

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Оригинальная научная статья

УДК 619: 599.323.4: 616.056.2

<https://doi.org/10.26897/2949-4710-2024-2-2-80-85>**Ожирение и антисократительные эффекты жировой ткани в регуляции тонуса аорты****Марина Николаевна Панькова**

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

Автор, ответственный за переписку: Марина Николаевна Панькова; mpankova@bk.ru**Аннотация**

Ожирение – один из существенных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые в настоящее время составляют значительную долю в общем числе патологий и являются одной из основных причин смертности. В то же время механизмы, обуславливающие возникновение патофизиологических процессов при ожирении, изучены недостаточно, а изучение непосредственного влияния периваскулярной жировой ткани на сократительную деятельность сосудов начато относительно недавно. В связи с этим работа проведена с целью исследования сократительной активности аорты крысы в норме и при метаболических нарушениях, вызванных диетой. Работа выполнена в лаборатории физиологии кровеносной и лимфатических систем Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Моделирование ожирения у крыс осуществляли с помощью диеты кафетерия, анализ параметров сократительной деятельности проводили с использованием результатов проволочной миографии изолированных сосудов. Установлено, что при ожирении происходит потеря антисократительного влияния периваскулярной жировой ткани на гладкие мышцы аорты, препятствующего развитию повышенной вазоконстрикции в норме. Выявление существующих причинно-следственных связей между жировой тканью и состоянием сосудистой стенки, определяющей адекватное кровоснабжение тканей, сможет явиться основой новых подходов решения проблемы, связанной с разработкой способов снижения негативного эффекта ожирения.

Ключевые слова

аорта, ожирение, периваскулярная жировая ткань, диета кафетерия, крыса, вазоконстрикция

Благодарности

Статья подготовлена по результатам доклада на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы физиологии животных», посвященной 155-летию со дня образования кафедры физиологии животных в РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (28-29 марта 2024 г., Москва)

Для цитирования

Панькова М.Н. Ожирение и антисократительные эффекты жировой ткани в регуляции тонуса аорты // *Тимирязевский биологический журнал*. 2024. Т. 2, № 2. С. 80-85. <http://dx.doi.org/10.26897/2949-4710-2024-2-2-80-85>

HUMAN AND ANIMAL PHYSIOLOGY

Original article

<https://doi.org/10.26897/2949-4710-2024-2-2-80-85>**Obesity and anticontractile effects of adipose tissue in the regulation of aortic tone****Marina N. Pankova**

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Marina N. Pankova; mpankova@bk.ru**Abstract**

Obesity is one of the major risk factors for the development of cardiovascular diseases, which currently account for a significant proportion of the total number of pathologies and are one of the main causes of mortality. At the same time, the mechanisms leading to the occurrence of pathophysiological processes in obesity are poorly studied, and the study of the direct influence of perivascular adipose tissue (PVAT) on vascular contractile activity has only recently begun. In this regard, the present study was undertaken to investigate the contractile activity of the rat aorta in normals and in diet-induced metabolic disorders. The work was carried out at the Laboratory of Physiology of Circulatory and Lymphatic Systems of Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences. The modelling of obesity in rats was carried out using

a cafeteria diet, and the analysis of contractile activity parameters was carried out using the results of wire myography of isolated vessels. It was found that obesity results in the loss of the anticontractile effect of perivascular adipose tissue on the aortic smooth muscle preventing the development of increased vasoconstriction in normals. Identifying the existing cause-effect relationships between adipose tissue and the state of the vessel wall, which determines the adequate blood supply to the tissues, may provide the basis for new approaches to solving the problem of developing ways to reduce the negative effects of obesity.

Keywords

aorta, obesity, perivascular adipose tissue, cafeteria diet, rat, vasoconstriction

Acknowledgements

The article was prepared on the basis of the results of the report at the International Scientific and Practical Conference “Current Problems of Animal Physiology” dedicated to the 155th anniversary of the Department of Animal Physiology of the Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy (March 28-29, 2024, Moscow, Russia).

For citation

Pankova M.N. Obesity and anticontractile effects of adipose tissue in the regulation of aortic tone. *Timiryazev Biological Journal*. 2024;2(2):80-85. <http://dx.doi.org/10.26897/2949-4710-2024-2-2-80-85>

Введение Introduction

За последние три десятилетия осуществлен переход на новый этап понимания роли жировой ткани (ЖТ) в работе организма как метаболически активной структуры, имеющей взаимовлияющие связи с другими системами. Ранее представления о ней сводились к функции энергетического депо, частичной механической защите органов и участию в терморегуляции. В настоящее время известно значительное количество физиологически активных веществ, продуцируемых адипоцитами и способных оказывать эндокринное действие или реализовывать паракринные влияния. Ожирение характеризуется увеличением размеров (гипертрофией) и/или количества (гиперплазией) адипоцитов жировой ткани, что отражается на функционировании самой жировой ткани, изменяя ее метаболизм. Ожирение является фактором риска кардиометаболических заболеваний. Около 2/3 смертей, связанных с высоким индексом массы тела, у людей происходит вследствие нарушения кровотока [1]. Сосудистый гомеостаз, обеспечивающий адекватное кровоснабжение органов и тканей, требует поддержания строго регулируемого баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией. Этот баланс обеспечивается как сократительной активностью самих гладких мышц, так и влияниями на нее со стороны нервной системы, вазоактивных факторов, циркулирующих в крови или продуцируемых эндотелием. Начиная с начала XXI в. внимание исследователей привлекла периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ), вещества, выделяемые которой, могут модулировать сосудистый тонус.

Цель исследований: участие ПВЖТ в сократительных ответах аорты на действие вазоконстрикторного агента фенилэфрина (PhE) в норме и при ожирении, индуцированном использованием диеты кафетерия.

Методика исследований Research method

Исследования проводились с сентября по декабрь 2023 г. В экспериментах были использованы крысы Wistar: половозрелые самцы, возраст 10-11 недель к началу диеты. Они были распределены на 2 группы рандомизированным способом по 6 крыс в каждой. Одна группа получала стандартный корм и являлась контрольной, животных другой (опытной) содержали на диете кафетерия (CAF). В этой модели в состав корма входили ультрапереработанные высококалорийные продукты – такие, как сдоба, печенье, вафли, чипсы и др. Ежедневный пищевой набор включал в себя несколько (4) разных продуктов, и на следующий день его состав был изменен. Кроме того, в его состав был включен 10%-ный раствор сахарозы. У животных был свободный доступ в течение суток как к высококалорийным продуктам и раствору сахарозы, так и к стандартному корму и воде.

Во время содержания на диете проводили еженедельное взвешивание, а в конце оценивали уровень глюкозы в крови с использованием анализатора AccuCheck Active (Германия) и уровень триглицеридов (ТГ) с использованием анализатора Multicare-in (Италия). При проведении глюкозотолерантного теста (ГТТ) раствор глюкозы из расчета 2 г/кг массы тела вводили внутривенно и оценивали динамику изменения уровня глюкозы в крови в течение 120 мин. После эвтаназии определяли массу эпидидимальной жировой ткани.

Дальнейшие исследования реактивности аорты проводили на изолированных сосудах с использованием метода проволочной миографии. Исследуемые препараты представляли собой кольцевые сегменты длиной 2-3 мм, полученные из грудной части аорты. Часть препаратов под бинокулярным увеличением тщательно очищали от окружающей сосуд ПВЖТ. Регистрацию сократительной активности осуществляли с помощью датчика силы FORT-25 (WPI, USA)

и программы регистрации, разработанной в Институте экспериментальной медицины.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы GraphPad Prism 8.0.1 путем проверки на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Далее были использованы t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни (соответственно), ANOVA с поправкой Бонферрони. Полученные данные представлены в виде стандартной ошибки среднего (SEM). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение Results and discussion

Диета кафетерия является эффективной моделью для развития ожирения и метаболического синдрома у животных. При ее использовании в данных исследованиях увеличение энергетического прихода достигалось увеличением не только калорийности корма, но и количества его потребления (табл. 1). Наблюдаемая гиперфагия в значительной степени отличает данную диету от монодиет, в которых повышенное количество жиров (или

углеводов) снижает потребление корма и может приводить к снижению веса. Полученные данные, представленные в таблице 1, отражают выраженное увеличение массы тела, причем статистически значимые различия наблюдались уже со второй недели использования CAF.

Масса эпидидимального жира является надежным критерием оценки количества висцерального жира. В таблице представлено его процентное отношение к общей массе крысы, которое показывает значительно более выраженное нарастание висцерального жира относительно результатов увеличения массы тела у животных диетной группы по сравнению с контролем. Многочисленные исследования продемонстрировали связь между эктопическим висцеральным ожирением и метаболическим синдромом, причем независимо от индекса массы тела [2]. Биохимические показатели, характеризующие развитие метаболического синдрома, представлены в таблице 2.

Полученные данные статистически значимого повышения уровней триглицеридов и глюкозы и результаты ГТТ в диетной группе свидетельствовали о нарушении углеводного и липидного обмена.

Таблица 1

Потребление корма, масса тела и количество эпидидимального жира

Параметры	Контроль (n = 6)	CAF (n = 6)
Потребление корма, г/сутки/100 г массы тела	6,6±1,1	9,2±0,9*
Потребление калорий, ккал/сутки/100 г массы тела	17,7±3,0	44,1±4,8*
Масса тела перед началом диеты, г	319,2±6,2	321,7±6,0*
Масса тела на 3-й неделе диеты, г	345,8±7,7	383,3±9,3*
Масса тела по окончании диеты (6 недель), г	411,7±9,2	452,5±14,4*
Масса эпидидимального жира, %	1,35± 0,09	2,73±0,07*

*Различия достоверны, $p < 0,05$.

Table 1

Feed intake, body weight and amount of epididymal fat

Parameters	Control (n = 6)	CAF (n = 6)
Feed intake, g/day/100 g of body weight	6.6±1.1	9.2±0.9*
Calorie intake, kcal/day/100 g of body weight	17.7±3.0	44.1±4.8*
Масса тела перед началом диеты, г	319.2±6.2	321.7±6.0*
Body weight at the 3rd week of the diet, g	345.8±7.7	383.3±9.3*
Body weight at the end of the diet (6 weeks), g	411.7±9.2	452.5±14.4*
Epididymal fat mass, %	1.35± 0.09	2.73±0.07*

*Differences are reliable, $p < 0.05$.

Таблица 2

Уровни триглицеридов и глюкозы в крови натощак, результаты глюкозотолерантного теста (ГТТ)

Параметры	Контроль (n = 6)	CAF (n = 6)
Уровень триглицеридов в крови натощак, мМ/л	0,73±0,07	1,76±0,13*
Уровень глюкозы в крови натощак, мМ/л	4,70±0,19	7,62±0,34*
Максимальный уровень глюкозы в крови в ГТТ, мМ/л	14,07±0,98	18,35±1,04*
Конечный уровень глюкозы в крови в ГТТ, мМ/л	6,05±0,33	8,31±0,43*
Площадь под кривой в ГТТ	45,67±1,54	70,01±1,95*

*Различия достоверны, $p<0,05$.

Table 2

Fasting triglyceride and blood glucose levels, glucose tolerance test (GTT) results

Parameters	Control (n = 6)	CAF (n = 6)
Fasting blood triglyceride level, mM/l	0.73±0.07	1.76±0.13*
Fasting blood glucose level, mM/l	4.70±0.19	7.62±0.34*
Maximum blood glucose level in the GTT, mM/l	14.07±0.98	18.35±1.04*
Final blood glucose level in the GTT, mM/l	6.05±0.33	8.31±0.43*
Area under the curve in the GTT	45.67±1.54	70.01±1.95*

*Differences are reliable, $p<0.05$.

Далее по результатам миографического исследования была проведена оценка реактивности аорты на действие PhE в диапазоне концентраций от 10^{-9} до 10^{-5} М/л. Основное внимание было уделено изменениям величины сократительных ответов в присутствии ПВЖТ и при ее удалении, что позволило сделать заключение о ее непосредственном участии в регуляции сосудистого тонуса. ПВЖТ окружает подавляющее большинство кровеносных сосудов (рис. 1), и за исключением некоторых регионарных и видовых особенностей, ее отсутствие отмечено только в сосудах головного мозга.

Для оценки сократительной способности препаратов аорты использовали гиперкалиевый раствор (60 мМ), и в дальнейшем максимальные сократительные ответы на введение фенилэфрина выражали в процентном отношении к зарегистрированному ответу на КСІ. В контрольной группе удаление ПВЖТ приводило к усилению сократительных ответов на Ph E. Это согласуется с данными других исследователей [3] о том, что ПВЖТ продуцирует релаксирующие факторы, которые оказывают влияние на гладкие мышцы сосудов паракринным образом. Однако у крыс диетной группы достоверных различий в величине сократительных ответов в присутствии ПВЖТ и при ее отсутствии зарегистрировано не было (рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в нормальных условиях ПВЖТ препятствует вазоконстрикции, вызываемой стимуляцией адренорецепторов



Рис. 1. Грудная часть аорты (в центре) в окружении ПВЖТ
Fig. 1. Thoracic part of the aorta (centre) surrounded by PVAT

Ph E. Это анисократительное действие исчезает после 6 недель содержания животных на CAF-диете. В настоящее время предложен целый ряд веществ, которые вырабатываются в ПВЖТ и могут выполнять роль релаксирующего фактора. Среди них особый интерес представляет оксид азота (NO), так как он является наиболее известным эндотелий-производным релаксирующим фактором, продукция которого нарушается при использовании высококалорийных диет. Однако, как было показано в последние годы, экспрессия эндотелиальной NO-синтазы выявлена и в адипоцитах ПВЖТ [4], но вазорелаксационное действие NO, вырабатываемого ПВЖТ, до настоящего времени остается спорным. Возможно, имеющиеся противоречивые данные обусловлены гетерогенностью самой ПВЖТ [5].

Ряд экспериментов в данных исследованиях был проведен в условиях ингибирования eNOS путем предварительной инкубации в течение 20 мин с L-NAME. На рисунке 3 представлены сократительные ответы на действие PhE в высоких концентрациях у контрольных животных. Величина ответов после инкубации с L-NAME была достоверно увеличена по сравнению с интактными препаратами. Для сравнения приведены ответы

кольцевых сегментов без ПВЖТ. Это доказывает антисократительное действие на гладкие мышцы аорты NO, продуцируемого ПВЖТ. Выраженность этого влияния была не такой значительной, как у NO эндотелиального происхождения. В опытной группе достоверных различий величин сократительных ответов у интактных препаратов и на фоне использования L-NAME зарегистрировано не было.

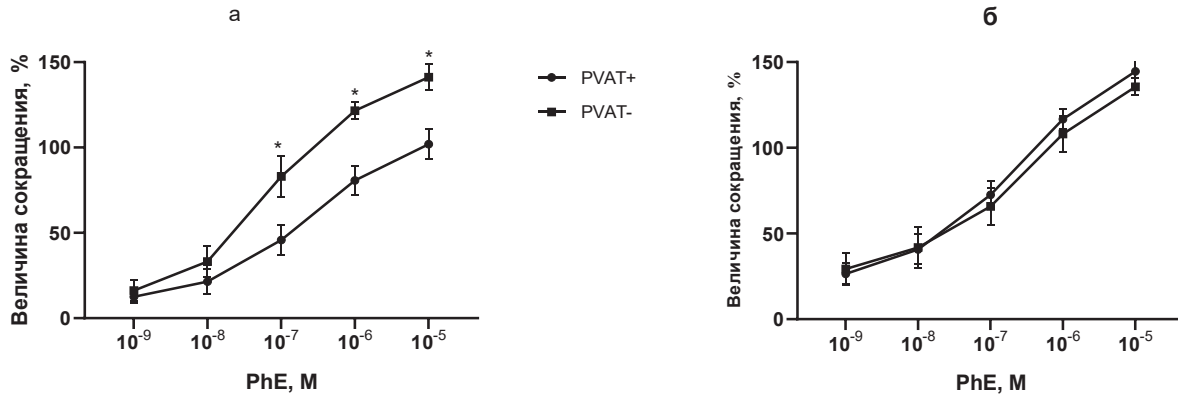


Рис. 2. Сократительные ответы кольцевых сегментов аорты:

а) контрольная группа; б) после диеты кафетерия

Величина сокращения выражена в процентном отношении к зарегистрированному ответу на KCl (60 mM). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM; * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$)

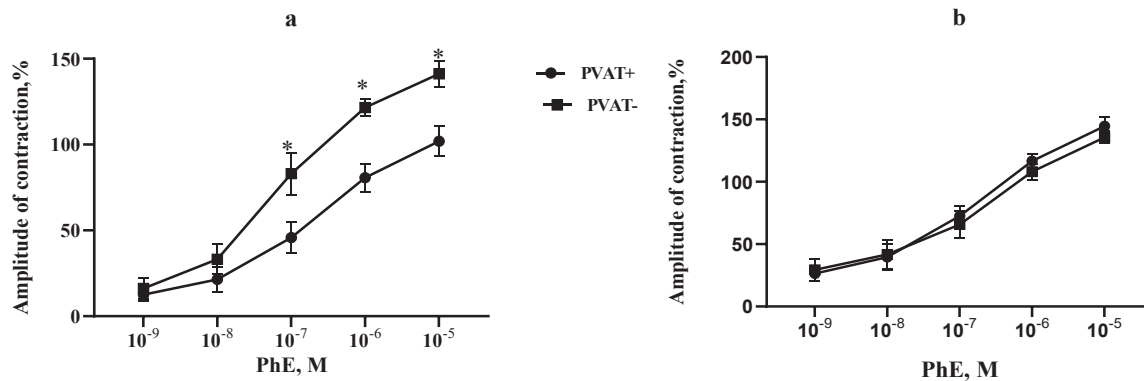


Fig. 2. Contractile responses of aortic annular segments

а) control group; б) after cafeteria diet

The magnitude of contraction is expressed as a percentage of the recorded response to KCl (60 mM).

Data are presented as mean $\pm$ SEM; * – differences between groups are significant ($p < 0.05$)

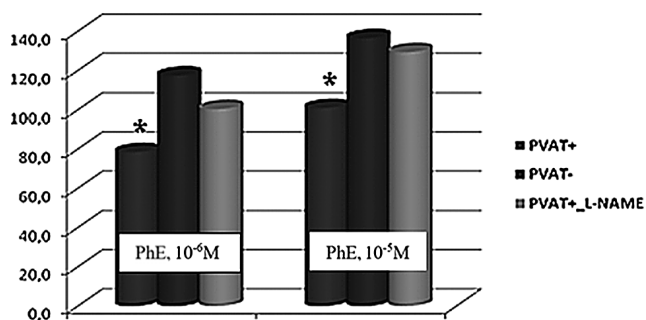


Рис. 3. Сократительные ответы кольцевых сегментов аорты крыс контрольной группы на действие PhE в условиях ингибирования eNOS (L-NAME, 10^{-4} M). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM; * – в представленной концентрации различия достоверны ($p < 0,05$)

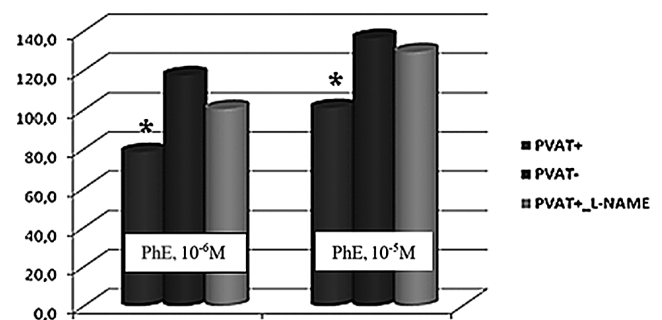


Fig. 3. Contractile responses of aortic annular segments of control group rats to PhE action under eNOS inhibition (L-NAME, 10^{-4} M).

Data are presented as mean $\pm$ SEM;

* – in the presented concentration the differences are reliable ($p < 0.05$)

Утрата антисократительного влияния NO после высококалорийной диеты может быть обусловлена снижением как его продукции ПВЖТ, так и чувствительности сосудистых гладких мышц к его действию. С целью проверки изменения реактивности аорты к NO были оценены релаксационные ответы на экзогенный NO, образующийся при введении его донатора нитропруссид натрия. Вызванная вазодилатация статистически не отличалась у контрольных и опытных животных, что свидетельствует о том, что чувствительность гладких мышц сосудов к NO не изменилась.

Выводы Conclusions

В исследованиях было продемонстрировано, что периваскулярная жировая ткань является важным звеном системы регуляции сосудистого

Список источников

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD2019 Study // *GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group*. 2020. 6(25):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
2. Piché M. – E., Tchernof A., Després J. – P. Obesity Phenotypes, Diabetes and Cardiovascular Diseases // *Circulation research*. 2020. 126(11): 1477-1500. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>
3. Gil-Ortega M., Somoza B., Huang Y., Gollasch M. et al. Regional differences in perivascular adipose tissue impacting vascular homeostasis // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015. 26(7): 367-375. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.04.003>
4. Xia N., Horke S., Habermeier A., Closs E.I. et al. Uncoupling of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Perivascular Adipose Tissue of Diet-Induced Obese Mice // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016. 36: 78-85. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306263>
5. Antoniadou C., Tousoulis D., Vavilakis M., Fleming I. et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers // *European Heart Journal*. 2023. 44(38): 3827-3844. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad484>

Сведения об авторе

Марина Николаевна Панькова, кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, набережная Макарова, д.6; e-mail: mpankova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6351-7934>

Статья поступила в редакцию 11.05.2024
Одобрена после рецензирования 12.06.2024
Принята к публикации 16.06.2024

тонуса. В ее присутствии сократительные ответы аорты на действие вазоконстрикторного агента фенилэфрина были снижены, что частично может объясняться продукцией ею оксида азота.

В ходе проведенной работы подтверждено, что диета кафетерия является эффективной моделью для развития признаков метаболического синдрома и ожирения. При ее применении в течение 6 недель у крыс были зарегистрированы увеличение (по сравнению с контролем) массы тела и количества висцерального жира, нарушение углеводного и липидного обмена, проявляющегося повышением уровней триглицеридов и глюкозы в крови натощак и в ходе проведения ГТТ.

Ожирение и метаболические нарушения, вызванные диетой, приводят к утрате антисократительного влияния ПВЖТ на сосудистый тонус, которое в норме препятствует повышенной вазоконстрикции.

References

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD2019 Study. *GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group*. 2020;6(25):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
2. Piché M. – E., Tchernof A., Després J. – P. Obesity Phenotypes, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Circulation research*. 2020;126(11):1477-1500. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>
3. Gil-Ortega M., Somoza B., Huang Y., Gollasch M. et al. Regional differences in perivascular adipose tissue impacting vascular homeostasis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015;26(7):367-375. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.04.003>
4. Xia N., Horke S., Habermeier A., Closs E.I. et al. Uncoupling of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Perivascular Adipose Tissue of Diet-Induced Obese Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:78-85. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306263>
5. Antoniadou C., Tousoulis D., Vavilakis M., Fleming I. et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers. *European Heart Journal*. 2023;44(38):3827-3844. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad484>

Information about the author

Marina N. Pankova, CSc (Bio), Associate Professor, Research Associate, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (6 Makarov Embankment, Saint-Petersburg, 199034, Russian Federation); e-mail: mpankova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6351-7934>

The article was submitted to the editorial office May 11, 2024
Approved after reviewing June 12, 2024
Accepted for publication June 16, 2024