальных препаратах CAF группы этого не происходило, что говорит о снижении участия данного механизма, препятствующего усиленной вазоконстрикции, при метаболических изменениях, происходящих при использовании CAF. Результаты миографического исследования после окончания Post-CAF периода свидетельствуют о восстановлении как NO-зависимого пути, так и механизма, опосредуемого через активацию калиевых каналов. Это, в свою очередь, приводит к снижению повышенной вазоконстрикции, наблюдаемой при CAF.

Остается актуальным вопрос о механизмах дисфункциональных изменений сосудов, происходящих при длительном высококалорийном питании. Ранее нами было показано, что важная роль в их возникновении принадлежит периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ), окружающей аорту, антисократительные свойства которой снижаются при использовании CAF [8]. Дальнейшие исследования взаимосвязи обратимости функциональных нарушений, вызванных диетой, продемонстрированной в данной работе, и состояния ПВЖТ могут дать ключ к пониманию механизмов восстановления сократительной активности сосудов. В литературе имеются данные о том, что у крыс и мышей, находящихся на диетах с высоким содержанием жиров и сахаров, функциональное состояние сосудов и ПВЖТ улучшается при физических нагрузках [17, 18]. Это улучшение было зарегистрировано на 6–10 неделях после начала физических нагрузок при продолжающейся высококалорийной диете. В нашем исследовании отказ от использования диеты и переход на стандартный корм уже после 6-й недели приводил к нормализации метаболических показателей и реактивности аорты. Учитывая, что было продемонстрировано [5, 19] возвращение к контрольному уровню метаболических показателей и продукции некоторых вазоактивных факторов ЖТ уже после 4 нед. прекращения диеты, необходимы исследования возможности восстановления реактивности сосудов на более ранних сроках и с учетом регионарных особенностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе продемонстрировано, что высококалорийная диета кафетерия, включающая ультрапереработанные продукты с повышенным содержанием жиров и углеводов, является удобной и адекватной моделью для развития метаболического синдрома у крыс. Через 6 недель ее применения у животных были зарегистрированы висцеральное ожирение, гипергликемия и нарушение толерантности к глюкозе, повышенные уровни триглицеридов в плазме крови. Возврат к нормальному питанию сбалансированным стандартным кормом устранял отмеченные нарушения липидного и углеводного обмена.

В ходе проведенного миографического исследования аорты установлено, что использование диеты кафетерия приводит к усилению вазоконстрикторных ответов на действие фенилэфрина вследствие снижения антисократительного влияния NO и эффективности транспорта ионов калия по потенциалозависимым и/или Ca^{2+} -активируемым K^{+} -каналам гладких мышц. После 6-недельного постдиетного периода происходит восстановление сократительной деятельности сосудов, параметры которой статистически не отличались от регистрируемых в норме. Полученные данные свидетельствуют об обратимости

исследованных патологических процессов, возникающих при использовании диеты кафетерия, после нормализации питания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. WHO Obesity and Overweight. 2021. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(25): 2982–3021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
3. Здравоохранение в России. 2023. Федеральная служба государственной статистики <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf>
4. Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:351982. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/351982>
5. Gomez-Smith M, Karthikeyan S, Jeffers MS, et al. A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. *Physiology & behavior*. 2016;167:382–391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.09.029>
6. Busebee B, Ghush W, Cifuentes L, et al. Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. *Mayo Clinic Proceedings*. 2023;98(12):1842–1857. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.05.026>
7. Brant LC, Wang N, Ojeda F M, et al. Relations of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity to Digital Vascular Function in Three Community-Based Cohorts: A Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6: e004199. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004199>
8. 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. [Pankova MN. Endothelial dysfunction of the mesenteric arteries of rats in the early obesity induced by high-fat diet. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):158–165. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12842>
9. Lalanza J F, Snoeren EMS. The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021;122:92–119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.003>
10. Dutton GR, Lewis CE. The Look AHEAD Trial: Implications for lifestyle intervention in type 2 diabetes mellitus. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:69–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.04.002>
11. Oliva L, Aranda T, Caviola G, et al. In rats fed high-energy diets, taste, rather than fat content, is the key factor increasing food intake: a comparison of a cafeteria and a lipid-supplemented standard diet. *PeerJ*. 2017;5:e3697. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.3697>
12. Ялочкина Т.О., Пигарова Е.А. Гиперфагия и ожирение. // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т. 10. — №1. — С. 14–17. [Yalochkina TO, Pigarova EA. Hyperphagia and obesity. *Obesity and metabolism*. 2013;10(1):14–17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5065>
13. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019; 62(4): 558–566. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4787-8>
14. Ahmed A, Bibi A, Valoti M, Fusi F. Perivascular Adipose Tissue and Vascular Smooth Muscle Tone: Friends or Foes? *Cells*. 2023;12(8):1196. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12081196>
15. Jackson WF. Potassium Channels in Regulation of Vascular Smooth Muscle Contraction and Growth. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif)*. 2017;78:89–144. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.07.001>
16. Demirel S, Sahinturk S, Isbil N, et al. Physiological role of K^{+} channels in irisin-induced vasodilation in rat thoracic aorta. *Peptides*. 2022;147:170685. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170685>
17. Saxton SN, Toms LK, Aldous RG, et al. Restoring Perivascular Adipose Tissue Function in Obesity Using Exercise. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2021;35(6):1291–1304. doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07136-0>
18. Meziat C, Boulghobra D, Strock E, et al. Exercise training restores eNOS activation in the perivascular adipose tissue of obese rats: Impact on vascular function. *Nitric oxide : biology and chemistry*. 2019;86:63–67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.02.009>
19. Bussey CE, Withers SB, Aldous RG, et al. Obesity-Related Perivascular Adipose Tissue Damage Is Reversed by Sustained Weight Loss in the Rat. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016; 36(7): 1377–1385. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307210>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]:

*Панькова Марина Николаевна, к.б.н., доцент [Marina N. Pankova, PhD]; адрес: 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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Панькова М.Н. Возврат к стандартному питанию после высококалорийной диеты улучшает метаболические показатели и реактивность аорты крысы // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 340–347. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13105>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pankova MN. Return to a standard diet after a high-calorie diet improves metabolic indexes and reactivity of the rat aorta. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):340–347. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13105>