

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-03

УДК: 546.221.1:616.61:616-056.52

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ОБМІНУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В НИРКАХ ЩУРІВ З ОЖИРІННЯМ, ІНДУКОВАНИМ ВИСОКОКАЛОРИЙНОЮ ДІЄТОЮ

Блажченко В. В., Заїчко Н. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: zaichkonv@gmail.com

Статтю отримано 15 квітня 2022 р.; прийнято до друку 18 травня 2022 р.

Анотація. Ожиріння є визнаним чинником хронічної хвороби нирок. Важливу роль в регуляції функціонального стану нирок відіграє гідроген сульфід (H_2S), ендогенна продукція якого порушується при ожирінні. Пошук ефективних і безпечних коректорів обміну H_2S у нирках за ожиріння є актуальним. Метою роботи було встановлення впливу потенційних модуляторів обміну H_2S на біохімічні та морфологічні зміни в нирках щурів з дієт-індукованим ожирінням (ДІО). Досліди проведені на 60 білих лабораторних щурах-самцях з дотриманням принципів біоетики (Страсбург, 1986; Київ, 2001). ДІО моделювали застосуванням висококалорійної високожирової дієти (39,5% жирів за калоражем). Метаболічну корекцію проводили модуляторами обміну H_2S (цинк сульфатом, тіосульфатом натрію, ліпоевою кислотою, таурином). Контрольні щури отримували стандартну дієту (10,5% жирів за калоражем). Визначали соматометричні параметри, рівень H_2S , морфологічні зміни тканини нирок. Статистичну обробку проводили у пакеті IBM Statistics SPSS 26, відмінності оцінювали в тесті Краскела-Уолліса при рівні значущості $p < 0,05$. Встановлено, що розвиток ДІО супроводжувався зниженням концентрації H_2S у нирках (в 1,9 рази, $p < 0,001$), характерними морфологічними змінами тканини нирок з ушкодженням клубочкового та каналцевого апарату, вираженою запальною реакцією паренхіми, пошкодженням ендотелію та структури судин. Усі метаболічні коректори підвищували рівень H_2S у нирках і стримували прогресування нефропатії за умов ДІО. Найкращий ефект щодо збереження структурних елементів паренхіми нирок за ожиріння справляли цинк сульфат і ліпоева кислота, менш ефективними виявились тіосульфат натрію і таурин.

Ключові слова: гідроген сульфід, ожиріння, висококалорійна високожирова дієта, ренальна дисфункція, нефропротекція, щури.

Вступ

Ожиріння є визнаним чинником хронічної хвороби нирок [17, 20, 22]. За ожиріння формується особлива гломерулопатія (obesity-related glomerulopathy) з гіперплазією клубочкового апарату, вогнищевим гломерулосклерозом, мікропротейнурією, ушкодженням каналцевого апарату нирок [20, 22]. Ожиріння викликає широкий спектр системних метаболічних змін у нирках, що ведуть до утворення жирових відкладень у паренхімі нирок, погіршення ниркової гемодинаміки [17], нефролітіазу [16]. У регуляції функціонального стану нирок важливу роль відіграє гідроген сульфід (H_2S), який впливає на ниркову гемодинаміку, проявляє протизапальні, протифібротичні та протиапоптичні властивості [13]. При ожирінні порушується ендогенна продукція H_2S , але роль цих метаболічних змін є дискусійною [4]. Зокрема, отримані суперечливі дані щодо впливу донорів H_2S на масу тіла лабораторних тварин за умов високожирової дієти [7, 21]. Пошук ефективних і безпечних коректорів обміну H_2S у нирках за умов ожиріння залишається актуальним. Потенційними коректорами рівня ендогенного H_2S можуть виступати тіосульфат-аніон [15], ліпоева кислота [2], таурин [5] та цинк сульфат [23], які залучені до обміну сірковмісних амінокислот і їх похідних, володіють антиоксидантними та цитопротекторними властивостями. Вплив вказаних модуляторів на обмін H_2S та морфологічні зміни в нирках щурів за умов

аліментарного ожиріння потребує окремого вивчення.

Метою роботи було встановити вплив потенційних модуляторів обміну гідроген сульфідом на соматометричні параметри, рівень H_2S та морфологічні зміни в нирках щурів з дієт-індукованим ожирінням.

Матеріали та методи

Досліди проведені на 60 білих статевозрілих лабораторних щурах-самцях з початковою масою тіла $177,6 \pm 13,2$ г. Всі етапи експерименту проведено із дотриманням загальних біоетичних принципів, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 "Про захист тварин від жорстокого поводження".

Лабораторні тварини утримувались в стандартних умовах віварію Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова, з 12-годинним режимом освітлення (день/ніч), при температурі $22 \pm 2^\circ C$, відносній вологості повітря $55 \pm 5\%$, з вільним доступом до води та корму *ad libitum*. Щури були розподілені на 6 груп, репрезентативних за початковими масо-ростовими параметрами. Тварини групи контролю отримували стандартну дієту (СД) - повнораціонний гранульований корм для лаборатор-

них щурів, збалансований за макро- та мікронутрієнтами (квоти білків, жирів і вуглеводів за калоражем - 22,1%; 10,8% та 67,1%). Модель дієт-індукованого ожиріння (ДІО) викликали у 5 груп щурів шляхом застосування упродовж 56 дів висококалорійної високожирової дієти (ВКД) як описано [8]. ВКД складалась з 60% СД, 10% яйця, 10% свинячого ляду з жирним м'ясним фаршем (3:1), 9% цукру, 5% очищеного арахісу, 5% сухого молока, 1% кунжутної олії (квоти білків, жирів та вуглеводів за калоражем - 15,7%; 39,5% та 44,8%, відповідно). З 57-ої по 70-у добу тваринам 4-х дослідних груп вводили потенційні модулятори обміну H_2S : групи "ДІО+ $ZnSO_4$ " - цинк сульфат (124 мг/кг), групи "ДІО+ $Na_2S_2O_3$ " - тиосульфат натрію (300 мг/кг), групи "ДІО+ЛК" - α -ліпоеву кислоту (100 мг/кг), групі "ДІО+таурин" - таурин (100 мг/кг), внутрішньошлунково 1 раз на добу. Знеживлювали тварин на 71-у добу шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом (100 мг/кг внутрішньочеревинно). У щурів всіх груп оцінювали масу тіла, назально-анальну довжину, обчислювали індекс маси тіла (відношення маси тіла до квадрату довжини тіла, IMT ($г/см^2$)) та індекс Лі (відношення кореня кубічного маси тіла ($г$) до довжини тіла ($см$)) [14]. Стан ожиріння вважали досягнутим при значеннях індексу Лі $\geq 0,310$.

Нирки вилучали одразу після евтаназії, зважували, оцінювали відносну масу (відсоткове відношення маси нирки до маси тіла). Для мікроскопічного дослідження забирали шматочки нирок, які фіксували в 10 % розчині формаліну, проводили дегідратацію в спиртах зростаючої концентрації, заливали у парафінові блоки, готували напівтонкі зрізи (4-5 мкм), які забарвлювали гематоксиліном і еозинном. Гістологічні препарати аналізували на світлооптичному рівні із використанням світлового мікроскопу Olympus BX-41 (Olympus Europe GmbH, Японія) при збільшеннях мікроскопу $\times 400$ (ок. 10, об. 40). Мікрофотографії виготовляли за допомогою фотокамери Olympus C-5050 Zoom (Olympus Europe GmbH, Японія). У гомогенатах нирок визначали вміст H_2S як описано [19]. Статистичний аналіз проводили в пакеті IBM Statistics SPSS 26 for Windows. Достовірність відмінностей оцінювали за критерієм Краскела-Уолліса з поправ-

кою Бонферроні. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Робота є фрагментом планової НДР кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова "Роль екзогенних та ендогенних сірковмісних сполук в механізмах ураження внутрішніх органів та цитопротекції за різних патологічних станів" (№ державної реєстрації - 0119U001142).

Результати. Обговорення

У щурів, які отримували ВКД упродовж 56 дів, спостерігалось статистично значуще підвищення маси тіла (на 34%, $p < 0,001$), збільшення IMT (на 38,5%, $p < 0,001$) та збільшення індексу Лі (на 13%, $p < 0,01$) порівняно з контрольними щурами, які отримували СД (табл. 1). Такі зміни соматометричних параметрів свідчили про досягнення стану дієт-індукованого ожиріння (ДІО) у дослідних щурів. З 57 по 70 добу досліді 4 групам щурів з ДІО вводили потенційні коректори обміну H_2S . На 70 добу у щурів з ДІО реєстрували ще більш значне підвищення маси тіла (на 42,2%, $p < 0,01$), IMT (на 52,7%, $p < 0,001$) та індексу Лі (на 16,4%, $p < 0,001$) порівняно з групою контролю. Динаміка приросту маси тіла за останні 2 тижні у щурів з ДІО вдвічі перевищувала таку у контрольних щурів ($13,7 \pm 2,34\%$ проти $6,69 \pm 0,26\%$, $p < 0,001$).

Виявилось, що введення усіх потенційних коректорів обміну H_2S на тлі ВКД сповільнювало подальший розвиток ДІО з різною інтенсивністю. Приріст маси тіла в групах "ДІО+ $ZnSO_4$ ", "ДІО+ЛК" був нижчим на 46,7% та 54,1% ($p < 0,001$), а в групах "ДІО+ $Na_2S_2O_3$ " та "ДІО+таурин" - на 20,4% та 21,2% ($p < 0,01$), відповідно, ніж у групі ДІО без корекції. Також на тлі застосування вказаних коректорів зміни IMT та індексу Лі у щурів в групі "ДІО+ЛК" були менш вираженими порівняно з такими у нелікованих тварин ($p < 0,05$).

Розвиток ДІО супроводжувався помірним підвищенням відносної маси нирок щурів (на 9,2%, $p < 0,01$) порівняно з таким показником групи контролю станом на 70 добу. Двохтижнє введення коректорів не викликало статистично значущих змін відносної маси нирок у

Таблиця 1. Соматометричні параметри щурів з дієт-індукованим ожирінням при введенні потенційних коректорів обміну H_2S ($M \pm \sigma$, $n=10$).

Групи щурів		Маса тіла, г			IMT, $г/см^2$	Індекс Лі	Відносна маса нирок, %
		56 доба	70 доба	динаміка, %			
1	Контроль	251,2 $\pm$ 25,7	268,8 $\pm$ 27,4	6,69 $\pm$ 0,26	0,55 $\pm$ 0,03	0,293 $\pm$ 0,006	0,76 $\pm$ 0,031
2	ДІО	336,4 $\pm$ 33,4*	382,1 $\pm$ 35,4*	13,7 $\pm$ 2,34**	0,84 $\pm$ 0,04**	0,341 $\pm$ 0,006**	0,83 $\pm$ 0,032*
3	ДІО+ $ZnSO_4$	344,5 $\pm$ 37,1*	369,4 $\pm$ 37,8*	7,30 $\pm$ 1,98#	0,79 $\pm$ 0,03**	0,331 $\pm$ 0,004**	0,80 $\pm$ 0,031*
4	ДІО+ $Na_2S_2O_3$	347,9 $\pm$ 35,1*	385,7 $\pm$ 37,4*	10,9 $\pm$ 1,27*#	0,81 $\pm$ 0,04**	0,334 $\pm$ 0,008**	0,81 $\pm$ 0,030*
5	ДІО+ЛК	342,6 $\pm$ 34,31*	364,4 $\pm$ 40,1*	6,28 $\pm$ 2,75#	0,76 $\pm$ 0,04**#	0,326 $\pm$ 0,008**#	0,80 $\pm$ 0,052*
6	ДІО+таурин	344,5 $\pm$ 36,1*	381,9 $\pm$ 40,2*	10,8 $\pm$ 0,70*#	0,80 $\pm$ 0,03**	0,332 $\pm$ 0,008**	0,82 $\pm$ 0,042*

Примітки: * - статистично значущі відмінності відносно групи 1 (* $p \leq 0,01$; ** $p \leq 0,001$); # - статистично значущі відмінності відносно групи 2 ($p < 0,05$).

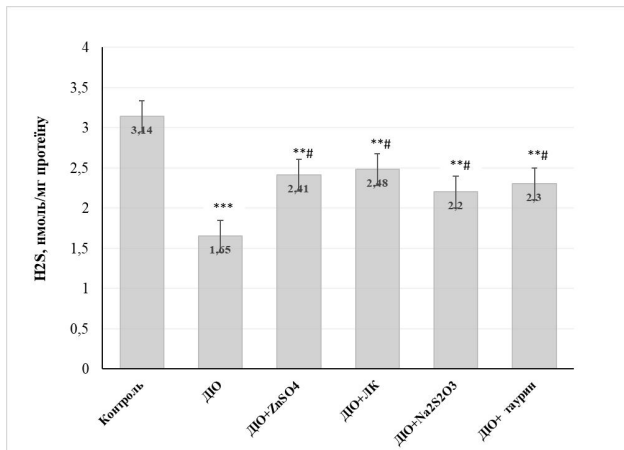


Рис. 1. Рівень H₂S в нирках щурів з дієт-індукованим ожирінням (ДІО) при введенні метаболічних коректорів (цинк сульфату, ЛК - альфа-ліпоевої кислоти, тіосульфату натрію, таурину).

Примітки: * - статистично значущі відмінності відносно групи контролю (** - $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$); # - статистично значущі відмінності відносно групи щурів з ДІО без корекції (# - $p < 0,05$).

щурів з ДІО у жодній групі.

За умов ВКД у нирках щурів формувалася дефіцит ендогенного H₂S. У групі "ДІО" рівень H₂S в нирках був статистично значуще нижчим, ніж у контрольних щурів ($1,65 \pm 0,39$ проти $3,14 \pm 0,43$ нмоль/мг протеїну, $p < 0,001$) (рис. 1). Застосування усіх коректорів сприяло підвищенню рівня H₂S у нирках щурів з ДІО, при цьому найбільший ефект спостерігався при введенні цинк сульфату та альфа-ліпоевої кислоти. Рівень H₂S у нирках щурів у групах "ДІО+ZnSO₄", "ДІО+ЛК" був вищим на 46,1% та 50,3% ($p < 0,01$), а в групах "ДІО+Na₂S₂O₃" та "ДІО+ таурин" - на 33,3% та 39,3% ($p < 0,05$), ніж у нелікованих щурів з ДІО. Між рівнем H₂S у нирках та ІМТ, індексом Лі та відносною масою нирок у щурів з ДІО встановлені статистично значущі асоціації (ρ Spearman 0,435; 0,381 та 0,431, $p < 0,01$). Цілком очевидно, що ефективна корекція рівня H₂S у нирках може бути важливим чинником нефропротекції за умов ДІО. Морфологічні дослідження стану нирок щурів з ДІО надали підтвердження цієї гіпотези.

При гістологічному дослідженні паренхіми нирок щурів з ДІО спостерігали виражену інфільтрацію її лімфоцитами та макрофагами. У пристінкових шарах нефронів і між нирковими канальцями визначались вогнища лімфоцитарних інфільтратів. Клубочки нефронів фрагментовані. У більшій частині нефронів ниркові тільця мали ознаки деструкції. Внутрішній листок капсули Боумена деформований, несучільний. Визначалися прояви вакуольної дистрофії подоцитів. Сечові простори нефронів значно розширені. В ядрах клітин нефронів характерним було крайове стояння хроматину. Визначальною рисою є атрофія стінок дистальних канальців (рис. 2, 3). Також у щурів з ДІО структурні зміни виявлялись в стінці міжчасточкових судин (рис. 4). Стінка міжчасточкової артерії була потовщена, набрякла, з порушен-

ням цілісності ендотеліального вистилення та частковим руйнуванням міжклітинних контактів і базальної мембрани. Цитоплазма гладких міоцитів середньої оболонки міжчасточкових артерій мала ознаки набряку, вакуолізації. Ядра зазначених клітин видовжені, химерної форми. В просвітах судин відмічалися явища складу і стазу еритроцитів.

Введення цинк сульфату викликало позитивні зміни структурної організації нефронів ниркової паренхіми у щурів групи "ДІО+ZnSO₄" (рис. 5). Характерним було зменшення сечових просторів, відновлення будови судинного клубочка. Зовнішня оболонка капсули суцільна, без ознак деструкції. Відмічали зменшення проявів

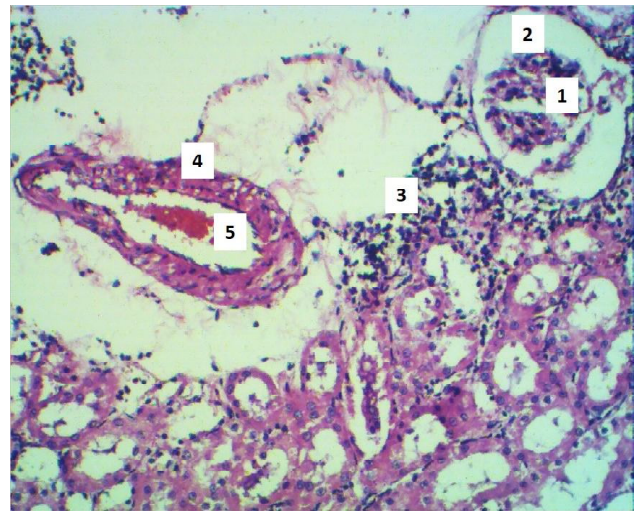


Рис. 2. Мікроскопічні зміни паренхіми нирки щура з дієт-індукованим ожирінням. Ниркове тільце з ознаками фрагментації (1), сечовий простір (2), лейкоцитарна інфільтрація (3), набряк судинної стінки (4), складжі еритроцитів (5). Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

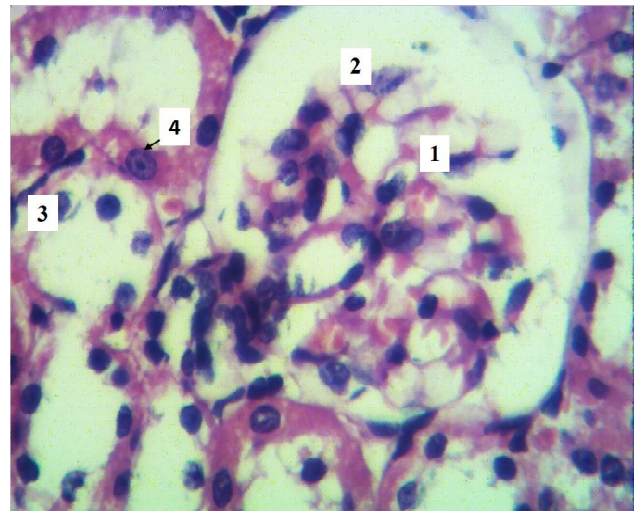


Рис. 3. Мікроскопічні зміни структури нефронів щурів з дієт-індукованим ожирінням. Деструкція ниркових тілець (1), деформація внутрішнього листка капсули клубочка (2), атрофія стінки дистальних канальців (3), крайове стояння хроматину в ядрах (4). Забарвлення гематоксиліном та еозином.

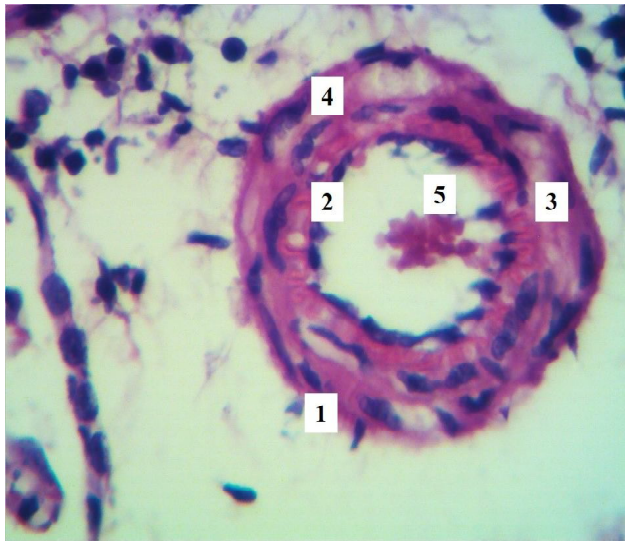


Рис. 4. Гістологічні зміни судинної стінки міжчасточкової артерії нирки щура з дієт-індукованим ожирінням. Набряк і потовщення судинної стінки (1), ендотеліоцити (2), набряк меді (3), ядра гладких міоцитів (4), слагджі еритроцитів (5). Забарвлення гематоксиліном та еозином.

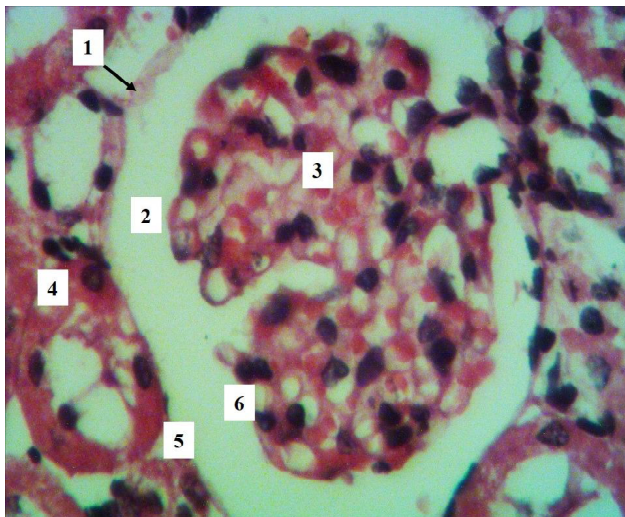


Рис. 5. Мікроскопічні зміни паренхіми нирки щура з дієт-індукованим ожирінням за умов застосування $ZnSO_4$. Ниркове тільце (1), сечовий простір (2), судинний клубочок (3), дистальний каналець нефрона (4), зовнішня стінка капсули нефрона (5), внутрішня стінка капсули нефрона (6). Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

запальних змін у вигляді поодиноких ділянок лейкоцитарної інфільтрації. Рідше зустрічались дезорганізовані ниркові тільця. Стінка проксимальних і дистальних канальців нефронів характеризувалась помірними атрофічними змінами.

Введення тіосульфату натрію викликало тенденцію до покращення структури ниркової паренхіми у щурів групи "ДІО+ $Na_2S_2O_3$ " (рис. 6). Однак, були наявні ознаки запалення, окремі нефрони мали прояви деструктивних змін, у просвітах ниркових канальців спостерігали клітинний детрит. Визначали розширення простору клу-

бочкової капсули. У стінках судин характерними були ознаки набряку та дезорганізації епітеліального шару. У просвітах артерій ниркової паренхіми зосереджені формені елементи у вигляді слагдів еритроцитів.

Введення ліпоевої кислоти призводило до покращення морфологічної структури ниркової паренхіми у щурів групи "ДІО+ЛК" (рис. 7). Будова судинного клубочка була збережена. У більшості нефронів сечовий простір не розширений, листки клубочкової капсули без суттєвих змін. Зберігались ознаки незначного запалення, що характеризувались наявністю поодиноких ділянок лейкоцитарної інфільтрації. На фоні позитивних змін гістоструктури органу виявляли розширення просвітів проксимальних і дистальних канальців нефрона з явищами набряку, деформації та атрофії їх стінок, і наявність клітинного детриту. При цьому спостерігались ділянки проліферації компонентів сполучної тканини, що є проявом відновлення структурної організації ниркової паренхіми.

Введення таурину викликало помірні позитивні зміни морфології нирок у щурів групи "ДІО+таурин" (рис. 8). Структура більшості ниркових клубочків була збережена, зовнішній і внутрішній листки капсули Боумена цілісні, простір між ними не розширений. Однак, спостерігались ділянки паренхіми органу з явищами деформації ниркових тілець. Наявне розширення просвітів проксимальних і дистальних канальців з присутністю в них циліндрів. Стінки канальців нефрона неоднорідні, з ознаками набряків, атрофії, некрозу епітеліального вистилення. Визначали зони гістіолейкоцитарної інфільтрації, зміни будови стінок судин ниркової парен-

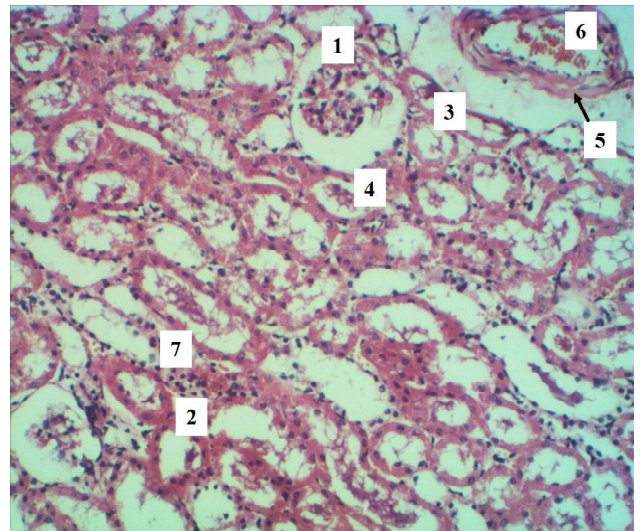


Рис. 6. Мікроскопічні зміни паренхіми нирки щура з дієт-індукованим ожирінням за умов застосування $Na_2S_2O_3$. Ниркове тільце (1), проксимальний каналець нефрона (2), дистальний каналець нефрона (3), клітинний детрит в просвітах дистальних канальців (4), набряк судинної стінки (5), слагджі еритроцитів (6), лейкоцитарна інфільтрація (7). Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

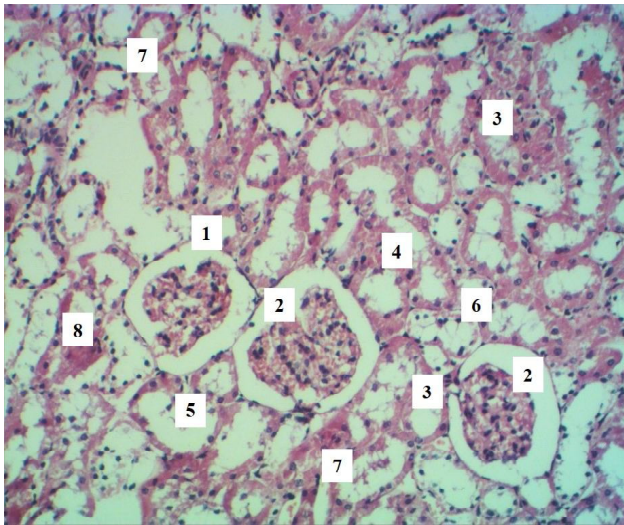


Рис. 7. Гістологічні зміни паренхіми нирки щура з дієт-індукованим ожирінням за умов застосування ліпоєвої кислоти. Ниркове тільце (1), сечовий простір (2), просвіт ниркових канальців (3), набряк (4), деформація (5) та атрофія (6) стінок ниркових канальців, клітинний детрит (7), проліферація сполучної тканини (8). Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 200.

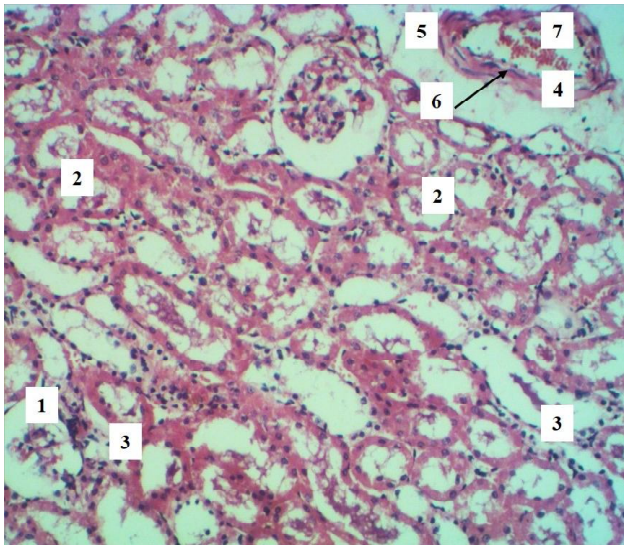


Рис. 8. Мікроскопічні зміни паренхіми нирки щура з дієт-індукованим ожирінням за умов застосування таурину. Деформація ниркового тільця (1), просвіт ниркових канальців (2), лейкоцитарна інфільтрація (3), набряк (4) та деформація (5) стінки артерії, порушення цілісності ендотеліального шару інтими артерії (6), складжі еритроцитів (7). Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 200.

хіми. Ендотеліальний шар інтими артерій несучільний за рахунок порушення міжклітинних контактів. Середня оболонка набрякла, гладенькі міоцити видовженої форми. Адвентиція деформована. В просвіті артерій чітко визначались складжі еритроцитів.

Таким чином, розвиток ожиріння, індукованого ВКД, супроводжувався зниженням концентрації H_2S у тканині нирок щурів і характерними морфологічними змінами

із ушкодженням клубочкового та канальцевого апарату, вираженою запальною реакцією паренхіми органу, пошкодженням структури судин із порушенням цілісності ендотелію, руйнуванням міжклітинних контактів. Зміни соматометричних параметрів і порушення стану нирок у щурів за умов ВКД узгоджувались з результатами інших досліджень [10]. Зокрема, утримання щурів на ВКД упродовж 96 діб викликало зниження гломерулярної фільтрації, підвищення ехогенності нирок і порушення ниркового кровотоку [10]. Усі метаболічні коректори підвищували рівень H_2S у нирках і стримували прогресування нефропатії, асоційованої з ожирінням, однак відрізнялись за спектром і вираженістю змін ниркової паренхіми. В умовах ВКД найкращий ефект щодо підвищення рівня H_2S , збереження та відновлення структурних елементів паренхіми нирок щурів справляли цинк сульфат і ліпоєва кислота. Тіосульфат натрію та таурин викликали стійку тенденцію до зменшення морфологічних ознак нефропатії ожиріння. Отримані результати узгоджуються з описаним нефропротекторним ефектом зазначених модуляторів за інших патологічних станів. Наприклад, позитивний вплив тіосульфату натрію на функцію нирок щурів був засвідчений за аденін-індукованої ниркової недостатності [12] та реноваскулярної гіпертензії [9]. Ліпоєва кислота [6] і таурин [1] забезпечували нефропротекторний ефект за експериментального цукрового діабету. Застосування ліпоєвої кислоти сприяло підвищенню клубочкової фільтрації у пацієнтів з хронічною хворобою нирок [11]. Дефіцит цинку підвищував ризик розвитку хронічної хвороби нирок [18], що очевидно спостерігається і в умовах ожиріння. Це може пояснювати нефропротекторний ефект цинк сульфату за умов ДІО. За результатами нашого дослідження, за здатністю покращувати морфологічні параметри нирок за ожиріння метаболічні коректори можна розташувати наступним чином: цинк сульфат $\geq$ ліпоєва кислота $>$ тіосульфат натрію $\geq$ таурин. Зауважимо, що механізми, через які реалізується вплив досліджуваних коректорів на обмін H_2S у нирках на тлі ВКД, потребують подальшого вивчення.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Застосування висококалорійної високожирової дієти (ВКД) упродовж 10 тижнів спричиняє формування дефіциту H_2S у нирках щурів, що достовірно асоціюється зі збільшенням ІМТ, індексу Лі та відносної маси нирок. За умов 10-тижневого застосування ВКД виникали характерні зміни морфології нирок, із ушкодженням клубочкового і канальцевого апарату, вираженою запальною реакцією паренхіми органу, пошкодженням структури судин, які свідчили про формування нефропатії, асоційованої з ожирінням.

2. Метаболічні коректори (цинк сульфат, ліпоєва кислота, тіосульфату натрію і таурин) на тлі ВКД уповільнювали приріст маси тіла, підвищували рівень H_2S у нир-

ках, викликали позитивні зміни морфології нирок у щурів з дієт-індукованим ожирінням. Найбільший нефропротекторний ефект за умов дієт-індукованого ожиріння виявляли цинк сульфат і ліпоева кислота, менш виразний - тіосульфат натрію і таурин.

Список посилань - References

- [1] Baliou, S., Adamaki, M., Ioannou, P., Pappa, A., Panayiotidis, M. I., Christodoulou, I., ... & Zoumpouris, V. (2021). Ameliorative effect of taurine against diabetes and renal-associated disorders (Review). *Medicine International*, 1, 3. doi:10.3892/mi.2021.3
- [2] Bilska-Wilkosz, A., Iciek, M., Kowalczyk-Pachel, D., Gorny, M., Sokolowska-Jezewicz, M., & Wlodek, L. (2017). Lipoic acid as a possible pharmacological source of hydrogen sulfide/sulfane sulfur. *Molecules*, 22(3), 388. doi:10.3390/molecules22030388
- [3] Chou, P. L., Chen, Y. S., Chung, S. D., Lin, S. C., & Chien, C. T. (2021). Sodium thiosulfate ameliorates renovascular hypertension-induced renal dysfunction and injury in rats. *Kidney Blood Press Res.*, 46(1), 41-52. doi: 10.1159/000510047
- [4] Comas, F., & Moreno-Navarrete, J. M. (2021). The impact of H₂S on obesity-associated metabolic disturbances. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 10(5), 633. doi: 10.3390/antiox10050633
- [5] DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H., & McCarty, M. F. (2017). Boosting endogenous production of vasoprotective hydrogen sulfide via supplementation with taurine and N-acetylcysteine: a novel way to promote cardiovascular health. *Open heart*, 4(1), e000600. doi: 10.1136/openhrt-2017-000600
- [6] Feng, B., Yan, X. F., Xue, J. L., Xu, L., & Wang, H. (2013). The protective effects of α-lipoic acid on kidneys in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats via reducing oxidative stress. *International journal of molecular sciences*, 14(4), 6746-6756. doi:10.3390/ijms14046746
- [7] Geng, B., Cai, B., Liao, F., Zheng, Y., Zeng, Q., Fan, X., ... & Xu, G. H. (2013). Increase or decrease hydrogen sulfide exert opposite lipolysis, but reduce global insulin resistance in high fatty diet induced obese mice. *PLoS One*, 8(9), e73892. doi: 10.1371/journal.pone.0073892
- [8] Halenova, T., Zlatskiy, I., Syroeshkin, A., Maximova, T., & Pleteneva, T. (2019). Deuterium-depleted water as adjuvant therapeutic agent for treatment of diet-induced obesity in rats. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(1), 23. doi:10.3390/molecules25010023
- [9] Hsu, C. N., Hou, C. Y., Chang-Chien, G. P., Lin, S., Yang, H. W., & Tain, Y. L. (2022). Sodium thiosulfate improves hypertension in rats with adenine-induced chronic kidney disease. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 11(1), 147. doi:10.3390/antiox11010147
- [10] Konopelniuk, V. V., Goloborodko, I. I., Ishchuk, T. V., Synelnyk, T. B., Ostapchenko, L. I., Spivak, M. Y., & Bubnov, R. V. (2017). Efficacy of Fenugreek-based bionanocomposite on renal dysfunction and endogenous intoxication in high-calorie diet-induced obesity rat model-comparative study. *EPMA J*, 8(4), 377-390. doi: 10.1007/s13167-017-0098-2
- [11] Marcykiewicz, B., Wisniewski, Z., Iciek, M., Bilska-Wilkosz, A., Kowalczyk-Pachel, D., Gorny, M., ... & Ksiazek, P. (2016). The effects of lipoic acid supplementation on the estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nefrol. Dial. Pol.*, 20, 235-238.
- [12] Mohan, D., Balasubramanian, E. D., Ravindran, S., & Kurian, G. A. (2017). Renal mitochondria can withstand hypoxic/ischemic injury secondary to renal failure in uremic rats pretreated with sodium thiosulfate. *Indian journal of pharmacology*, 49(4), 317-321. doi:10.4103/ijp.IJP_751_16
- [13] Ngowi, E. E., Sarfraz, M., Afzal, A., Khan, N. H., Khattak, S., Zhang, X., ... & Wu, D. D. (2020). Roles of hydrogen sulfide donors in common kidney diseases. *Front Pharmacol.*, 11, 564281. doi: 10.3389/fphar.2020.564281
- [14] Novelli, E. L., Diniz, Y. S., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M., Rodrigues, H. G., Mani, F., ... & Novelli Filho, J. L. (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim.*, 41(1), 111-119. doi: 10.1258/002367707779399518
- [15] Olson, K. R., DeLeon, E. R., Gao, Y., Hurley, K., Sadauskas, V., Batz, C., & Stoy, G. F. (2013). Thiosulfate: a readily accessible source of hydrogen sulfide in oxygen sensing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 305(6), 592-603. doi: 10.1152/ajpregu.00421.2012
- [16] Poore, W., Boyd, C. J., Singh, N. P., Wood, K., Gower, B., & Assimios, D. G. (2020). Obesity and its impact on kidney stone formation. *Reviews in urology*, 22(1), 17-23.
- [17] Praga, M., & Morales, E. (2017). The fatty kidney: obesity and renal disease. *Nephron*, 136, 273-276. doi: 10.1159/000447674
- [18] Tokuyama, A., Kanda, E., Itano, S., Kondo, M., Wada, Y., & Kashiwara, N. (2021). Effect of zinc deficiency on chronic kidney disease progression and effect modification by hypoalbuminemia. *PLoS ONE*, 16(5), e0251554. doi:10.1371/journal.pone.0251554
- [19] Wilinski, B., Wilinski, J., Somogyi, E., Piotrowska, J., & Goralska, M. (2011). Atorvastatin affects the tissue concentration of hydrogen sulfide in mouse kidneys and other organs. *Pharmacol Rep.*, 63(1), 184-188. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70414-5
- [20] Xu, T., Sheng, Z., & Yao, L. (2017). Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med.*, 11(3), 340-348. doi: 10.1007/s11684-017-0570-3
- [21] Yang, G., Ju, Y., Fu, M., Zhang, Y., Pei, Y., Racine, M., ... & Wu, L. (2018). Cystathionine gamma-lyase/hydrogen sulfide system is essential for adipogenesis and fat mass accumulation in mice. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.*, 1863, 165-176. doi: 10.1016/j.bbalip.2017.11.008
- [22] Yang, S., Cao, C., Deng, T., & Zhou, Z. (2020). Obesity-related glomerulopathy: a latent change in obesity requiring more attention. *Kidney Blood Press Res.*, 45, 510-522. doi: 10.1159/000507784
- [23] Zhang, Y., Ali, A., Jin, Z., Pei, Y., & Yang, G. (2019). Induction of cystathionine gamma-lyase expression and metallothionein-1 S-sulfhydration alleviate cadmium-induced cell death in myoblast cells. *Ecotoxicol Environ Saf.*, 179, 222-231. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.04.063

THE EFFECT OF MODULATORS OF HYDROGEN SULFIDE METABOLISM ON MORPHOLOGICAL CHANGES IN KIDNEYS OF RATS WITH HIGH-CALORIE DIET-INDUCED OBESITY

Blazhchenko V. V., Zaichko N. V.

Annotation. Obesity is one of the factors in the development of chronic kidney disease. Hydrogen sulfide (H₂S) plays an important role in regulating the functional state of the kidneys, and its endogenous production is disrupted in obesity. The search for effective and safe

correctors of H₂S metabolism in the kidneys in obesity is relevant. The aim of the study was to establish the effect of potential modulators of H₂S metabolism on biochemical and morphological changes in the kidneys of rats with high-calorie-diet-induced obesity (DIO). The experiments were performed on 60 white male laboratory rats in accordance with the principles of bioethics (Strasbourg, 1986; Kyiv, 2001). DIO was modeled using a high-calorie high-fat diet (39.5% fat per calorie). Metabolic correction was performed with H₂S metabolism modulators (zinc sulfate, sodium thiosulfate, lipoic acid, taurine). Control rats received a standard diet (10.5% fat per calorie). Somatometric parameters, H₂S level, morphological changes of kidney tissue were determined. Statistical processing was performed in the package IBM Statistics SPSS 26, differences were assessed in the Kruskal-Wallis test at a significance level of $p < 0.05$. It was found that the development of DIO was accompanied by a decrease in the concentration of H₂S in the kidneys (1.9 times, $p < 0.001$), characteristic morphological changes in renal tissue with damage of the glomerular and tubular apparatus, severe inflammatory reaction of the parenchyma, endothelial damage and vascular structure. All metabolic correctors increased the level of H₂S in the kidneys and inhibited the progression of nephropathy under the conditions of DIO. Zinc sulfate and lipoic acid were the most effective in preserving the structural elements of the renal parenchyma, while sodium thiosulfate and taurine were less effective.

Keywords: *hydrogen sulfide, obesity, high-calorie high-fat diet, renal dysfunction, nephroprotection, rats.*
