

*Interakcja układu apelinergicznego i wazopresynergicznego w regulacji
czynności układu sercowo-naczyniowego u szczurów na diecie
wysokotłuszczowej*

STRESZCZENIE

Otyłość predysponuje do wystąpienia hiperglikemii, nieprawidłowego profilu lipidowego i podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze i otyłość są niezależnymi czynnikami ryzyka wielu zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak choroba niedokrwienna serca czy udar mózgu. Nadal niewiele wiadomo na temat ośrodkowych mechanizmów odgrywających rolę zarówno w patogenezie otyłości, jak i chorób układu sercowo-naczyniowego, np. nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca. Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują na udział układu wazopresynergicznego i apelinergicznego w regulacji gospodarki węglowodanowej oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Wazopresyna (AVP) i apelina (APLN) oddziałując na poziomie jąder podwzgórza mogą wpływać na powyższe procesy.

Tkanka tłuszczowa bierze udział w syntezie wielu substancji biologicznie czynnych - adipokin, które odpowiadają za utrzymanie homeostazy organizmu. Apelina, jako adipokina regulująca metabolizm węglowodanów i proces przyjmowania pokarmu, a także ciśnienie tętnicze, wydaje się być substancją łączącą mechanizmy leżące u podłoża otyłości i chorób układu sercowo-naczyniowego. Obecność APLN i jej receptora APJ (APJR) opisano w wielu strukturach ośrodkowego układu nerwowego (OUN), np. w jądrze przykomorowym (PVN) i nadwzrokowym (SON) podwzgórza, które są również głównym miejscem syntezy wazopresyny. Wskazuje to na udział apeliny w regulacji aktywności neuronów wazopresynergicznych odgrywających rolę w regulacji czynności układu krążenia.

Głównym celem niniejszej rozprawy doktorskiej było zbadanie ośrodkowej interakcji między układami apelinergicznymi i wazopresynergicznymi oraz jej roli w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego u szczurów Sprague-Dawley (SPRD) na diecie standardowej (NFD) lub wysokotłuszczowej (HFD).

Badania hemodynamiczne przeprowadzono u 100 normotensyjnych szczurów płci męskiej szczepu SPRD na NFD (3,6% tłuszczów) lub HFD (31% tłuszczów). Zwierzęta poddano następującym procedurom: implantacja kaniuli do komory bocznej mózgu (ICV) w celu infuzji apelinu-13 (APLN-13) i/lub antagonisty receptora APJ apelinu (F13A) i/lub AVP i/lub antagonisty receptora V1a wazopresyny (V1aRANT) i/lub soli fizjologicznej (NaCl); implantacji cewnika do aorty brzusznej w celu monitorowania średniego ciśnienia tętniczego krwi (MABP) i częstości rytmu serca (HR); eutanazja zwierząt; pobranie tkanki tłuszczowej zaotrzewnowej i najądrzowej w celu oceny stopnia otłuszczenia ciała. Od dodatkowej grupy 16 szczurów płci męskiej szczepu SPRD utrzymywanych na NFD lub HFD, które nie były poddane procedurom chirurgicznym, pobrano tkanki i narządy (krew, podwzgórze i rdzeń przedłużony) do badań biochemicznych (stężenie APLN-36 i kopeptyny w osoczu; test immunoenzymatyczny, ELISA) oraz molekularnych (ekspresja mRNA i poziom białka APJR, V1aR i V1bR; Real Time PCR; Western Blot).

Dokomorowa infuzja V1aRANT istotnie zmniejszyła MABP jedynie w grupie szczurów na HFD, podczas gdy ośrodkowa infuzja APLN-13 spowodowała istotny wzrost MABP tylko u zwierząt na NFD. W grupie szczurów na NFD presyjne działanie APLN-13 zostało zniesione przez wcześniejszą infuzję V1aRANT. Ośrodkowa infuzja V1aRANT nie wpłynęła na HR w obu grupach zwierząt, natomiast wlew APLN-13 istotnie zwiększył HR jedynie u zwierząt na HFD.

Ośrodkowa infuzja F13A istotnie zmniejszyła MABP zarówno u szczurów na NFD, jak i HFD. Natomiast dokomorowa infuzja AVP spowodowała istotny wzrost MABP w obu grupach zwierząt. W grupie zwierząt na HFD presyjne działanie AVP zostało zniesione przez wcześniejszą infuzję F13A. W obu grupach zwierząt nie zaobserwowano istotnego wpływu ośrodkowej infuzji AVP ani F13A na HR.

Nie stwierdzono istotnych różnic w ekspresji mRNA APJ w podwzgórze i w rdzeniu przedłużonym między zwierzętami będącymi na NFD i HFD. W podwzgórze ekspresja mRNA receptora V1a była istotnie wyższa u szczurów na NFD w porównaniu do zwierząt na HFD. Nie zaobserwowano natomiast istotnego wpływu diety na ekspresję mRNA V1aR w rdzeniu przedłużonym. Ekspresja mRNA V1bR była istotnie wyższa w rdzeniu przedłużonym u szczurów na NFD w porównaniu do zwierząt na HFD. Nie stwierdzono istotnych różnic w ekspresji mRNA V1bR w podwzgórze między zwierzętami na NFD i HFD.

Poziom białka receptorów V1a, V1b i APJ był istotnie wyższy u szczurów będących na HFD w porównaniu do zwierząt na NFD zarówno w podwzgórzu, jak i w rdzeniu przedłużonym.

Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu APLN-36 w osoczu pomiędzy szczurami utrzymywanymi na NFD i HFD. Zaobserwowano istotnie wyższe stężenie kopeptyny w osoczu u zwierząt będących na HFD w porównaniu do szczurów na NFD.

Wnioski:

1. Wyniki badań potwierdzają obecność ośrodkowej interakcji między układem apelinergicznym i wazopresynergicznym, odgrywającej istotną rolę w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego.
2. Dieta wysokotłuszczowa poprzez zmianę ekspresji i poziomu białka receptorów apeliny i wazopresyny w OUN wpływa na ośrodkową interakcję między układem apelinergicznym i wazopresynergicznym.
3. Dieta wysokotłuszczowa powoduje zniesienie ośrodkowego, presyjnego działania apeliny, nie wpływając na układ wazopresynergiczny.

Oleśko Wojas
04.03.2019r.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej
Laboratorium Centrum Badań Przedklinicznych CePT


prof. dr hab. n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska