

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОБЕЦЬКА ОЛЕНА ПИЛИПІВНА

УДК: 616.1:546.221.1:616-056.52:001.5

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЛЬ МОДУЛЯТОРІВ ОБМІНУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В
МЕХАНІЗМАХ УШКОДЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ
ТА КАРДІОПРОТЕКЦІЇ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
___(підписано ЕП)___ О.П. Бобецька

Науковий керівник: Заїчко Наталія Валентинівна, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2024

АНОТАЦІЯ

Бобецька О.П. Роль модуляторів обміну гідроген сульфід у механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2024.

У дисертації розглянуто та вирішено наукове завдання, яке полягало у встановленні ролі модуляторів обміну гідроген сульфід (H_2S) в механізмах ушкодження серцево-судинної системи за експериментального ожиріння (ЕО) і обґрунтуванні нових патогенетичних підходів до метаболічної кардіопротекції.

Досліди проведені на 140 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях (із початковою масою 150-180 г) згідно біоетичних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Директив Ради Європи 2010/63/EU (2010), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001-2019), що засвідчено комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 8 від 25.10.2018, № 4 від 01 квітня 2024). Експериментальне ожиріння (ЕО) викликали шляхом 10-тижневого застосування висококалорійної дієти з енергетичною цінністю 4,33 ккал/г (15,7 % білків, 39,5 % жирів, 44,8 % вуглеводів за калоражем). Тварини контрольної групи отримували основну дієту з енергетичною цінністю 2,71 ккал/г (22,1 % білків, 10,8 % жирів, 67,1 % вуглеводів). Стан ЕО визначали за зміною соматометричних параметрів – приростом маси тіла та

індексу маси тіла (понад 20 %), індексу Лі $\geq 0,310$. Тваринам з ЕО з 8-го по 10-й тиждень вводили модулятори обміну H_2S : 1) «еталонні» – інгібітор транссульфування пропаргілгліцин (ППГ, 50 мг/кг) та донор H_2S – NaHS (3 мг/кг); 2) «потенційні»: α -ліпоєву кислоту (α -ЛК, 100 мг/кг); цинк сульфат ($ZnSO_4$, 124 мг/кг) – кофактори шляху цистеїнамінотрансферази / 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази; натрій тіосульфат ($Na_2S_2O_3$, 300 мг/кг) – альтернативний субстрат синтезу H_2S за участі сульфуртрансфераз. Контрольні тварини отримували еквіоб'ємні кількості розчинників.

На початку експерименту усі групи тварин були репрезентативними за соматометричними параметрами. Станом на 10-й тиждень у щурів, що отримували висококалорійну дієту, виявлялись ознаки ЕО: збільшення маси тіла та ІМТ (на 32,5 та 43,0 %, $p < 0,001$), індексу Лі (до $0,337 \pm 0,002$ ум. од., $p < 0,05$), маси внутрішнього жиру та індексу ожиріння (на 94,9 та 47,6 %, $p < 0,001$) порівняно з контролем. ППГ посилював ознаки ЕО із більш виразним зростанням маси тіла, ІМТ, маси вісцерального жиру та індексу ожиріння (на 41,2; 48,5; 136 та 66,7 %, $p < 0,001$ відносно контролю). NaHS, α -ЛК, $ZnSO_4$, викликали стійку тенденцію до зменшення ознак вісцерального ожиріння.

У серцево-судинній системі щурів з ЕО знижувався рівень H_2S , зменшувалась активність десульфурування L-цистеїну за участі цистатіонін- γ -ліази, цистеїнамінотрансферази / 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази та мітохондріальних ензимів сульфідного обміну – тіосульфатсульфуртрансферази, тіоредоксинредуктази, сульфітоксидази (на 39-41%, $p < 0,001$); пригнічувалась експресія гена *CSE* (на 53,2 та 47,5 %, $p < 0,001$) в міокарді та аорті. Асоційовані з ЕО порушення обміну H_2S посилювались при введенні ППГ (на 40-50 %, $p < 0,05$) і зменшувались при введенні NaHS (на 25-46 %, $p < 0,05$). Уперше було показано, що α -ЛК та $ZnSO_4$ за коригувальним впливом на обмін H_2S в серцево-судинній системі не поступались NaHS. Вказані кофактори зменшували дефіцит H_2S (на 40-58 %, $p < 0,01$), збільшували активність різних ланок сульфідного обміну (на 23-40 %, $p < 0,05$), підвищували експресію гена *CSE* (на 45-68 %, $p < 0,05$) в міокарді та

аорті щурів з ЕО. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ також підвищував рівень H_2S в міокарді та аорті (на 32,4 та 19,3 %, $p < 0,05$), збільшував активність тіосульфат-залежного синтезу H_2S (на 79,8 %, $p < 0,05$), але на інші ланки впливав менш суттєво.

За ЕО формувались кардіометаболічні розлади: гіпервісфатинемія, гіпоадипонектинемія зі збільшенням Вісфатин / Адипонектин (В/А) індексу (3,66 [2,55; 3,84] проти 0,50 [0,47; 0,63] ум. од. в контролі, $p < 0,001$); проатерогенна дисліпідемія (зі збільшенням рівнів триацилгліцеролів і ЛПНЩ, зниженням рівня ЛПВЩ); гіперцистеїнемія зі зниженням індексу H_2S / цистеїн (0,33 [0,22; 0,44] проти 0,71 [0,51; 0,86] ум. од. в контролі, $p < 0,001$). ППГ посилював зміни рівнів адипокінів та ліпідного спектру, суттєво знижував рівні H_2S та цистеїну в сироватці крові (на 37,4 та 38,7%, $p < 0,05$) у щурів з ЕО. Уперше було показано, що NaHS , α -ЛК та ZnSO_4 зменшували ознаки дисадипокінемії (зі зниженням рівня вісфатину, підвищенням рівня адипонектину, зниженням індексу В/А), дисліпідемії (з підвищенням рівня ЛПВЩ, зниженням рівня ЛПНЩ та триацилгліцеролів), коригували рівні цистеїну та H_2S з підвищенням індексу H_2S / цистеїн (на 64,7; 79,4; 73,5 %, $p < 0,05$ відносно групи ЕО), однак за цих умов $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ не спричиняв значущого ефекту. За ЕО в серцево-судинній системі щурів підвищувались рівні медіаторів запалення, фіброгенезу, ендотеліальної дисфункції – вісфатину і ФНПа в міокарді та ендотеліну-1 в сироватці крові (на 104; 177; 107 %, $p < 0,001$). ППГ посилював вищевказані порушення, а NaHS справляв протилежний ефект. α -ЛК, ZnSO_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ забезпечували зниження рівнів вісфатину (на 37,2; 32,2; 14,8 %, $p < 0,05$), ФНПа (на 47,5; 48,1; 22,0 %, $p < 0,05$) та ендотеліну-1 (на 43,2; 37,2 та 24,5 %, $p < 0,05$) у щурів з ЕО.

Встановлена наявність статистично значущих кореляційних зв'язків між показниками обміну H_2S , соматометричними параметрами, кардіометаболічними чинниками, медіаторами запалення і фіброгенезу. Зокрема, сильні обернені асоціації виявлені між рівнем H_2S в міокарді та аорті та масою жиру, індексом ожиріння, рівнем вісфатину, ФНПа, ендотеліну-1 ($r = |0,58-0,79|$, $p < 0,001$). Між рівнями адипокінів та показниками

сульфідного обміну в сироватці крові також виявлені тісні зв'язки: рівень адипонектину прямо, а вісфатину – обернено, корелювали з рівнем H_2S та індексом H_2S / цистеїн ($r = |0,64-0,68|$, $p < 0,001$). Між маркером дисадипокінемії (індексом В/А) та рівнями H_2S , цистеїну, індексом H_2S / цистеїн виявлені тісні асоціації ($r = |0,60-0,70|$, $p < 0,001$). За ЕО виявлені характерні мікроскопічні ознаки ушкодження тканин міокарда (зі змінами скоротливих та провідних кардіоміоцитів, явищами фіброзу, набряку) та порушення стану кровоносних судин (нерівність просвіту, розпушення епітеліального шару, вогнища десквамації та набряк ендотеліоцитів). ППГ посилював ознаки кардіоміопатії ожиріння, натомість NaHS, α -ЛК, $ZnSO_4$ і, менш суттєво $Na_2S_2O_3$, стримували їх розвиток за ЕО. На підставі біохімічних та морфологічних досліджень модулятори обміну H_2S за виразністю кардіопротекторного ефекту при ожирінні можна розташувати у наступному порядку: α -ЛК \geq $ZnSO_4$ $>$ NaHS $>$ $Na_2S_2O_3$.

Таким чином, модуляція різних ланок обміну H_2S є перспективною стратегією метаболічної кардіопротекції. Здатність коригувати рівень H_2S , показники сульфідного обміну, рівні адипокінів в серці та судинах за ЕО інтегрована в механізми дії кофакторів мітохондріальних ензимів (α -ЛК, $ZnSO_4$, і менш суттєво $Na_2S_2O_3$). Додатковими маркерами кардіометаболічних порушень та оцінки ефективності метаболічних коректорів можуть слугувати індекс дисадипокінемії (В/А) та індекс H_2S / цистеїн. Вищевказане підтверджує практичне значення результатів цього дослідження.

Ключові слова: гідроген сульфід, ожиріння, метаболізм, серце, судини, серцево-судинна система, кардіопротекція, адипокіни, вісфатин, дисліпідемія, медіатори запалення та фіброгенезу, модулятори, щурі.

ANNOTATION

Bobetska Olena. The role of hydrogen sulfide metabolism modulators in the mechanisms of cardiovascular system damage and cardioprotection in experimental obesity. Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in 22 «Health Care» in speciality 222 «Medicine». – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2024.

Considered and solved in the dissertation scientific task consisted in establishing the role of hydrogen sulfide (H₂S) metabolism modulators in the mechanisms of cardiovascular system damage in experimental obesity (EO) and substantiating new pathogenetic approaches to metabolic cardioprotection.

The experiments were carried on 140 white non-linear mature male rats (with an initial weight of 150-180 g) in accordance with bioethical principles of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes» (Strasbourg, 1986), Council of Europe Directive 2010/63/EU (2010), the Law of Ukraine «On the Protection of Animals from Cruelty» (No. 3447-IV dated 21.02.2006, Section 26), «General Ethical Principles of Animal Experiments» (Kyiv, 2001-2019), certified by the Bioethics Committee of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (protocol No. 8 dated October 25, 2018, No. 4 dated April 1, 2024). Experimental obesity (EO) was induced by a high-calorie diet with an energy value of 4,33 kcal/g (15,7 % protein, 39,5 % fat, 44,8 % carbohydrate by calorie) for 10 weeks. Animals of the control group were fed by a standard diet with an energy value of 2,71 kcal/g (22,1 % proteins, 10,8 % fats, 67,1 % carbohydrates). EO was determined by the analysis of somatometric parameters – the increase in body weight and body mass index (over 20 %), the Lee index $\geq 0,310$. During the 8th – 10th week period animals with EO were administered H₂S metabolism modulators: 1) "reference" – transsulfuration inhibitor propargylglycine (PPG, 50 mg/kg) and H₂S donor – NaHS (3 mg/kg); 2)

"possible": α -lipoic acid (α -LA, 100 mg/kg); zinc sulfate (ZnSO_4 , 124 mg/kg) – cofactors of the cysteine aminotransferase / 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase pathway; sodium thiosulfate ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 300 mg/kg) – an alternative substrate for H_2S synthesis by sulfur transferases. Control animals received similar volume of solvents.

At the start of the experiment all groups of animals were representative by somatometric parameters. As of the 10th week, rats fed by a high-calorie diet demonstrated signs of EO: an increase in body weight and BMI (by 32,5 and 43,0 %, $p < 0,001$), the Lee index (up to $0,337 \pm 0.002$ units, $p < 0,05$), internal fat mass and obesity index (by 94,9 and 47,6 %, $p < 0,001$) compared to the control group. PPG enhanced signs of EO with a more pronounced increase in body weight, BMI, visceral fat mass and obesity index (by 41,2; 48,5; 136 and 66,7 %, $p < 0,001$ compared to control). NaHS, α -LA, ZnSO_4 caused a strong tendency to decrease the signs of visceral obesity.

In the cardiovascular system of rats with EO the level of H_2S was decreased, the activity of L-cysteine desulfurization by cystathionine- γ -lyase, cysteine aminotransferase / 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and mitochondrial enzymes of sulfide metabolism – thiosulfate sulfurtransferase, thioredoxin reductase, sulfite oxidase were reduced (by 39-41 %, $p < 0,001$); the *CSE* gene expression was downregulated (by 53,2 and 47,5 %, $p < 0,001$) in the myocardium and aorta. EO-associated violations of H_2S metabolism increased with application of PPG (by 40-50 %, $p < 0,05$) and decreased with application of NaHS (by 25-46 %, $p < 0,05$). It was shown for the first time that α -LA and ZnSO_4 were not inferior to NaHS in their corrective effect on H_2S metabolism in the cardiovascular system. These cofactors reduced H_2S deficiency (by 40-58 %, $p < 0,01$), increased the activity of various pathways of sulfide metabolism (by 23-40 %, $p < 0,05$), upregulated expression of the *CSE* gene (by 45-68 %, $p < 0,05$) in the myocardium and aorta of rats with EO. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ also increased the level of H_2S in the myocardium and aorta (by 32,4 and 19,3 %, $p < 0,05$), increased the activity of thiosulfate-dependent

synthesis of H₂S (by 79,8 %, $p < 0,05$), but the other pathways were less significantly affected.

Cardiometabolic disorders were formed in EO: hypervisfatinemia, hypoadiponectinemia with an increase of the Visfatin / Adiponectin (V/A) index (3,66 [2,55; 3,84] vs. 0,50 [0,47; 0,63] units in the control, $p < 0,001$); proatherogenic dyslipidemia (with an increase of triacylglycerol and LDL levels, a decrease of HDL level); hypercysteinemia with a decrease of the H₂S / cysteine index (0,33 [0,22; 0,44] vs. 0,71 [0,51; 0,86] units in the control, $p < 0,001$). PPG enhanced changes in the levels of adipokines and lipid spectrum, significantly reduced serum levels of H₂S and cysteine (by 37,4 and 38,7 %, $p < 0,05$) in rats with EO. It was demonstrated for the first time that NaHS, α -LA and ZnSO₄ diminished dysadipokinemia (decrease of visfatin level, increase of adiponectin level, and decrease of V/A index), dyslipidemia (increase of HDL level, decrease of LDL and triacylglycerols levels), corrected the levels of cysteine and H₂S with increasing of the H₂S / cysteine index (by 6,47; 79,4; 73,5 %, $p < 0,05$ compared to EO group). However, under these conditions, Na₂S₂O₃ did not cause any significant effects. The levels of mediators of inflammation, fibrogenesis, and endothelial dysfunction– visfatin and TNF α in the myocardium and endothelin-1 in the blood serum were increased in the cardiovascular system of rats with EO (by 104; 177; 107 %, $p < 0,001$). PPG exacerbated the metabolic disorders, while NaHS had an opposite effect. α -LA, ZnSO₄, Na₂S₂O₃ provided a decrease in the levels of visfatin (by 37,2; 32,2; 14,8 %, $p < 0,05$), TNF α (by 47,5; 48,1; 22,0 %, $p < 0,05$) and endothelin-1 (by 43,2; 37,2 and 24,5 %, $p < 0,05$) in rats with EO.

Statistically significant correlations between indexes of H₂S metabolism, somatometric parameters, cardiometabolic factors, mediators of inflammation and fibrogenesis were established. In particular, strong inverse associations were found between the level of H₂S in the myocardium and aorta and fat mass, obesity index, level of visfatin, TNF α , endothelin-1 ($r = |0,58-0,79|$, $p < 0,001$). Strong correlations between the levels of adipokines and sulfide metabolism indicators in blood serum were also revealed: adiponectin level was directly and visfatin inversely

correlated with H₂S serum level and the H₂S / cysteine index ($r = |0,64-0,68|$, $p < 0,001$). Strong correlations between the dysadipokinemia marker (V/A index) and the levels of H₂S, cysteine, H₂S / cysteine index were established ($r = |0,60-0,70|$, $p < 0,001$). Characteristic microscopic signs of myocardial tissue damage (with changes in contractile and conducting cardiomyocytes, fibrosis, edema) and blood vessel disorders (unevenness of the lumen, loosening of the epithelial layer, foci of desquamation and swelling of endotheliocytes) were found in EO. PPG increased the obesity cardiomyopathy signs, while NaHS, α -LA, ZnSO₄ and, to a lesser extent, Na₂S₂O₃, restrained their development in EO. Based on biochemical and morphological studies, the modulators of H₂S metabolism can be arranged in the following order according to the expressiveness of the cardioprotective effect in obesity: α -LA \geq ZnSO₄ > NaHS > Na₂S₂O₃.

Thus, modulation of different pathways of H₂S metabolism is a promising strategy for the metabolic cardioprotection. The ability to adjust the level of H₂S, factors of sulfide metabolism, levels of adipokines in the heart and blood vessels in EO is integrated into the mechanisms of cofactors of mitochondrial enzymes action (α -LA, ZnSO₄, and less significantly Na₂S₂O₃). Dysadipokinemia index (V/A) and H₂S / cysteine index can serve as additional markers of cardiometabolic disorders and evaluation of metabolic correctors effectiveness. The above mentioned data confirm practical significance of the results of this study.

Key words: hydrogen sulfide, obesity, metabolism, heart, vessels, cardiovascular system, mediators of inflammation and fibrogenesis, adipokines, visfatin, dyslipidemia, cardioprotection, modulators, rats.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Bobetska O. P., & Zaichko N. V. (2023). The effect of lipoic acid, zinc sulfate and sodium thiosulfate on H₂S metabolism in cardiovascular system of rats in experimental obesity. *Bulletin of problems in biology and medicine*, 4(171), 134–145. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-134-145>
2. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну H₂S на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння. *Медична та клінічна хімія*, 4(98), 5–13. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14362>
3. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на експресію гена CSE, рівні прозапальних та профїброгенних медіаторів, морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*, 4(98), 13–20. <https://doi.org/10.25040/ecpb2023.04>

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Заїчко, Н. В. & Бобецька, О. П. (2024). Сучасні уявлення про вісфатин як метаболічний чинник кардіоваскулярної дисфункції (огляд літератури). *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 1(28), 151-155. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-26](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-26)
5. Заїчко, Н. В., Блажченко, В. В., Бобецька, О. П., Штатко, О. І., & Остреньук, Р. С. (2020). *Спосіб корекції обміну гідрогену сульфїду за аліментарного ожиріння в експерименті* (Патент України № 143133). Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=269726>
6. Заїчко, Н. В., Блажченко, В. В., Бобецька, О. П., & Штатко, О. І. (2020). *Спосіб корекції обміну гідрогену сульфїду за аліментарного ожиріння в експерименті* (Патент України № 143134). Міністерство розвитку економіки,

торгівлі та сільського господарства України.

<https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=269727>

7. Бобецька, О.П., Остренюк, Р.С., Заїчко, Н.В., Самборська, І.А. & Блажченко, В.В. (2023). Методика моделювання кардіоміопатії за експериментального ожиріння (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №122462 від 28 грудня 2023 р.). Міністерство економіки України. Національний орган інтелектуальної власності. Державна організація «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій»

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Бобецька, О.П., & Заїчко, Н. В. (2019). Вплив довготривалої висококалорійної дієти на рівень вісфатину в сироватці крові щурів. У В. М. Мороз, О. В. Власенко, & Н. І. Волошук (Ред.), *Перший крок в науку – 2019: матеріали XVI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Вінниця, 18-19 квітня, 2019* (с. 427-428). ВНМУ. <https://dspace.vnmu.edu.ua/handle/123456789/4436>

9. Zaichko, N. V., Blazhchenko, V. V., Bobetska, O. P., & Filchukov, D.O. (2019). Effects of zinc sulfate, sodium thiosulfate and alpha ketoglutarate on hydrogen sulfide production in the kidney of obese rats. *Матеріали XII Українського біохімічного конгресу, м. Тернопіль, 30 вересня – 4 жовтня 2019* (с. 186). *Медична та клінічна хімія, 21* (3, додаток). ТДМУ «Укрмедкнига». <http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/ubs-society-newsua/5590-11-10-2019-30-04-2019>

10. Zaichko, N. V., Palamarchuk, I. V., Blazhchenko, V. V., Ostrenyuk, R. S., & Bobetska O. P. (2019). Age related changes in hydrogen sulfide metabolism in rats organs: connection with mediators of angiogenesis. *Матеріали XII Українського біохімічного конгресу, м. Тернопіль, 30 вересня – 4 жовтня 2019* (с. 187–188). *Медична та клінічна хімія, 21* (3, додаток). ТДМУ «Укрмедкнига». <http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/ubs-society-newsua/5590-11-10-2019-30-04-2019>

11. Bobetska, O. P., Zaichko, N.V., & Shtatko, O.I. (2019). The influence of hydrogen sulfide metabolism modulators on visfatin production in rats with experimental obesity. *Матеріали XII Українського біохімічного конгресу, м. Тернопіль, 30 вересня - 4 жовтня 2019 (с. 186-187). Медична та клінічна хімія, 21 (3, додаток). ТДМУ «Укрмедкнига».*
<http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/ubs-society-newsua/5590-11-10-2019-30-04-2019>

12. Блажченко, В. В., Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2019). Вплив тіосульфату натрію на рівень гідроген сульфїду та показники тіол-дисульфїдного обміну в нирках та міокарді щурів за експериментального ожиріння. У М. М. Рожко, & Л. М. Шафран (Гол.), *Бабенківські читання: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 жовтня, 2019 (с. 26) ІФНМУ.*
https://www.ifnmu.edu.ua/images/diyalnist_universitetu/konferencii/2019/%D0%91%D0%B0%D0%B1%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D1%96%D0%B2%D1%81%D1%8C%D0%BA%D1%96%20%D1%87%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8F%202019.pdf

13. Заїчко, Н. В., Бобецька, О. П., & Блажченко, В. В. (2019). Вплив ліпоевої кислоти на продукцію гідроген сульфїду в міокарді та нирках щурів з експериментальним ожирінням. В. М. Мороз & О. О. Яковлева (Ред.), *Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини: матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції за участі міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології, м. Вінниця 7-8 листопада, 2019 (с. 77-78). Нілан-ЛТД*

14. Заїчко, Н. В., Блажченко, В. В. & Бобецька, О. П. (2020). Вплив таурину на на продукцію гідроген сульфїду в міокарді та нирках щурів з експериментальним ожирінням. У А. А. Котвіцька, В. А. Капустник, Г. Б. Кравченко, О. А. Наконечна, & Т. О. Брюханова (Ред.), *Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії: матеріали науково-практичної*

конференції з міжнародною участю, м. Харків, 2 жовтня 2020 (с. 11). НФаУ.
<https://biochem.nuph.edu.ua/naukovo-praktichna-konferencija-z-mizhn/>

15. Блажченко, В. В., Бобецька, О.П., & Заїчко, Н. В. (2020). Вплив таурину на рівень гідроген сульфїду та маркери оксидативного стресу в міокарді та нирках щурів з експериментальним ожирінням. У В. М. Мороз, О. В. Власенко, & Н. І. Волощук (Ред.), Перший крок в науку – 2020: матеріали XVII міжнародної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Вінниця, 8-10 квітня 2020, (с.482-483). ВНМУ.
<https://dspace.vnmu.edu.ua/handle/123456789/5537>

16. Заїчко, Н. В., Бобецька, О. П., Остренюк, Р. С. & Блажченко, В. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на продукцію медіаторів ліпогенезу в серцево-судинній системі щурів за дієт-індукованого ожиріння. *Львівські хімічні читання-2023: збірник наукових праць XIX наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства ім. Шевченка, м. Львів, 29-30 травня 2023* (с.19). ЛНУ.

17. Бобецька, О. П., Заїчко, Н. В. & Блажченко, В. В. (2023). Вплив цинк сульфату, тіосульфату натрію та таурину на експресію цистатіонін-гамма-ліази в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння. У М. М. Рожко, & Л. М. Шафран (Гол.), *Бабенківські читання: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 26-27 жовтня, 2023* (с. 18) ІФНМУ.
<https://www.ifnmu.edu.ua/images/icagenda/files/Babenko.pdf>

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1 БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ ТА СУДИН ЗА ОЖИРІННЯ, ПЕРСПЕКТИВИ КОРЕКЦІЇ МОДУЛЯТОРАМИ ОБМІНУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ (огляд літератури).....	24
1.1 Епідеміологічні аспекти ожиріння та кардіометаболічної мультиморбідності.....	24
1.2 Біохімічні механізми ушкодження серцево-судинної системи за ожиріння: роль адипокінів.....	26
1.3 Гідроген сульфід: метаболізм, молекулярні ефекти, концепція участі у міжклітинній комунікації в серці та судинах.....	34
1.4 Роль модуляторів обміну гідроген сульфід у кардіопротекції.....	42
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ, МОДЕЛІ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ....	48
2.1 Характеристика експериментальних тварин та моделей.....	48
2.2 Методи оцінки соматометричних параметрів.....	51
2.3 Методи одержання біологічного матеріалу.....	52
2.4 Біохімічні методи дослідження.....	53
2.5 Метод дослідження рівня експресії гена <i>CSE</i>	56
2.6 Морфологічні методи дослідження.....	57
2.7 Методи статистичної обробки цифрового матеріалу..	58

РОЗДІЛ 3	СТАН СИСТЕМИ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ ТА ДІЇ МОДУЛЯТОРІВ СУЛЬФІДНОГО ОБМІНУ.....	59
3.1	Характеристика соматометричних параметрів тварин за моделювання експериментального ожиріння та дії модуляторів сульфідного обміну.....	59
3.2	Зміни активності системи H_2S / цистатіонін- γ -ліаза в міокарді та грудній аорті щурів за умов експериментального ожиріння та дії модуляторів сульфідного обміну.....	64
3.3	Зміни активності мітохондріальних шляхів обміну H_2S в міокарді щурів за експериментального ожиріння та дії модуляторів сульфідного обміну.....	69
3.4	Показники експресії гена <i>CSE</i> в міокарді та аорті щурів за експериментального ожиріння та дії модуляторів сульфідного обміну.....	75
РОЗДІЛ 4	ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ОБМІНУ H_2S НА КАРДІОМЕТАБОЛІЧНІ ЧИННИКИ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ.....	79
4.1	Вплив модуляторів обміну H_2S на рівні вісфатину, адипонектину в сироватці крові щурів за експериментального ожиріння.....	79
4.2	Вплив модуляторів обміну H_2S на ліпідний спектр крові щурів за експериментального ожиріння.....	86
4.3	Вплив модуляторів обміну H_2S на рівні цистеїну та гідроген сульфїду в сироватці крові щурів за експериментального ожиріння.....	93

4.4 Зв'язок між показниками сульфідного обміну в сироватці крові та кардіометаболічними чинниками у щурів за експериментального ожиріння.....	99
РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ОБМІНУ H_2S НА РІВНІ ПРОФІБРОГЕННИХ, ПРОЗАПАЛЬНИХ МЕДІАТОРІВ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В СЕРЦІ ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ.....	106
5.1 Вплив модуляторів обміну H_2S на рівні вісфатину, фактору некрозу пухлин альфа в міокарді та ендотеліну-1 в сироватці крові щурів за експериментального ожиріння.....	107
5.2 Вплив модуляторів обміну H_2S на морфологічні зміни в серці щурів за експериментального ожиріння.....	113
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	130
ВИСНОВКИ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	149
ДОДАТОК А.....	202
ДОДАТОК Б.....	214

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВКД	- висококалорійна дієта
в/оч	- внутрішньоочеревинно
в/шл	- внутрішньошлунково
ВНМУ	- Вінницький національний медичний університет
ДІ	- довірчий інтервал
ЕО	- експериментальне ожиріння
Індекс В/А	- індекс дисадипокінемії (вісфатин / адипонектин)
ІМТ	- індекс маси тіла
ІО	- індекс ожиріння
ЗХС; ХС	- загальний холестерол; холестерол
α -ЛК	- альфа-ліпоєва кислота
ЛПВЩ	- ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	- ліпопротеїни низької щільності
З-МСТ	- З-меркаптопіруватсульфуртрансфераза
ПАЛФ	- піридоксальфосфат
ППГ	- пропаргілгліцин
ТГ	- триацилгліцероли
ТСТ	- тіосульфат(тіол)сульфуртрансфераза
ЦГЛ	- цистатіонін- γ -ліаза
ЦАТ	- цистеїнамінотрансфераза
ФНПа	- фактор некрозу пухлини альфа
IQR	- інтерквартильний розмах
<i>CSE</i>	- ген цистатіонін- γ -ліази
H ₂ S	- водень сульфід
NaHS	- натрій гідрогенсульфід
Na ₂ S ₂ O ₃	- натрій тіосульфат
ZnSO ₄	- цинк сульфат

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Ожиріння є одним із поширених патологічних станів, що суттєво погіршує якість життя, підвищує захворюваність та летальність [39; 99]. Сьогодні понад 650 млн дорослих та 340 млн дітей та підлітків страждають на ожиріння [275]. В Україні за даними дослідження STEPS-2019 надмірну вагу має 59,1 %, а ожиріння – 24,8 % населення [14]. Ожиріння є чинником розвитку мультиморбідних станів, серед яких чільне місце посідають хвороби серцево-судинної системи – артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, метаболічна кардіоміопатія, серцева недостатність [112; 162]. За ожиріння підвищується активність симпатичної нервової системи, зростає тонус кровоносних судин, підвищується активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), пригнічується продукція вазодилітаторів (простацикліну, NO), виникає ендотеліальна дисфункція, активуються процеси ремоделювання та гіпертрофії міокарду, прогресує дисліпідемія та атеросклероз [210].

Важливу роль в регуляції гомеостазу серцево-судинної системи відіграє поліфункціональний медіатор гідроген сульфід (H_2S) [167]. Молекулярні ефекти H_2S реалізуються через активацію АТФ-чутливих K^+ -каналів гладеньких міоцитів, інгібування Ca^{2+} -каналів L-типу кардіоміоцитів, регуляцію активності ендотеліальної NO-синтази, протеїнкіназ, медіаторів запалення, фіброзу та апоптозу [167; 268]. Порушення синтезу ендогенного H_2S інтегровані в патогенез атеросклерозу, фіброзу міокарду та ішемічної хвороби серця [49; 156; 167; 326].

Роль модуляції обміну H_2S в механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за ожиріння потребує окремого вивчення. Так, донор H_2S – натрій гідрогенсульфід ($NaHS$) має доведені кардіопротекторні властивості [354], проте здатний стимулювати проліферацію адипоцитів *in vitro* [299]. У жировій тканині експресується H_2S -синтезуючий ензим – цистатіонін- γ -ліаза [333], а також продукується широкий спектр гормональних

регуляторів (адипокінів) – прозапальних, проатерогенних, ліпогенних (лептин, ФНП α); протизапальних, антиатерогенних (адипонектин, ірисин); адипокінів з контроверсійним впливом на серце і судини (вісфатин, оментин) [110; 112; 200]. Окремі адипокіни (вісфатин, адипонектин) експресуються в тканинах серця та судин [66; 305], але їх зв'язок з системою H₂S не з'ясовано. Таким чином, зміни різних ланок обміну H₂S та пов'язаних з ним процесів в серцево-судинній системі, як і напрямки їх корекції за умов ожиріння, потребують подальшого вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у рамках планової науково-дослідної роботи 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» (№ ДР 0119U001142). Автор є співвиконавцем вказаної теми.

Мета дослідження

З'ясувати роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в механізмах ушкодження серцево-судинної системи за експериментального ожиріння і на цій основі обґрунтувати нові патогенетичні підходи до метаболічної кардіопротекції.

Завдання дослідження

1. Дослідити вплив модуляторів обміну H₂S (класичних - пропаргілгліцину, натрій гїдрогенсульфїду; потенційних – ліпоєвої кислоти, цинк сульфату, натрій тіосульфату) на рівень гїдроген сульфїду, активність ензимів сульфїдного обміну (цистатіонін- γ -ліази, цистеїнамінотрансферази / 3-меркаптопіруватсульфурттрансферази, тіосульфатсульфурттрансферази, тіоредоксинредуктази, сульфїтооксидази), експресію гена *CSE* в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння.
2. Оцінити рівні адипокінів (вісфатину, адипонектину), цистеїну, ліпїдів в сироватці крові щурів за експериментального ожиріння та визначити вплив модуляторів обміну H₂S на виявлені кардіометаболічні чинники.

3. Дослідити вплив модуляторів обміну H_2S на рівні профіброгенних, прозапальних медіаторів (вісфатину, фактору некрозу пухлини альфа, ендотеліну-1) в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння.
4. Оцінити можливі асоціації між показниками сульфідного обміну та соматометричними параметрами, кардіометаболічними чинниками, медіаторами запалення та фіброгенезу в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння.
5. Провести порівняльну оцінку впливу пропаргілгліцину, натрій гідрогенсульфіду, ліпоєвої кислоти, цинк сульфату, натрій тіосульфату на морфологічні зміни міокарда щурів за експериментального ожиріння; на основі біохімічних та морфологічних досліджень обґрунтувати роль модуляторів обміну H_2S в метаболічній кардіопротекції.

Об'єкт дослідження: біохімічні механізми ураження серцево-судинної системи і кардіопротекція за експериментального ожиріння.

Предмет дослідження: біохімічні та морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів з експериментальним ожирінням за дії модуляторів обміну H_2S , зв'язок показників обміну H_2S з кардіометаболічними чинниками, медіаторами запалення та фіброгенезу, соматометричними маркерами.

Методи дослідження: біохімічні (рівень H_2S , активність ензимів обміну H_2S), імуноферментні (рівні вісфатину, адипонектину, ФНПа, ендотеліну-1), молекулярно-генетичні (рівень експресії гена *CSE*), соматометричні (маса тіла, ІМТ, індекс Лі, маса жиру, індекс ожиріння), морфологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Поглиблені наукові уявлення про роль модуляторів різних ланок обміну H_2S в механізмах ушкодження серцево-судинної системи, встановлено зв'язок між системою H_2S та кардіометаболічними чинниками, з'ясовано H_2S -модулюючий потенціал та нові механізми кардіопротекторної дії кофакторів сульфідного обміну за експериментального ожиріння (ЕО), індукованого висококалорійною високожировою дієтою.

Засвідчено, що ЕО характеризується порушеннями сульфідного обміну в серцево-судинній системі: формується дефіцит H_2S в міокарді та аорті, знижується активність цитозольних та мітохондріальних ензимів обміну H_2S , пригнічується експресія гена *CSE*. Уперше засвідчено, що при ЕО α -ліпоева кислота, цинк сульфат, натрій тіосульфат за здатністю коригувати рівень H_2S в міокарді та аорті не поступаються $NaHS$ (класичному донору H_2S), а за впливом на мітохондріальні ензими сульфідного обміну перевершують його. α -Ліпоева кислота і цинк сульфат ефективно зменшують депримуєчий вплив ЕО на процеси десульфурування L-цистеїну, підвищують експресію гена *CSE* в міокарді та аорті, у той час як натрій тіосульфат збільшує активність тіосульфат-залежного утворення H_2S .

Показано, що ЕО асоціюється з розвитком кардіометаболічних порушень: гіпервісфатинемією, гіпоадипонектинемією зі значущим посиленням адипокінового дисбалансу (за індексом В/А); атерогенною дисліпідемією; гіперцистеїнемією з помірним зменшенням сироваткового рівня H_2S та зниженням відношення H_2S / цистеїн. Уперше, за результатами порівняльної оцінки впливу модуляторів обміну H_2S на кардіометаболічні чинники за ЕО, встановлено, що $NaHS$, α -ліпоева кислота і цинк сульфат зменшують дисадипокінемію (із зниженням рівня вісфатину, підвищенням рівня адипонектину, нормалізацією співвідношення між цими адипокінами – індексу В/А); зменшують гіперцистеїнемію і коригують відношення H_2S /цистеїн в сироватці крові. Інгібітор цистатіонін- γ -ліази пропаргілглїцин посилює виразність дисадипокінемії, дисліпідемії, викликає гіпоцистеїнемію, суттєво знижує сироватковий рівень H_2S та відношення H_2S /цистеїн.

Уперше показано, що за ЕО зниження рівня ендogenous H_2S і пригнічення експресії гена *CSE* в серцево-судинній системі тісно асоціюються з підвищенням рівнів вісфатину і ФНП α (в міокарді), ендотеліну-1 (в сироватці крові). Цей несприятливий метаболічний патерн коригують кофактори мітохондріальних шляхів обміну H_2S та $NaHS$.

Практичне значення одержаних результатів

За результатами біохімічних та морфологічних досліджень встановлено, що модуляція різних ланок обміну H_2S є ефективною стратегією метаболічної кардіопротекції за ожиріння. Показано, що здатність коригувати рівень H_2S , показники сульфідного обміну, рівні адипокінів в серцево-судинній системі на тлі висококалорійної дієти інтегрована в механізми дії ліпоєвої кислоти, цинк сульфату, натрій тіосульфату. При моделюванні ожиріння в якості біохімічних маркерів кардіометаболічних порушень та оцінки ефективності метаболічних коректорів доцільно розраховувати індекс дисадипокінемії (B/A) та індекс H_2S / цистеїн. Практичне значення результатів дослідження підтверджується 2 патентами України на корисні моделі (№143133; №143134) та авторським свідоцтвом на твір (№122462).

Результати дослідження використовуються в науковій роботі та навчальному процесі кафедр біохімії ім. професора О.О. Пентюка, фармакології, патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри біохімії навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету, кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Автором здійснений патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дисертації, визначено напрямки наукового дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, розроблено дизайн, статистично опрацьовані результати та оформлені розділи дисертації. Основні положення роботи та висновки обговорені з науковим керівником – д.мед.н., професором Заїчко Н.В. і сформульовані автором самостійно. Всі експериментальні дослідження виконані автором

особисто або за безпосередньої участі. Автором самостійно змодельовано ожиріння у тварин, виконані біохімічні та імуноферментні дослідження (на базі НДКДЛ ВНМУ ім. М.І. Пирогова), особисто оформлені наукові публікації. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи оприлюднені на: XVI, XVII міжнародних науково-практичних конференціях студентів і молодих вчених «Перший крок в науку» (Вінниця, 2019, 2020); XII Українському біохімічному конгресі (Тернопіль, 2019); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Бабенківські читання» (Івано-Франківськ, 2019, 2023); X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участі міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позиції доказової медицини» (Вінниця, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії» (Харків, 2020); XIX наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства ім. Шевченка «Львівські хімічні читання-2023 (Львів, 2023), засіданнях кафедри біологічної та загальної хімії (з вересня 2023 – кафедри біохімії ім. професора О. О. Пентюка) Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (2019-2023).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць: 4 статті у наукових фахових виданнях МОН України (категорія Б), 10 тез – в матеріалах конгресів та конференцій, 2 патенти України, 1 авторське свідоцтво на твір.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 213 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 362 найменування (з них 331 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 26 таблицями та 49 рисунками.

РОЗДІЛ 1

БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ ТА СУДИН ЗА
ОЖИРІННЯ, ПЕРСПЕКТИВИ КОРЕКЦІЇ МОДУЛЯТОРАМИ ОБМІНУ
ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ (огляд літератури)1.1 Епідеміологічні аспекти ожиріння та кардіометаболічної
мультиморбідності

Ожиріння – це поліетіологічне метаболічне захворювання, пов'язане з надлишковим накопиченням жирової тканини, що є однією з пріоритетних світових проблем, важливим етіопатогенетичним чинником різноманітних мультиморбідних станів [77]. За критеріями ВООЗ наявність ожиріння встановлюється за підвищенням індексу маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м², утому числі важке «морбідне» ожиріння – при збільшенні ІМТ ≥ 40 кг/м² [318]. Ожиріння негативно впливає на тривалість та якість життя і вимагає окремих заходів в галузі охорони здоров'я та соціальної політики [124]. За оцінками ВООЗ кількість людей з ожирінням зросла в 3 рази із 1975 року [318], що зумовлено доступністю калорійної їжі, урбанізацією та менш активним способом життя [1; 352]. Проблема ожиріння охоплює понад 650 мільйонів дорослих людей і 340 мільйонів дітей і підлітків (5-19 років) у світі. [275]. Згідно зі звітом ВООЗ, приблизно 60 % дорослих і майже кожна третя дитина в Європі, включаючи 29 % хлопчиків і 27 % дівчаток, страждають від надмірної ваги та ожиріння [313]. Захворюваність на ожиріння зростає з віком від 20 років, досягає свого піку у віці 50-65 років і трохи знижується після цього [352]. У жінок показник поширеності ожиріння вищий, ніж у чоловіків. В Україні на ожиріння страждає кожна третя жінка і кожен п'ятий чоловік [1].

Абсолютні показники поширеності ожиріння різняться залежно від регіону, країни та етнічної групи [191]. Відповідно до статистичних даних World Obesity Federation Global Obesity Observatory за кількістю випадків ожиріння серед чоловіків старше 18 років на 1-му місці у світі перебуває

Республіка Науру – 59,85 %, Україна – на 68-му місці – 22,76 %, а найменша кількість випадків ожиріння 1,67 % у В'єтнамі – 200-е місце. [320]. За даними Комітету державної статистики України (2021 р.) 16,0 % українців мають ожиріння, а 0,5 % – морбідне ожиріння [12].

До основних поширених причин ожиріння належать метаболічні, генетичні та ендокринні фактори, стиль життя та тривале вживання деяких лікарських засобів (рис. 1.1) [1; 59; 241; 297].



Рис. 1.1 Основні чинники ожиріння

Ожиріння входить до тріади патологічних станів – предикторів високого рівня смертності, поряд з онкологічними та серцево-судинними захворюваннями [114; 196]. Епідеміологічні дослідження виявили, що ожиріння є важливим фактором розвитку хронічних захворювань і станів, таких як гіперліпідемія, метаболічний синдром, гіпертонія, атеросклероз будь-яких судин [1; 191; 300], неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), серцево-судинні захворювання (ССЗ), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, хронічна

хвороба нирок (ХХН), жовчнокам'яна хвороба, захворювання опорно-рухового апарату, деякі типи раку, сексуальна і репродуктивна дисфункція, психічні розлади та обструктивне апное сну [39; 55; 59; 99; 115; 191; 352], які негативно впливають на якість життя, збільшують частоту смертності населення [1; 55; 300], підвищують витрати на охорону здоров'я [222; 300].

Ожиріння посідає чільне місце серед медико-соціальних проблем за рахунок частого виникнення важкої супутньої патології, серед якої лідируюче місце належить ССЗ, включаючи серцеву недостатність, ішемічну хворобу серця (ІХС), фібриляцію передсердь і гіпертонію [115; 240; 296; 352]. Щорічно 17,9 млн осіб у світі помирають від кардіометаболічних захворювань (КМЗ), асоційованих з ожирінням, що становить 31% загальної світової смертності [87; 319]. У осіб з ожирінням часто зустрічається комбінація кількох КМЗ, що спричиняє багаторазове підвищення ризику смертності та суттєво скорочує тривалість життя [199]. Тому дослідження механізмів розвитку кардіоваскулярної мультиморбідності за ожиріння, удосконалення шляхів її профілактики та корекції залишається актуальним.

1.2 Біохімічні механізми ушкодження серцево-судинної системи за ожиріння: роль адипокінів

Ушкодження серцево-судинної системи за ожиріння у першу чергу ґрунтується на формуванні несприятливого кардіометаболічного патерну, що включає значну гіпертрофію жирової тканини та дисфункцію адипоцитів, персистуюче запалення, метаболічні розлади (інсулінорезистентність, порушення всмоктування та транспорту глюкози, атерогенні зміни ліпідного спектру крові, феномен ліпотоксичності), порушення мітохондріального гомеостазу Ca^{2+} , оксидативний стрес, дисбаланс вазоконстрикторів та вазодилататорів, явище аутофагії [63; 104; 251; 314]. На основі аналізу добірки наукових оглядів з проблеми ожиріння [30; 46; 117; 153; 175; 176 210; 212; 256;

260; 284; 285] узагальнено основні механізми розвитку кардіометаболічних захворювань (КМЗ):

1. порушення гемодинаміки: підвищення інтраабдомінального та інтраторакального тиску, порушення кровопостачання, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), атеросклеротичне ураження стінки судин, зростання периферичного судинного опору, ендотеліальна дисфункція і порушення гемокоагуляції;
2. інсулінорезистентність – порушення інсулін-опосередкованої утилізації глюкози клітинами-мішенями (скелетні м'язи, гепатоцити, адипоцити);
3. порушення метаболічної активності адипоцитів – розвиток дисадипокінемії, персистуючого імунозапального синдрому, що є чинником активації фіброгенезу та пусковим механізмом кардіофіброзу і кардіосклерозу;
4. ектопічна акумуляція ліпідів в клітинах серця та судин – зумовлює механічне стиснення судинно-нервових пучків і перикарду, порушення біомеханіки грудної клітки та механічний стрес;
5. феномен ліпотоксичності (lipid-induced cellular insults, lipotoxicity) – підвищення рівня вільних жирних кислот та цитотоксичних церамідів (індукторів апоптозу);
6. порушення біохімічних процесів у кардіоміоцитах – оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція, інтерстиціальний міокардіофіброз та апоптоз.

Усі вище перелічені механізми формування КМЗ тісно пов'язані між собою, а ключовим тригером виступає дисфункція жирової тканини (рис. 1.2) (узагальнено за [30; 46; 117; 153; 175; 176; 210; 212; 256; 260; 284; 285]).

Дисфункція жирової тканини та адипокіни. Жирова тканина (ЖТ) кількісно є однією з найпоширеніших тканин в організмі людини, що довгий час вважалась лише пасивним місцем зберігання енергії [48]. Зараз ЖТ розглядають як ендокринний орган, який взаємодіє з багатьма органами і тканинами, включаючи серце та кровоносні судини. ЖТ на третину складається з адипоцитів, які відповідають за зберігання енергії у формі триацилгліцеролів, а крім того містить багато інших типів клітин, включаючи

преадипоцити, фібробласти, ендотеліальні клітини, стромальні клітини, імунні та запальні клітини (макрофаги та лімфоцити) [48; 98].

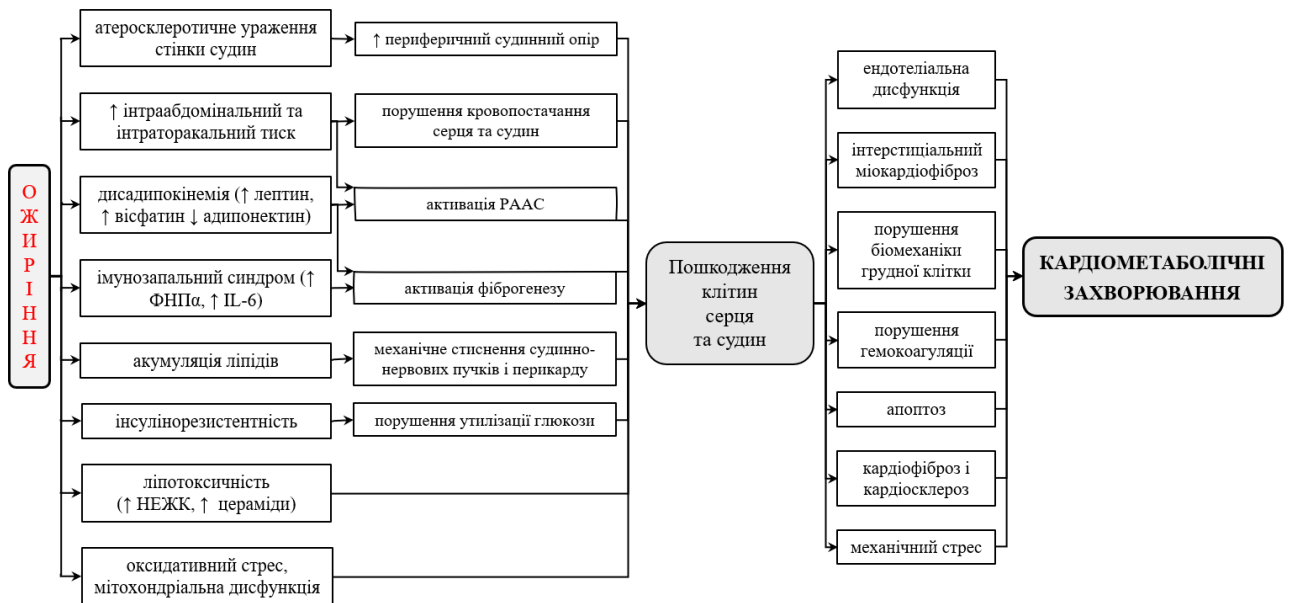


Рис. 1.2 Механізми розвитку кардіометаболічних захворювань, асоційованих з ожирінням. Примітки: ФНП α – фактор некрозу пухлини α ; ІЛ-6 – інтерлейкін-6; НЕЖК – неестерифіковані жирні кислоти; РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

ЖТ продукує широкий спектр гормоноподібних речовин, які умовно діляться на три основні групи: 1) прозапальні та проатерогенні адипокіни, що здебільшого викликають порушення функціонального стану та метаболічних процесів в серці та судинах (лептин, резистин, фактор некрозу пухлини альфа та ін.); 2) антиатерогенні та протизапальні адипокіни, які забезпечують кардіопротективний ефект (адипонектин, ірисин, апелін); 3) адипокіни з невизначеним впливом на атерогенез та серцево-судинну систему (вісфатин, оментин, васпін) [110; 112; 200].

Ожиріння характеризується гіпертрофією та/або гіперплазією адипоцитів, запаленням ЖТ та зміненою секрецією адипокінів, що зумовлює розвиток персистуючого запалення низького ступеня [169; 254]. При ожирінні, дисфункціональні адипоцити продукують і вивільняють прозапальні адипокіни, такі як лептин, вісфатин, фактор некрозу пухлини α (ФНП α), інтерлейкін 6 (ІЛ-6), інтерлейкін 18 (ІЛ-18), [112; 113; 166; 200; 232] та

знижується секреція протизапальних адипокінів, таких як адипонектин і цинк- α_2 -глікопротеїн (ZAG) [112; 113; 252].

Адипокіни здатні чинити вплив не лише локально, в межах ЖТ, а й (завдяки циркуляції у кровоносному руслі) виступати медіаторами різноманітних фізіологічних процесів у віддалених органах і тканинах, включаючи серце та судини [73; 81; 339; 361]. Адипокіни вісцеральної та підшкірної ЖТ викликають системні ефекти, а адипокіни периваскулярної та епікардіальної ЖТ мають сильні паракринні ефекти, впливаючи на серцево-судинну систему незалежно від загального ожиріння [113; 200; 271]. Насьогодні до адипокінів віднесено понад 600 клітинних сигнальних білків, з котрих біологічна роль з'ясована лише у невеликої частини [119; 252]. Найбільш вивчені адипокіни наведені на рис. 1.3 (узагальнено за [13; 46; 48; 112; 200; 201; 211; 361]).

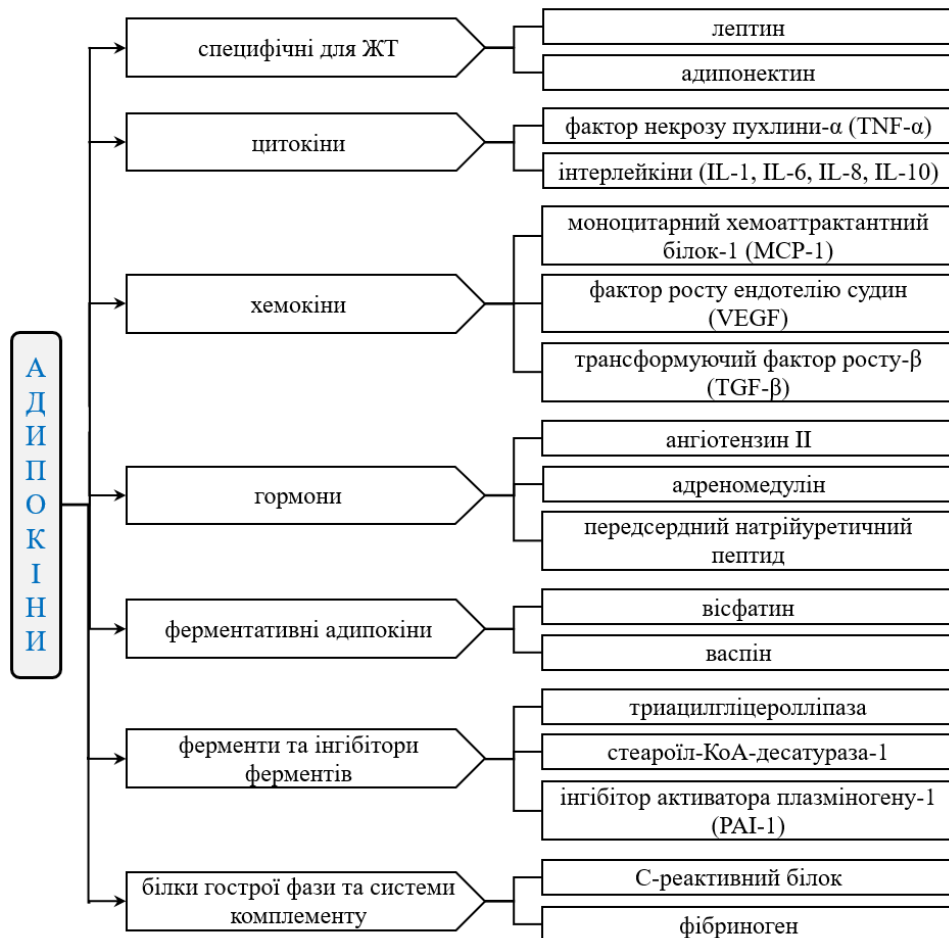


Рис. 1.3 Види адипокінів.

Слід відзначити, що окремі адипокіни продукуються не лише адипоцитами, а й безпосередньо експресуються кардіоміоцитами, наприклад вісфатин та адипонектин [66; 269; 305]. Тому їх роль за ожиріння та КМЗ розглянемо більш детально.

Вісфатин (Pre B cell colony enhancing factor (PBEF), Nicotinamide phosphorybosiltransferase (NAMPT; NAmPRTase) – це білок, побудований з 491 амінокислоти з молекулярною масою 52 кДа [32; 92; 119]. Вісфатин синтезується та секретується адипоцитами та макрофагами вісцеральної, підшкірної, епікардіальної та периваскулярної ЖТ [110], а також може експресуватись за межами ЖТ – імунними клітинами, кардіоміоцитами, гепатоцитами, скелетними м'язами, серцеві фібробластими [32; 92]. Вісфатин діє через ендокринні, паракринні та аутокринні механізми [32].

Вісфатин є адипокіном з ферментативними властивостями, що представлений позаклітинною (eNampt) та внутрішньоклітинною (iNampt) ізоформами з різною біологічною активністю [92]. eNampt має гормоноподібні властивості: є інсуліноміметиком, активує синтез прозапальних цитокінів, регулює ангіогенез, циркадні ритми, вуглеводний та ліпідний гомеостаз [92]. Вісфатин (eNampt) структурно ідентичний цитокіну PBEF, що прискорює дозрівання попередників В-клітин [32; 232]. Біологічні ефекти eNampt різнопланові: прозапальна активність, інсуліноміметична дія, стимулювання ангіогенезу, має властивості фактора росту, регуляція циркадних ритмів, регуляція метаболізму тригліцеридів та проліферації адипоцитів, підтримка «ліпідного гомеостазу», пригнічення апоптозу нейтрофілів, регуляція канцерогенезу та метастазування [62; 123; 292; 356]. eNampt зв'язує та активує рецептор інсуліну, викликає зниження вивільнення глюкози з гепатоцитів і стимулює споживання глюкози адипоцитами [119]. Експресія eNampt посилюється при активації кількох імунних клітин, включаючи В-клітини, Т-клітини, моноцити, нейтрофіли і макрофаги [92]. У свою чергу eNampt індукує експресію прозапальних цитокінів (ФНПа, IL-1, IL-16, MCP-1), профіброгенних факторів росту (TGF- β 1), хемокінового рецептору CCR3,

індуцибельної NO-синтази (iNOS) і матриксних металопротеїназ (MMP) [32; 93; 110], активує тол-подібний рецептор 4 (TLR4) [255].

iNampt забезпечує синтез нікотинамідмононуклеотида (НМН) – складової кофермента нікотинамідаденіндинуклеотида (НАД⁺) і, відповідно, регулює залежні від цього кофермента окисно-відновні процеси [92; 200], бере участь у генерації АТФ [89]. iNampt є регулятором кількох ферментних систем та клітинних рецепторів, включаючи сіртуїни (SIRT), полі-АДФ-рибозополімераза (PARP), CD38 і CD157 [121; 298]. SIRT (SIRT1-SIRT7) – це група ферментів, які володіють НАД⁺-залежною протеїндацетилазною активністю [110], які беруть участь у апоптозі, запаленні, проліферації, витраті енергії, чутливості до інсуліну, метаболізмі глюкози та ліпідів [32; 92; 155; 355]. PARP забезпечують посттрансляційну модифікацію білків шляхом введення фрагмента АДФ-рибози і таким чином, регулюють процеси клітинної проліферації, цілісності ДНК, правильної експресії генів та рухливості клітин [92; 202]. CD38 і CD157 є мембранозв'язаними білками із мультиферментними функціями, їх основною функцією є гідроліз НАД⁺, тому iNAMPT і CD38 та CD157 виявляють протилежний вплив на доступність НАД⁺ [74; 244].

Вісфатин здійснює проліферативну, прозапальну та проангіогенну дію через стимуляцію сигнальних шляхів ядерного фактора NF-κB, фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), перетворювачу сигналу та активатору транскрипції (STAT3) та кінази ERK [110; 323; 325]. Вісфатин залучений до регуляції судинного тонуусу і залежно від умов може сприяти як вазоконстрикції, так і вазодилатації через вплив систему NO/ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [35]. Рівень вісфатину в крові прямо корелює з ІМТ, окружністю талії та індексом резистентності до інсуліну [245]. Підвищений рівень вісфатину в плазмі крові є чинником розвитку ожиріння, інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому та КМЗ [29; 51; 106; 238; 245; 341].

Адипонектин (Acyr30, AdipoQ, арМ1 або GBP28) – це адипокін, що складається з 244 амінокислот з молекулярною масою приблизно 28 кДа [119;

252]. Адипонектин синтезується зрілими адипоцитами бурої та білої ЖТ, при цьому експресія його в підшкірній ЖТ більше, ніж у вісцеральній ЖТ [232]. Адипонектин також експресується в печінці, плаценті [252], серці в дуже малих кількостях [113; 359]. Цей адипокін виявляє цитопротекторні ефекти у різних органах і тканинах, включаючи серце та судини [276; 359].

Плейотропні ефекти адипонектину реалізуються через адипонектинові рецептори трьох типів: AdipoR1, AdipoR2 та T-кадгерин (CDH13, N-кадгерин) [239; 252]. Адипонектин через AdipoR1 стимулює АМР-активовану протеїнкіназу (АМРК), через AdipoR2 впливає на активацією PPAR α [111; 144], роль CDH13 ще мало відома. Рецептори адипонектину мають церамідазну активність і вивільняють із церамідів сфінгозин [139; 252]. Адипонектин відіграє важливу роль у регуляції метаболізму глюкози і ліпідів, зменшує експресію прозапальних цитокінів (IL-6, ФНП α , MCP-1), знижує рівень активних форм кисню [111; 113; 130; 330], підвищує чутливість до інсуліну, проявляє протизапальну та антифібротичну дію, запобігає атеросклерозу, стимулює витрати енергії та окислення жирних кислот, пригнічує споживання їжі [113; 206; 252; 330; 359].

На рівні судинної стінки адипонектин інгібує передачу сигналів NF- κ B та синтез запальних цитокінів, знижує експресію молекул адгезії [113; 232], пригнічує проліферацію та міграцію гладко-м'язових клітин судин [173; 232]. Крім того, адипонектин сприяє трансформації прозапального профілю M₁ макрофагів у протизапальний тип M₂, зменшує апоптоз ендотеліальних клітин, адже інгібує активність каспази-1 та каспази-8, стимулює їх диференціювання і міграцію та підвищує утворення NO та фосфорилування ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [13; 113; 173; 232]. Рівень адипонектину в сироватці крові обернено корелює з масою ЖТ, ІМТ, глікемією та рівнем циркулюючого інсуліну [113; 232]. Гіпоадипонектинемія асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, гіпертонією, ІХС, атеросклерозом [113; 119; 347].

ФНП α є відомим прозапальним цитокіном / адипокіном, так званим «метаболічним месенджером», що має високу імунометаболічну активність і

залучений у різні ланки формування метаболічного запалення (metaflammation), що детально описано [264], ФНПа активно продукується клітинами імунної системи, підшкірними та вісцеральними адипоцитами [316], а крім того може безпосередньо експресуватись кардіоміоцитами [70]. Підвищення рівня ФНПа є чинником прогресування серцевої недостатності [83], у тому числі у пацієнтів з ожирінням [174]. ФНПа безпосередньо інгібує продукцію адипонектину адипоцитами *in vitro* [340], натомість адипонектин інгібує макрофагальну експресію ФНПа [259] та значно знижує індуковану ФНПа запальну реакцію, оксидативний та нітрозативний стрес в культурі ендотеліальних клітин [306]. У осіб з надлишковою масою тіла виявляється обернений зв'язок між рівнем ФНПа та адипонектину в плазмі крові [174].

«Небілкові адипокіни». Крім класичних білкових адипокінів в ЖТ продукуються низькомолекулярні медіатори – активні форми кисню (ROS), сигнальні газові молекули – нітроген монооксид (NO), карбон монооксид (CO), гідроген сульфід (H_2S) [48; 98]. Особливу увагу привертає H_2S , що продукується периваскулярною ЖТ і має власні метаболічні ефекти [84; 333].

Результати клінічних досліджень свідчать, що ожиріння пов'язано з підвищенням рівня цистеїну в плазмі (головного субстрату для синтезу H_2S в серцево-судинній системі та ЖТ), а гіперцистеїнемія є фактором ризику ожиріння та КМЗ [64; 189; 190]. Ожиріння часто асоціюється з гіпергомоцистеїнемією (визнаним фактором ризику КМЗ), а гомоцистеїн є одним із головних субстратів для синтезу H_2S у мозку, печінці, нирках [301]. Привертає увагу той факт, що за ожиріння в циркуляторному руслі зростає концентрація прекурсорів H_2S – цистеїну та гомоцистеїну, однак інформація щодо змін власне плазмового рівня H_2S у осіб з ожирінням є контроверсійною [86; 312]. Також потребує з'ясування зв'язок H_2S , його модуляторів та прекурсорів, з системою адипокінів (зокрема, з тими що експресуються кардіоміоцитами), і дослідження в цьому напрямку є актуальними. Тому далі буде більш детально розглянута біологічна роль H_2S та особливості його метаболізму в серцево-судинній системі.

1.3 Гідроген сульфід: метаболізм, молекулярні ефекти, концепція участі у міжклітинній комунікації в серці та судинах

H_2S (гідроген сульфід, сірководень) – мала газова молекула ($M_r = 34,08$) із періодом напірозраду у декілька хвилин, що в організмі тварин та людини існує як слабка двохосновна сульфідна кислота із рівновагою у водному середовищі між недисоційованими молекулами H_2S , катіоном гідрогену (H^+) та аніонами гідрогенсульфідом (HS^-) і сульфідом (S^{2-}) як зазначено на рис. 1.4 [128; 143].

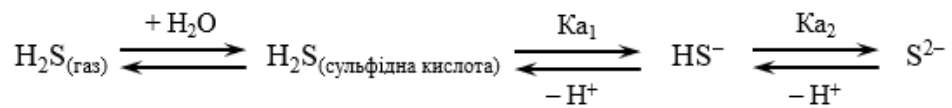


Рис. 1.4 Розчинення та дисоціація H_2S (K_a – константа кислотності; $K_{a1} = 1,74 \cdot 10^{-7}$, $K_{a2} > 1 \cdot 10^{-12}$ при $t = 37 \text{ }^\circ\text{C}$).

В умовах організму в клітинних, субклітинних структурах та біологічних рідинах співвідношення між з співвідношення недисоційованими молекулами H_2S і HS^- може відрізнятись. Наприклад, у плазмі крові та позаклітинній рідині ($\text{pH} = 7,4$) міститься близько 70 % HS^- та 30 % недисоційованого H_2S [90; 128; 163; 168; 242; 345]. У мітохондріях ($\text{pH} = 8$) 92 % H_2S знаходиться у вигляді HS^- , у цитоплазмі ($\text{pH} = 7,0-7,2$) майже рівні кількості недисоційованих молекул H_2S і HS^- , а у лізосомах ($\text{pH} = 4,7$) > 99 % H_2S знаходиться у недисоційованій формі [128; 163]. H_2S є високоліпофільним, характеризується високим коефіцієнтом проникності через ліпідний бішар, легко дифундує через мембрани без специфічного транспортера чи рецептора, натомість HS^- не проходить через мембрани [84; 90; 91; 163; 242]. Однак, HS^- , на відміну від H_2S , активно реагує з внутрішньоклітинними електрофільними молекулами (ROS, RNS, RSS) [135]. В організмі H_2S може зберігатись у складі кислотолабільних сульфідів (FeS-кластерів, персульфідів) і сульфанової сірки (S^0 – полісульфіди, тіосульфат, політіонати, тіосульфонати, бісорганіл-полісульфани та елементна сірка) [167; 168; 180].

Особливості обміну H_2S в серцево-судинній системі. Біодоступність H_2S визначається співвідношенням між активністю шляхів продукування, деградації та депонування / вивільнення (із полісульфідів) цього медіатора в клітинах та субклітинних структурах [156; 167; 168; 230; 279]. В серцево-судинній системі тварин та людини утворення H_2S переважно відбувається з L-цистеїну за участі ПАЛФ-залежних ензимів цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1) та цистеїнамінотрансферази (ЦАТ, КФ 2.6.1.3) разом з меркаптопіруватсульфуртрансферазою (3-МСТ, КФ 2.8.1.2), кофакторами останньої виступають тіоредоксин, дигідроліпоєва кислота (ДГЛК), іон цинку [128; 138; 230; 349]. Також H_2S може утворюватись з гомоцистеїну за участі ЦГЛ і регуляторного ензиму транссульфування цистатіонін- β -синтази (ЦБС, КФ 4.2.1.22), але в серцево-судинній системі цей шлях не є активним [228; 332; 345]. Додатковим джерелом ендogenous H_2S може слугувати реакція відновлення тіосульфат-аніону за участі тіосульфатсульфуртрансфераз (ТСТ, КФ 2.8.1.1; 2.8.1.3; 2.8.1.5), 3-МСТ, глутатіону (GSH) та тіоредоксину [170; 188]. В мітохондріях відбувається утилізація H_2S в реакціях окиснення до тіосульфату та сульфіту (за участі сульфідхіноноксидоредуктазної системи SQR), а сульфід далі перетворюється в сульфат за участі сульфідоксидази (КФ 1.8.3.1) [167; 168; 348]. Також у мітохондріях H_2S депонується у складі полісульфідів, персульфідів та сульфанзв'язаній формі за участі сульфуртрансфераз та тіоредоксину [167; 168].

Менш значущу роль відіграє неензиматичне вивільнення H_2S з L-цистеїну в присутності Fe^{3+} (вільного або зв'язаного з гемом) і ПАЛФ [203; 207; 335]; з S^0 (персульфідів, полісульфідів та $S_2O_3^{2-}$) через дію відновників GSH, ДГЛК та тіоредоксину [156; 207; 227]; а також цитоплазматичне метилування H_2S у метантіол (спонтанно) та диметилсульфід за участі тіол-S-метилтрансферази (КФ 2.1.1.9) [230; 279; 307]; спонтанне перетворення H_2S у персульфід і полісульфід за участі ROS або гемпротеїнів (зокрема, цитохромоксидази та цитохрому c) [168].

Ензими сульфідного обміну за структурою є складними білками, що експресуються конститутивно, але за дії стресових чинників їх експресія (наприклад, ЦГЛ) може змінюватись. ЦГЛ складається з 4-х однакових мономерів молекулярною масою ~ 45 кДа довжиною у 405 амінокислотних залишків, кожен з яких має 2 структурних домени, зв'язаних з кофактором ПАЛФ [128; 262]. ЦГЛ є редокс-чутливим ензимом, проявляє цистатіоназну активність (забезпечує утворення цистеїну з цистатіоніну), десульфуразну активність (забезпечує утворення H_2S з цистеїну) та каталізує персульфідацію цистину з утворенням тіоцистеїну (цистеїн-SSH) [40]. В умовах оксидативного та електрофільного стресу, коли внутрішньоклітинна концентрація цистину значно перевищує константу Міхаеліса (K_m), ЦГЛ здатна до самоінактивації внаслідок полісульфідації власних цистеїнових залишків у процесі метаболізму цистину [40]. За стресу ендоплазматичного ретикулума та обмеження дієтального надходження сірковмісних амінокислот посилюється транскрипція гена *CSE* і процес трассульфурування переключається на синтез H_2S [136; 152]. За оксидативного стресу та зростання концентрації H_2O_2 в ендотеліоцитах НАДФН-оксидаза (Nox4) виступає індуктором транскрипції гена *CSE* [219]. Експресія ЦГЛ регулюється гормонами: стимулюють естрогени [177; 182] та інсулін [302], гальмують – соматотропін, тиреотропін [137], глюкокортикоїди [302]. Зниження серцево-судинної експресії гена *CSE* спостерігається за ішемічно-реперфузійного ушкодження міокарду [145; 146; 326], серцевої недостатності, фіброзу міокарду [187], апоптозу кардіоміоцитів індукованого доксорубіцином [337]. Експресія ЦГЛ в судинах пригнічується за гіпергомоцистеїнемії [308], зростання напруги зсуву [358], гіпоксії [287].

ЦАТ є гомодимером, кожен мономер якого складається з малого та великого домену, що ковалентно-зв'язаний з ПАЛФ [138]. 3-МСТ є Zn^{2+} -залежним ензимом з молекулярною масою ~33 кДа, що містить 297 амінокислот та складається з двох споріднених доменів (N-кінцевий – 1-138 амінокислотні залишки і С-кінцевий – 165-285 амінокислотні залишки) із роданезоподібною складкою, які з'єднані лінкером із 26 амінокислот [128;

349]. Активність ЦАТ регулюється шляхом ацетилювання / деацетилювання по залишкам лізину [334], а 3-МСТ – редокс-станом, тіоредоксином і ДГЛК [218; 343]. Експресія мітохондріальної 3-МСТ стимулюється гіпоксією [287].

Основні ензиматичні реакції обміну H_2S в серцево-судинній системі наведені в табл 1.1, а на рис. 1.5 показано зв'язок між різними шляхами обміну H_2S [167; 203; 207; 230; 279; 335; 349].

Таблиця 1.1

Основні ензиматичні реакції обміну H_2S в серцево-судинній системі

Ензим / кофактор	Схема реакції
ЦГЛ / ПАЛФ	$\text{L-цистеїн} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{піруват} + \text{H}_2\text{S} + \text{NH}_3$
ЦАТ / ПАЛФ	$\text{L-цистеїн} + \alpha\text{-кетоглутарат} \rightarrow \text{3-меркаптопіруват} + \text{глутамат}$
3-МСТ / ДГЛК, тіоредоксин, Zn^{2+}	$\text{3-меркаптопіруват} \rightarrow \text{піруват} + \text{H}_2\text{S}$ $\text{S}_2\text{O}_3^{2-} \rightarrow \text{SO}_3^{2-} + \text{H}_2\text{S}$ $(\text{3-МСТ-SH} \rightarrow \text{3-МСТ-S-SH} + \text{R(SH)}_2 \rightarrow \text{RS-S} + \text{H}_2\text{S})$
ТСТ / GSH, тіоредоксин	$\text{S}_2\text{O}_3^{2-} + 2 \text{G-SH} \rightarrow \text{SO}_3^{2-} + \text{H}_2\text{S} + \text{GS-SG}$ $2\text{HS}^- + 2\text{O}_2 \rightarrow \text{S}_2\text{O}_3^{2-} + \text{H}_2\text{O}$
SQR / ФАД	$\text{H}_2\text{S} + \text{SO}_3^{2-} + \text{ФАД} \rightarrow \text{S}_2\text{O}_3^{2-} + \text{ФАДH}_2$
Сульфітоксидаза	$\text{SO}_3^{2-} + \text{H}_2\text{O} + 2\text{Fe}^{3+} (\text{cyt c}) \rightarrow \text{SO}_4^{2-} + 2\text{H}^+ + 2\text{Fe}^{2+} (\text{cyt c})$

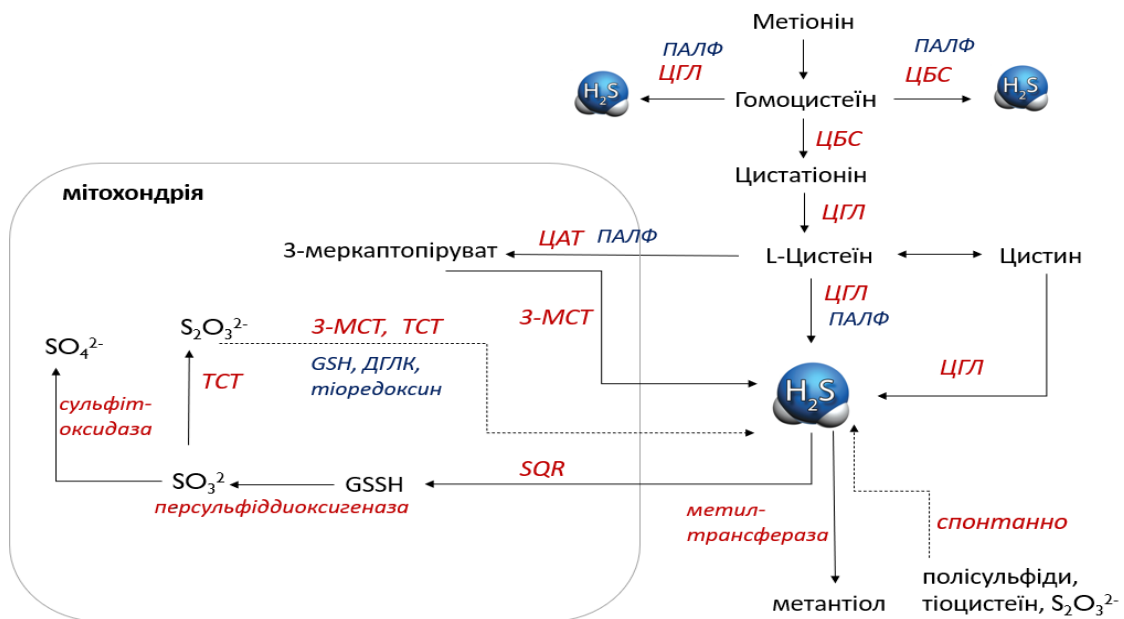


Рис. 1.5 Шляхи обміну H_2S в серцево-судинній системі.

Модулювання активності кожного із зазначених шляхів може по-різному впливати на загальний пул H_2S в серці та судинах, у формуванні якого найбільший внесок належить реакціям за участі ЦГЛ та ЦАТ / 3-МСТ.

Молекулярні ефекти H_2S та його участь у міжклітинній комунікації реалізуються через такі механізми: ковалентну модифікацію регуляторних та ефektorних білків шляхом S-сульфгідратації (S-персульфідатації); взаємодію з іонами металів у складі простетичних груп хромопротеїнів та металоензимів (з утворенням металевих сульфідів та зміни нативних властивостей таких білків); пряму антиоксидантну дію (взаємодія потужного одноелектронного відновника HS^- з ROS / RNS); [68; 128; 156; 216; 234].

На рис. 1.6 схематично показано ключовий молекулярний механізм дії H_2S – S-персульфідатація (S-сульфгідратація) або хімічна модифікація специфічних залишків цистеїну цільових білків шляхом приєднання атомів S з утворенням зв'язаної S^0 . У присутності H_2S вільні тиолові ($-\text{SH}$) групи залишків цистеїну з низьким pK_a перетворюються на пертиолові групи ($-\text{SSH}$) з високою нуклеофільністю. Зворотній процес – деперсульфідатація відбувається лише за участі тіоредоксину, підтримку відновленого пулу цього потужного відновника забезпечує тіоредоксинредуктаза [216; 311].

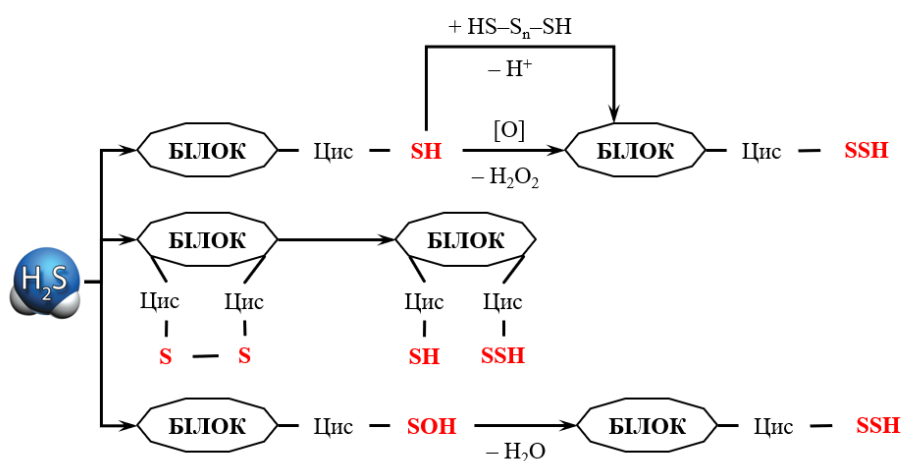


Рис. 1.6 Механізм регуляторної дії H_2S шляхом S-персульфідатації.

Через ці механізми відбувається активація АТФ-чутливих K^+ -каналів гладеньких міоцитів, інгібування Ca^{2+} -каналів L-типу кардіоміоцитів,

регуляція активності ендотеліальної NO-синтази, чисельних протеїнкіназ, медіаторів запалення, фіброзу та апоптозу, що детально описано в роботах [10; 38; 167; 268; 278; 322; 342; 345] і узагальнено на рис. 1.7.

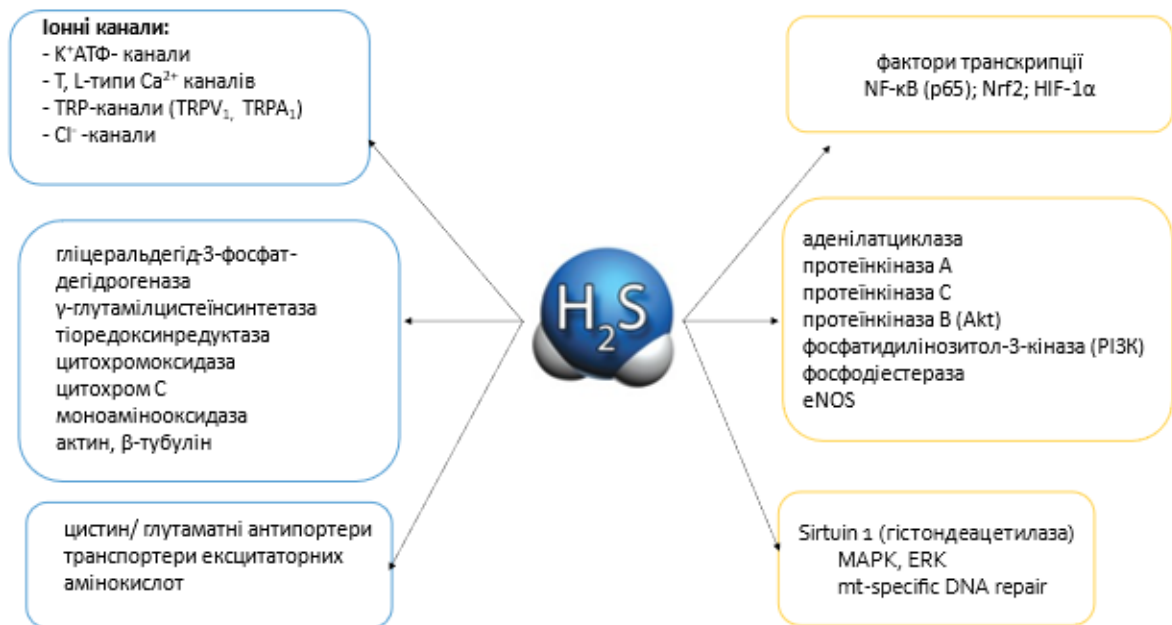


Рис. 1.7 Молекулярні мішені, що регулюються H₂S.

Біологічна дія H₂S в серцево-судинній системі реалізується через судинний, кардіальний та гомеостатичний (метаболічний, імунорегуляторний) патерни, які тісно інтегруються між собою [26; 38; 61; 107; 133; 160; 167; 193; 195; 230; 237; 268; 279; 288; 309; 321; 349]: 1) судинні ефекти H₂S – регуляція скоротливості гладеньких міоцитів судин (вазорелаксація), стимуляція ангиогенезу, інгібування атерогенезу, регуляція агрегаційної активності тромбоцитів та тромбогенезу, участь в регуляції системної та коронарної гемодинаміки, перфузії різних органів і тканин, ендотеліопротекція; 2) серцеві ефекти H₂S – регуляція скоротливості кардіоміоцитів, вплив на провідну систему серця, адаптація міокарду до гіпоксії та ішемії, антиоксидантна, протизапальна, антиапоптична, антифібротична дія; 3) гомеостатичні / метаболічні / імунорегуляторні ефекти H₂S – регуляція мітохондріальних функцій та енергозабезпечуючих процесів, обміну вуглеводів та ліпідів, протеосинтезу, регуляція активності факторів транскрипції, продукції

цитокинів тощо у ендотеліоцитах, кардіоміоцитах, фіброблестах, периваскулярних адипоцитах, макрофагах та інших клітинах.

Вазорегулююча дія H_2S реалізується через вплив на K^+ АТФ-канали та Ca^{2+} -канали L-типу [208; 350], активацію eNOS на рівні посттрансляційної модифікації [38; 233], регуляцію активності розчинної гуанілатциклази (sGC)/PDE/cGMP/протеїнкіназа G (PKG) [79]. H_2S впливає на ангиогенез через активацію сигнальних шляхів KATP/MAPK, VEGF-eNOS-NO, JAK-STAT3 STAT3/ Ca^{2+} /CaMKII, AKT/FoxO3-шляхів регуляції активності проангіогенних факторів (VEGF, ангиопротейну-1 Ang-1), посилення фосфорилування ERK і протеїнкінази b, активацію матриксної металопротеїнази MMP-2 та пригнічення MMP-9 [71; 329; 353]. H_2S стимулює проліферацію, міграцію та адгезію ендотеліоцитів *in vitro* та *in vivo*, пригнічує експресію молекул адгезії (ICAM-1, VCAM1), P- та E-селектину [78; 154]. H_2S регулює коагуляційний гомеостаз через активацію TFPI та інгібування комплексу FVIIa/TF/FXa ініціації гемокоагуляції [317]. Через VEGF-залежний механізм H_2S впливає на бар'єрну функцію судин, регулює проникність судинної стінки та пасаж макромолекул з кровоносного русла у інтерстицій [80].

H_2S має негативний іонотропний вплив на міокард, адже підвищує скоротливу здатність міокарду через зниження чутливості мітохондріальної пори до Ca^{2+} , тому бере участь в регуляції серцевого ритму та діастолічного тиску [198]. H_2S -індукована кардіопротекція реалізується через RAS α серин/треонін протеїнкіназу (AKT1), ядерний респіраторний фактор 1 (Nrf1), ядерний еритроїдний фактор 2 (Nrf2), що забезпечують антиоксидантний, антиапоптичний, цитопротективний ефекти [97; 194]. H_2S активує протеїндисульфідізомеразу (PDI) [148]), НАД-залежну деацетилазу SIRT3 [88], підвищує транскрипційну активність Nrf2 [88; 328], індукує експресію гемоксигенази-1 [78], активує та індукує експресію SIRT1 [322], підвищує утворення та експресію рецептору δ , що активується проліфератором пероксисом (PPAR δ) і супресору цитокинового сигналіну 3 (SOCS3) [291], знижує активність фосфодіестерази (PDE) [281], PTP1B [216] та MuRF1 [280].

Також H_2S знижує продукцію прозапальних цитокінів та факторів транскрипції – ФНП α , NF- κ B, знешкоджує ROS [78; 147; 303; 327].

H_2S впливає на протеосинтез в серці та судинах на епігенетичному рівні – через регуляцію метилування ДНК, активності гістондеацетилази та експресії міРНК [181; 268; 310; 336]. H_2S впливає на репарацію ДНК у ендотеліоцитах та фібробластах через активацію мітоген-активованої кінази MEK1, що забезпечує фосфорилування та ядерну транслокацію ERK1/2 і викликає активацію PARP-1 (необхідного для репарації ДНК) [357]. H_2S може індукувати реплікацію мітохондріальної ДНК і мітохондріальний біогенез через пригнічення метилування мітохондріального фактору транскрипції А (TFAM) [183], а також H_2S через активацію АМПК та пероксисомного проліфератора-активованого рецептора γ коактиватора 1α (PGC1 α) [270]. У багатьох роботах підтверджено, що зниження експресії чи активності H_2S -продукуючих ензимів та рівня H_2S є чинником атеросклерозу, гіпертонії, діабетичної кардіоміопатії, ішемії та фіброзу міокарду, дисфункції лівого шлуночка, ендотеліальної дисфункції, серцевої недостатності, КМЗ [49; 84; 97; 120; 127; 154; 156; 158; 167; 182; 215; 217; 247; 332].

Нещодавно встановлено, що H_2S продукується периваскулярною ЖТ (за участі ЦГЛ) і за умов ожиріння можуть спостерігатись різноспрямовані зміни сульфідного обміну [84; 333]. H_2S може індукувати експресію ранніх маркерів адипогенезу: PPAR γ і ССАТ-енхансер-зв'язуючого білка- α (С/ЕВР α); ключового регулятора адипогенезу білка-4, що зв'язує жирні кислоти (FABP4); білок, що зв'язує вуглевод-реагуючий елемент ДНК (carbohydrate-responsive element-binding protein ChREBP); білка, що зв'язує регуляторні елементи стеролу (SREBP1) [60; 85; 116; 216; 299; 333]. H_2S є регулятором метаболізму жирів, адже може впливати на ліпогенез та ліполіз [116]. Пригнічення ліполізу за участі H_2S реалізується через зниження фосфорилування гормончутливої триацилгліцерол(ТАГ)-ліпази та інактивації шляху протеїнкіназа А / ТАГ-ліпаза / периліпін 1 [95; 125], а посилення ліполізу – через підвищення експресії ТАГ-ліпази та її активація через

сигнальну систему цАМФ-протеїнкінази А [47; 295]. Також H_2S може активувати ліпогенез внаслідок підвищення експресії та активності периліпіну, синтази жирних кислот, стеароїл-КоА-десатурази-1, гліцерол-3-фосфатдегідрогенази [60; 95; 295], так і пригнічувати ліпогенез [65]. Модуляція обміну H_2S за ожиріння може по-різному відобразитись на біохімічних процесах в ЖТ та інших органах і це питання потребує вивчення.

1.4 Роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в кардіопротекції

Речовини з доведеною та можливою (*) H_2S -модулюючою активністю, що використовувались з метою кардіопротекції в експериментальних та/або клінічних умовах, можна розділити на наступні групи [10; 25; 26; 157; 204; 230; 253; 273; 345; 349]: 1) донори H_2S – неорганічні (NaHS, Na_2S), органічні (полісульфіди часнику); 2) прекурсори H_2S – органічні (сірковмісні амінокислоти метіонін, цистеїн); неорганічні ($Na_2S_2O_3^*$); 3) кофактори H_2S -синтезуючих ензимів (вітамін B_6 ; іон цинку*, α -ліпоева кислота*); 4) інші засоби (біофлавоноїди, аспірин- H_2S , метформін).

Більш детально зупинимось на механізмах кардіопротекторної дії найбільш вживаного донору H_2S (NaHS) та можливих модуляторів мітохондріальних шляхів обміну H_2S ($Na_2S_2O_3$, α -ліпоева кислота, іон цинку).

Донори H_2S . Натрій гідрогенсульфїд (NaHS) – у експериментальній біохімії та фармакології можна вважати «еталонним» модулятором рівня ендогенного H_2S , що швидко підвищує в плазмі крові і тканинах рівень HS^- , широко застосовується в дослідях *in vivo* та *in vitro*, і за фізіологічних концентрацій справляє цитопротекторний та органопротекторний ефект [26; 28; 145; 146; 213; 253; 345]. Ішемія / реперфізія міокарду була однією із перших моделей, на якій був встановлений кардіопротекторний ефект NaHS та його вплив на відкриття мітохондріальної пори [31]. На сьогодні накопичилось достатньо доказів, що NaHS має чітку кардіопротекторну дію, яка реалізується через судинні та позасудинні механізми: через вплив на

Nrf2/NF- κ B, NF- κ B/ендотелін-I, PPAR δ /SOCS3 та eNOS-залежні сигнальні шляхи, протидію оксидативному стресу, апоптозу та зменшення проявів ендотеліальної дисфункції [38; 88; 141; 171; 192; 291]. Введення NaHS посилювало убіквітин-протеосомну деградацію SREBP1 і зменшувало ядерну транслокацію SYVN1, підвищувало убіквітинацію диацилгліцерол-О-ацилтрансфераз DGAT1 та DGAT2, збільшувало експресію убіквітинапротеїнлігази Hrd1, що обмежувало накопичення крапель ліпідів у кардіоміоцитах і зменшувало ознаки діабетичної кардіоміопатії у мишей лінії *db/db* [282; 351]. NaHS покращував регенерацію серця з проліферацією кардіоміоцитів і елімінацією ROS після інфаркту міокарда, захищав кардіоміоцити від H₂O₂-індукованого апоптозу та сприяв проліферації кардіоміоцитів через СОД-залежне знешкодження ROS [236]. NaHS виявляє антиатерогенну дію, стабілізує атеросклеротичні бляшки та зменшує їх площу, посилює аутофагію гладеньких міоцитів судин, сприяє секреції колагену та пригнічує апоптоз [72], зменшує деградацію SIRT1, пригнічує макрофагальну інфільтрацію, запалення аорти та знижує рівні ліпідів у плазмі крові [100].

Натрій тіосульфат (Na₂S₂O₃) є відомим антиоксидантом, хелатором іонів Ca²⁺, клінічно схвалений для лікування кальцифікації, *цис*-Pt токсичності, отруєння ціанідами, відновлює ендотеліальний гомеостаз шляхом підвищення активності NO-синтази та регенерації GSH [170; 209]. В організмі тіосульфат-аніон та H₂S можуть взаємно перетворюватись ферментативним та неферментативним шляхом [207]. При цьому, тіосульфат-аніон вважають більш стабільним метаболітом H₂S із власною біологічною активністю та цитопротекторним ефектом. Наприклад, у щурів з артеріальною гіпертензією, індукованою ангіотензином II, Na₂S₂O₃ запобігав зростанню артеріального тиску, підвищенню рівня мРНК передсердного натрійуретичного пептиду, зменшував ступінь серцевої гіпертрофії, гістологічного фіброзу, пригнічував експресію профібротичних генів і зменшував оксидативний стрес [273]. У щурів з інзопроторенол-індукованим інфарктом міокарда введення Na₂S₂O₃ зменшило розмір інфаркту, знижувало

в плазмі крові рівні ЛДГ, КФК-МВ, підтримувало частоту серцевих скорочень у межах норми, мінімізувало постінфарктні гіпертрофічні зміни, знижувало в серці рівень ROS і активність каспази-9, покращило функцію мітохондрій [249]. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ зменшував ознаки доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії у щурів, що асоціювалось з пригніченням оксидативного стресу та підвищенням антиоксидантного потенціалу міокарду за рахунок збільшення рівня GSH та активності СОД [265]. У щурів з ураженням серця, індукованим інгібітором NO-синтази N- ω -нітро-L-аргініном, введення $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ зменшувало артеріальну гіпертензію, гіпертрофію лівого шлуночка та кардіальний фіброз, пригнічувало оксидативний стрес та покращувало систолічну функцію міокарду [224]. На моделі ішемії-реперфузії міокарду $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ виявляв антиапоптичну активність через пригнічення активності каспази-3 та експресії PARP в міокарді [250].

α -Ліпоєва кислота (α -ЛК) є важливим кофактором метаболізму мітохондрій, що синтезується *de novo* в дуже малих кількостях у печінці та інших тканинах з використанням інтермедіатів синтезу жирних кислот, S-аденозилметіоніну та залізосірчаних кластерів [53; 274]. α -ЛК є кофактором мультиферментних комплексів, що каталізують окисне декарбоксилювання α -кетокислот, катаболізм гліцину, інактивують вільні радикали [53; 258]. α -ЛК за допомогою 3-х ферментів дигідроліпоатдегідрогенази, глутатіонредуктази або тіоредоксинредуктази може відновлюватись до дигідроліпоєвої кислоти (ДГЛК), що забезпечує інактивацію ROS та RNS [53; 258]. α -ЛК та ДГЛК діють як біологічні антиоксиданти, хелатори металів і детоксикаційні агенти, здатні зменшувати окислені форми інших антиоксидантів, включаючи глутатіон, вітаміни С і Е, впливають на експресію генів, інгібують апоптоз через PI3K/Akt/Nrf2 та PI3K/Akt шляхи, активує II фазу детоксикації через фактор транскрипції Nrf2, підвищує активність eNOS та знижує експресію MMP-9 та VCAM-1 через репресію NF- κ B [129; 258; 293; 338)]. У мишей із стенозом аорти α -ЛК зменшувала гіпертрофію та дисфункцію лівого шлуночка, відновлювала активність і експресію ацетальдегіддегідрогенази 2

(ALDH2), збільшувала експресію рецепторного білка мітофагії FUNDC1, що протидіє розвитку серцевої недостатності через ALDH2-залежну передачу сигналів Nrf1-FUNDC1 [185]. В ендотеліальних клітинах аорти людини, стимульованих H_2O_2 , α -ЛК знижувала адгезію моноцитів, пригнічувала апоптоз та утворення внутрішньоклітинних ROS, знижувала рівні NOX4 і p22phox, інгібувала активацію NF- κ B [266].

У щурів з ожирінням, індукованим високожировою дієтою, α -ЛК зменшувала ризик серцевого ожиріння, в тканинах лівого шлуночка викликала зниження вмісту арахідонової кислоти, простагландину E2, лейкотрієнів B4 і C4, зниження експресії циклооксигенази-2 і ліпооксигенази-5, підвищення активності СОД2 і рівня GSH, знижувала вміст продуктів перекисного окислення ліпідів [286]. За високожирової дієти α -ЛК в поєднанні з КоQ запобігала накопиченню триацилгліцеролів, знижувала атерогенний ефект, зменшувала індекс ожиріння через активацію окиснення жирів та збільшення активності ліпопротеїнліпази [36]. У пацієнтів з ожирінням прийом α -ЛК викликав підвищення рівня адипонектину, зниження рівнів IL-6, інсуліну в сироватці крові [140], нормалізацію тонуусу судин [294]. α -ЛК забезпечувала кардіопротекторний ефект у пацієнтів з діабетом, які перебували на гемодіалізі, зокрема викликала зниження рівня глюкози в крові натщесерце, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), С-реактивного білка, ФНПа, 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину, фруктозаміну та індексу резистентності до еритропоєтину [33]. α -ЛК відновлює спорідненість до Zn^{2+} сироваткового альбуміну людини (основний носій Zn^{2+} у плазмі крові), що порушується в присутності жирних кислот [37]. В одному дослідженні було показано [243], що α -ЛК підвищувала рівень H_2S в сироватці крові та судинну експресію CSE у щурів з стрептозотоцин-індукованих діабетом, і цей ефект зменшувався при введенні інгібітору ЦГЛ пропаргілгліцину (ППГ); в культурі гладком'язових клітин α -ЛК пригнічувала аутофагію через шлях АМПК/mTO; прийом α -ЛК підвищував сироватковий рівень H_2S у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Цинк (Zn^{2+}) є есенціальним мікроелементом для нормального перебігу чисельних фізіологічних і метаболічних процесів в організмі [164]. Zn^{2+} необхідний для нормальної життєдіяльності клітин, яка включає реплікацію, транскрипцію, трансляцію, поділ клітин, ріст і диференціювання, оскільки є кофактором понад 2000 факторів транскрипції та 1000 ферментів [67; 164]. Zn^{2+} бере участь у регуляції експресії цитокінів, синтезі NO, пригніченні запального процесу, активує антиоксидантні ферментів, індукує експресію металотіонеїну та інгібує активацію NF- κ B [76; 134]. Впливаючи на синтез гормонів, функцію рецепторів, ріст й активності нейтрофілів та НК-клітин, Zn^{2+} відіграє важливу роль в роботі ендокринної та імунної систем [43; 67]. Він широко поширений у синаптичних везикулах і має вирішальне значення для процесів пам'яті та навчання [67]. Zn^{2+} має стимулюючий вплив на гліколіз; інгібує глюконеогенез; полегшує транспортування глюкози в адипоцити та потенціює пригнічення секреції глюкагону; сприяє зниженню рівня загального холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів та підвищенню рівня ЛПВЩ [226]. Численні дослідження продемонстрували зв'язок між ожирінням і гомеостазом Zn^{2+} , зокрема у пацієнтів із ожирінням та високим рівнем лептину значно знижений рівень Zn^{2+} в крові і підвищена концентрація Zn^{2+} в сечі [34; 226]. У пацієнтів із ожирінням лікування препаратами Zn^{2+} призводило до зниження маси тіла та ІМТ, концентрації тригліцеридів із покращенням ліпопротеїнового профілю крові (зниженням ApoB/ApoA1, окислених ЛПНЩ, загального холестерину та холестерину ЛПНЩ), зниженням рівня лептину [34; 226; 235]. Zn^{2+} має антиоксидантні, протизапальні та антиапоптотичні властивості, тому його дефіцит призводить до апоптозу, запалення та оксидативного стресу [151; 165; 214]. У щурів, які отримували доксорубіцин, введення Zn^{2+} значно покращило функцію серця та зменшило апоптоз кардіоміоцитів [324]. Введення Zn^{2+} щурам, яких піддавали довгостроковій гіпобаричній гіпоксії, зменшило гіпертрофію правого шлуночка через активацію шляху HIF2 α /MTF-1/MT/ZIP12/РКС ϵ [41]. Добавка Zn^{2+} мишам з

дієт-індукованим ожирінням зменшувала гіпертрофію серця через активацію експресії металотіонеїну та пригнічення експресії Vcl-10 та p38 MAPK [305].

Zn²⁺ розслаблює ізольовані кровоносні судини щурів і людей, викликає гіперполяризацію гладком'язової мембрани, знижує артеріальний тиск у анестезованих щурів і збільшує кровотік, не впливаючи на частоту серцевих скорочень [52]. У гладком'язових клітинах коронарних судин людини добавки цинк посилював експресію Nrf2 і послаблював генерацію ROS [331].

За результатами досліджень, проведеними на кафедрі біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (з 2023 р. – кафедра біохімії ім. професора О.О. Пентюка) α -ЛК та цинк сульфат підвищували рівень H₂S та посилювали експресію ензимів транссульфування *CSE* та *CBS*, зменшували рівні ФНП α та IGF-1 в нирках щурів з дієт-індукованим ожирінням [2; 54]. NaHS підвищував експресію *CSE* та рівень H₂S в міокарді та аорті щурів з стрептозотоцин-індукованим діабетом, що асоціювалось зі зниженням рівня галектину-3 в сироватці крові, міокарді та нирках щурів [213].

Резюме. Таким чином, у патобіохімію кардіоваскулярної коморбідності ожиріння інтегровані порушення чисельних метаболічних процесів, у тому числі обміну сірковмісних біологічно активних сполук, розлади гормональної та адипокінової регуляції, імунозапальний процес. Тривалий латентний період формування кардіометаболічних порушень спонукає до пошуку нових шляхів ранньої діагностики та профілактики ураження судин та серця за умов ожиріння. Встановлення ролі H₂S в адипокіновій регуляції та механізмах ураження серцево-судинної системи, як і порівняльна оцінка ефективності метаболічної кардіопротекції еталонними та потенційними модуляторами мітохондріальних та цитозольних шляхів сульфідного обміну за умов аліментарного ожиріння залишається актуальним завданням медичної біохімії.

Основні результати розділу висвітлені в наступних публікаціях: [3; 4; 5; 6; 7; 8; 15; 16; 19; 20; 57; 58; 344; 346].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ, МОДЕЛІ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика експериментальних тварин та моделей

Біоетичні норми, умови утримання, рандомізація тварин на серії дослідів. Досліди проведені на 140 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях з початковою масою тіла 150-180 г. Експериментальні дослідження заплановані та проведені згідно біоетичних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Директив Ради Європи 2010/63/EU (2010), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», відображених у резолюціях I-VII Національних конгресів України з біоетики (Київ, 2001-2019), що засвідчено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 8 від 25.10.2018, № 4 від 01.04.2024).

Упродовж всього терміну дослідження лабораторні тварини перебували в стандартних умовах віварію ВНМУ ім. М.І. Пирогова: за 12-годинного світлового режиму день/ніч, температури 20-24° С, вологості повітря 50-60 %, з вільним доступом до води та їжі. Щурів, відібраних для дослідження, витримували на карантині 10 днів, за 24 години до початку експерименту їх оглядав кваліфікований зоотехнік. У дослідження були включені лише здорові особини. Рандомізацію тварин у дослідні групи проводили шляхом мінімізації розбіжностей за масо-ростовими параметрами. Усі маніпуляції виконувались в стандартних умовах, вранці, з 9-ої до 11-ої години. Упродовж всього терміну дослідів визначали кількість спожитого корму та води (щоденно); масу тіла та назоанальну довжину тіла (через кожних 7 днів). У визначені терміни проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом (тіопентал натрію 100 мг/кг в/оч). Відповідно до мети та задач дослідження

лабораторні тварини були розподілені на 2 серії дослідів (табл. 2.1). В групі включалось по 5-10 тварин з дотриманням принципу мінімальної кількості спостережень для забезпечення статистичної значущості результатів.

Таблиця 2.1

Розподіл щурів за серіями дослідів

№№ серії	Характеристика серії дослідів	Кількість тварин
1.1	Порівняльна оцінка впливу еталонних модуляторів шляху H ₂ S/ЦГЛ (пропаргілгліцину, натрій гідрогенсульфіду) і потенційних модуляторів – кофакторів мітохондріальних шляхів обміну H ₂ S (α-ліпоєвої кислоти, цинку сульфату, тіосульфату натрію) на соматометричні параметри (масу тіла, ІМТ, індекс Лі, індекс ожиріння), біохімічні показники плазми крові (рівні H ₂ S, цистеїну, вісфатину, адипонектину, ліпідний спектр крові) щурів із змодельованим експериментальним ожирінням (ЕО)	70
1.2	Порівняльна оцінка впливу пропаргілгліцину, натрій гідрогенсульфіду, α-ліпоєвої кислоти, цинку сульфату, тіосульфату натрію на біохімічні показники в міокарді та грудній аорті (рівні H ₂ S, активність H ₂ S-синтезуючих ензимів, ензимів, залучених в депонування та утилізацію сульфідів в мітохондріях) у щурів з ЕО	
1.3	Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H ₂ S на експресію гена CSE в міокарді та грудній аорті, рівні вісфатину, ФНПа (в міокарді), ендотеліну-1 (в сироватці крові) та дослідження зв'язку з маркерами ожиріння та показниками сульфідного обміну у щурів з ЕО	70
2.1	Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H ₂ S на мікроскопічні зміни в міокарді щурів з ЕО	
Всього тварин		140

Модель експериментального ожиріння (ЕО). Стан ЕО у дослідних тварин викликали відомим методом – шляхом застосування висококалорійної дієти (ВКД) з підвищеним вмістом жирів [27; 159; 267]. Застосована в роботі ВКД складалась з наступних компонентів: основна дієта – 60 %, яйце варене – 10 %, свинячий ляд (з додаванням м'ясного фаршу у пропорції 3:1) – 10%,

цукор – 9 %, арахіс (очищений сирий) – 5 %, молоко (цільне сухе) – 5 %, рослинна олія (кунжутна) – 1 %. ВКД містила 15,7 % білків, 39,5 % жирів, 44,8 % вуглеводів (за калоражем); загальна енергетична цінність становила 4,33 ккал/г [54]. Тварини контрольної групи увесь термін дослідження отримували основну дієту – повнораціонний гранульований корм для лабораторних гризунів (ПК120-2 (P50258-92), ТОВ «НВП Ф.У.Д.», Україна), що містив 22,1 % білків, 10,8 % жирів, 67,1 % вуглеводів (за калоражем) з енергетичною цінністю 2,71 ккал/г. В годівниці відповідну дієту вносили в надлишковій кількості, із розрахунку 20 г сухого корму на одну тварину упродовж 1-го тижня, з наступним щотижневим підвищенням кількості харчової порції (+ 1 г сухого корму на 1 особину); залишки корму щоденно зважували. Усі тварини отримували охолоджену кип'ячену воду у скляних поїлках, доступ до корму та води був *ad libitum*. За цих умов дослідні тварини досягли стану ЕО через 8 тижнів годування ВКД, що було визначено за відповідними змінами соматометричних параметрів (приріст індексу маси тіла $\geq 20\%$; збільшення індексу Лі $\geq 0,310$) [159; 225]. Упродовж наступних 2-х тижнів 5 груп дослідних тварин з ЕО отримували модулятори обміну H_2S (на тлі ВКД). Загальна тривалість експерименту становила 10 тижнів.

З метою модуляції різних шляхів обміну H_2S були застосовані:

1) «еталонні» модулятори рівня H_2S :

- D,L-пропаргілгліцин (ППГ) – селективний необоротний інгібітор H_2S -синтезуючого ензиму цистатіонін- γ -ліази вводили в дозі 50 мг/кг внутрішньочеревинно (в/оч) 1 раз на добу;
- натрій гідрогенсульфід (NaHS) – неорганічний донор H_2S вводили в дозі 3 мг/кг в/оч 1 раз на добу.

Еталонні модулятори вводили у дозах, які за даними літератури забезпечували зниження (ППГ) та підвищення (NaHS) рівня ендogenous H_2S у дорослих щурів і при цьому не викликали загибелі тварин [11; 21; 221].

2) потенційні модулятори мітохондріальних шляхів обміну H_2S :

- α -ліпоєва кислота (α -ЛК) – кофактор / косубстрат синтезу H_2S за участі ЦАТ/3-МСТ вводили внутрішньошлунково (в/шл) у дозі 100 мг/кг;
- цинк сульфат ($ZnSO_4$) – кофактор (потенційний активатор) синтезу H_2S за участі ЦАТ/3-МСТ вводили в/шл у дозі 124 мг/кг;
- натрій тіосульфат ($Na_2S_2O_3$) – альтернативний субстрат для синтезу H_2S за участі сульфуртрансфераз (3-МСТ, ТСТ) вводили в/шл у дозі 300 мг/кг.

Потенційні модулятори вводили у дозах, які за даними літератури виявляли позитивний вплив на серцево-судинну систему та/або метаболічні процеси [126; 257; 265] з урахуванням коефіцієнтів видової специфічності. Речовини вводили у вигляді свіжовиготовлених водних розчинів (при в/оч введенні – 0,1 мл на 100 г маси; при в/шл введенні – 1 мл на 100 г маси). У роботі використані D,L-пропаргілгліцин (Sigma, США), $NaHS \cdot H_2O$ (Sigma, США); α -ліпоєва (тіоктова) кислота (Берлін-Хемі, Німеччина); цинк сульфат (Тева, Польща); натрій тіосульфат (Фармстандарт-Біолік, Україна); тіопентал натрію (Київмедпрепарат, Україна).

2.2 Методи оцінки соматометричних параметрів

Упродовж всього терміну дослідження у тварин через кожних 7 днів вимірювали масу тіла (m , г) та назоанальну довжину тіла (l , см). Зважування та вимірювання проводилось в стандартних умовах, вранці, до чергового годування тварин. На основі даних параметрів розраховували соматометричні індекси як описано [178; 225]: 1) *індекс маси тіла* (ІМТ, kg/cm^2) – відношення маси тіла (г) до квадрату довжини тіла (cm^2); 2) *індекс Лі* (ум. од.) – відношення кореня кубічного маси тіла (г) до довжини тіла (см).

Критеріями ЕО у тварин вважали: 1) збільшення маси тіла понад 20 % відносно нормативного показника для тварин даного віку [283]. У щурів з моделлю ожиріння приріст маси тіла до 25 % вважається помірним, 26-40 % – середньої вираженості, > 40 % – важкого ступеня [24; 289]; 2) збільшення ІМТ

понад 20 % (в нормі після 3-х місячного віку ІМТ у здорових щурів майже не змінюється) [225]; 3) збільшення індексу Лі $\geq 0,310$ [24; 289].

Визначення індексу ожиріння (ІО): після евтаназії вилучали епідидимальну, ретроперитонеальну та мезентеріальну жирову тканину, підсушували фільтрувальним папером, зважували на аналітичних вагах. ІО (%) визначали як відсоткове відношення сумарної маси епідидимального, ретроперитонеального та мезентеріального жиру (г) до маси тіла (г) [179].

2.3 Методи одержання біологічного матеріалу

Одержання проб сироватки крові. Забір цільної крові здійснювали у стерильні пластикові пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) одразу після евтаназії тварин. Сироватку отримували центрифугуванням цільної крові при 1500 g 15 хв при 18-22 °С, проби відбирали в пластикові мікропробірки Eppendorf, зберігали при -20 °С до проведення дослідження.

Одержання проб тканин. Після торакотомії у тварин вилучали серце та грудну аорту, зважували, розраховували ваговий коефіцієнт серця (відсоткове відношення маси органу до маси тіла): $ВКС = (m_c / m_T) * 100\%$, де m_c – маса серця (мг), m_T – маса тіла (мг).

Серце та аорту промивали органи охолодженим розчином 1,15 % КСІ, відбирали наважку тканини (200 мг) для визначення вмісту H_2S , решту тканини подрібнювали ножицями, гомогенізували в середовищі 0,25 М сахарози, 0,01 М Трис (рН 7,4) у співвідношенні 1:4 (маса/об'єм) при 3000 об/хв (тефлон-скло), центрифугували 30 хв при 600 g при 4 °С, аліквоти супернатанту відбирали в мікропробірки Eppendorf, до проведення досліджень зберігали при -20 °С. Для ПЛР-досліджень проби тканин поміщали у стерильні контейнери і до проведення досліджень зберігали при -70 °С.

2.4 Біохімічні методи дослідження

Біохімічні дослідження виконані на базі кафедри біологічної та загальної хімії (з вересня 2023 року – кафедри біохімії ім. професора О.О. Пентюка) і науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво №114/21 від 03.09.2021) за безпосередньої участі автора. Засоби вимірювальної техніки, які використовувались в дослідженні, пройшли метрологічний контроль.

Визначали наступні біохімічні показники:

- для характеристики сульфідного обміну в серцево-судинній системі – визначали вміст H_2S , активність ензимів синтезу, депонування та утилізації H_2S в гомогенатах міокарда та аорти;
- для оцінки метаболічного стану та кардіометаболічного ризику – визначали в сироватці крові рівні адипокінів (вісфатину, адипонектину), рівні цистеїну та гідроген сульфїду; ліпідний спектр; розраховували індекс атерогенності;
- для оцінки метаболічних чинників ушкодження серцево-судинної системи – визначали в міокарді рівні прозапальних, профїброгенних, проліпогенних медіаторів – вісфатину і фактору некрозу пухлини альфа (ФНП α), в сироватці крові – рівень ендотелїну-1 (медіатора запалення та вазоконстриктора).

За даними літератури, вісфатин, ФНП α , адипонектин продукуються вісцеральною ЖТ [112], а також експресуються кардіоміоцитами [66; 70; 269; 305]. Рівень експресії адипонектину в міокарді є дуже низьким (у 33 тис рази нижче, ніж у ЖТ) [269], тому його вміст визначали лише в сироватці крові.

Вміст H_2S в міокарді та аорті визначали за методом Wiliński B. [315]. Наважку тканини подрїбнювали ножицями, гомогенїзували в середовищі 0,01 М NaOH у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об/хв (тефлон-скло). До 1 мл гомогенату додавали 250 мкл 50 % ТХО, центрифугували при 1200 g 15 хв. В супернатанті визначали вміст H_2S за реакцією з N,N-диметил-пара-

фенілендіаміном в присутності FeCl_3 [96]. Оптичну щільність проби вимірювали при 670 нм в кюветі з довжиною оптичного шляху 1,0 см (Arel PD-303, Saitama, Japan). Вміст S^{2-} розраховували за калібрувальним графіком, стандартом слугували водні розчини $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (31,2-3120 мкМ).

Визначення H_2S -синтезуючої активності міокарду та аорти. В пробах постядерних гомогенатів органів активність H_2S -синтезуючих ензимів визначали за приростом сульфід-аніону за методом Stipanuk M., Beck P. [277] у модифікації [21; 22; 23]. Визначали швидкість десульфуровування L-цистеїну за участі цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1), цистеїнамінотрансферази (ЦАТ, КФ 2.6.1.3) разом з 3-меркаптопіруватсульфуртрансферазою (3-МСТ, КФ 2.8.1.2); швидкість утворення H_2S з тіосульфат-аніону за участі тіосульфатсульфуртрансфераз (ТСТ). Склад інкубаційних середовищ наведено у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Склад інкубаційних середовищ для визначення активності H_2S -синтезуючих ензимів в міокарді та аорті щурів

№	Ензим	Склад інкубаційних середовищ (кінцеві концентрації)	
		Міокард	Аорта
1	ЦГЛ	L-цистеїн 6,0 мМ, ПАЛФ 1,34 мМ, Тріс-НСІ буфер 0,08 М (рН 8,5)	L-цистеїн 3,3 мМ, ПАЛФ 0,67 мМ, Тріс-НСІ буфер 0,083 М (рН 8,5)
2	ЦАТ / 3-МСТ	L-цистеїн 6,0 мМ, α -кетоглутарат 1,6 мМ, ПАЛФ 1,34 мМ, Тріс-НСІ буфер 0,08 М (рН 8,5)	L-цистеїн 3,3 мМ, α -кетоглутарат 0,825 мМ, ПАЛФ 0,67 мМ, Тріс-НСІ буфер 0,083 М (рН 8,5)
3	ТСТ	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,2 мМ, дитіотреїтол 2,3 мМ, Тріс-НСІ буфер 0,09 М (рН 8,5)	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,2 мМ, дитіотреїтол 2,3 мМ, Тріс-НСІ буфер 0,09 М (рН 8,5)

До 0,5 мл інкубаційного середовища додавали 0,2 мл постядерного гомогенату. Проби інкубували при 37 °С 60 хв у герметично закоркованих пластикових пробірках (для попередження втрат H_2S). Реакцію зупиняли

охолодженням пробірок на льоду, додавали 1 % розчин ацетату цинку для зв'язування утвореного H_2S . Контрольні проби обробляли аналогічно дослідним, окрім того, що пробу гомогенату вносили в середовище після інкубації та охолодження. Вміст H_2S в середовищі визначали за реакцією з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном в присутності $FeCl_3$ [96].

Визначення активності ензимів депонування та утилізації H_2S . Активність тіоредоксинредуктази (КФ 1.8.1.9) визначали за швидкістю NADPH-залежного відновлення 5,5'-дітіобіс(2-нітробензоату) як описано [149]. Активність сульфітоксидази (КФ 1.8.3.1) визначали за швидкістю відновлення гексоціаноферату калію в присутності сульфід-аніону [82]. Вміст протеїну у пробах визначали відомим методом Lowry [197].

Біохімічні показники сироватки крові. Вміст H_2S в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за утворенням барвника метиленового синього як описано [362]. Вміст загального цистеїну в сироватці крові визначали за реакцією з нінгідрином після інкубації плазми з дитіотреїтолом [118]. *Визначення вмісту ліпідів сироватки крові.* Рівень загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали спектрофотометричними методами за комерційними наборами відповідно до інструкції виробника. Вміст холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W. Friedwald: $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - ХС\ ЛПВЩ - (0,45 \times ТГ)$. Індекс атерогенності (ІА) обчислювали за формулою: $ІА = (ЗХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$.

Кваліфікація реактивів: L-цистеїн, $Na_2S \cdot 9H_2O$, дитіотреїтол, реактив Елмана (DTNB), NADPH (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO, USA); α -кетоглутарат, піридоксальфосфат, N,N-диметил-пара-фенілендіамін сульфат (Fluka, Німеччина); набори «Холестерин-Ф», «Тригліцериди-Ф», «HDL-холестерин» (ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна). Інші реактиви були вітчизняного виробництва категорії х.ч.

Імуноферментні методи дослідження. Рівні вісфатину, адипонектину, ФНП α , ендотеліну-1 визначали методом ELISA за допомогою комерційних наборів відповідно до інструкції виробників. Вимірювання проводили на фотооптичному аналізаторі Stat Fax 303/Plus (США) при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр 630 нм). *Рівень вісфатину* визначали за набором RayBio Rat Visfatin Enzyme Immunoassay Kit (RayBiotech, США). Концентрації стандартних розчинів вісфатину – 0; 0,1; 1; 10; 100; 1000 нг/мл. Чутливість методу – 0,778 нг/мл, коефіцієнт варіації ≤ 10 %. *Рівень адипонектину* визначали за набором Adiponectin ELISA (DBC, Канада) відповідно до інструкції виробника. Концентрації стандартних розчинів адипонектину – 0; 2; 5; 10; 25; 50 нг/мл. Чутливість методу – 0,06 нг/мл, коефіцієнт варіації ≤ 10 %. При розрахунку результатів враховували фактор розведення сироватки крові. *Рівень фактору некрозу пухлин альфа (ФНП α)* визначали за набором Rat TNF α Immunoassay Rat TNF-alpha ELISA Kit (RayBiotech, США). Концентрації стандартних розчинів ФНП α – 0; 82,3; 246,9; 740,7; 2222; 6667 пг/мл. Чутливість методу – 25 пг/мл, коефіцієнт варіації ≤ 10 %. *Рівень ендотеліну-1* визначали за набором Endothelin (1-21) (Biomedica, Австрія). Концентрації стандартних розчинів ендотеліну – 0; 0,625; 1,25; 2,5; 5; 10 фмоль/мл. Чутливість методу – 0,02 фмоль/мл, коефіцієнт варіації ≤ 10 %.

2.5 Метод дослідження рівня експресії гена *CSE*

Рівень експресії гена цистатіонін- γ -ліази (*CSE*) визначали за допомогою кількісної полімеразно-ланцюгової реакції в режимі реального часу (qRT-PCR) [142]. Дослідження виконано в ННКДЛ ПЛР ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про атестацію №051/15) під керівництвом завідувача Людкевич Г.П., якій автор висловлює глибоку вдячність за надану допомогу.

Загальну РНК виділяли з тканин за допомогою комплекту реагентів Quick-RNA MicroPrep Kit (Zymo Research, США). кДНК отримували в реакції зворотної транскрипції за допомогою набору реагентів ProtoScript M-MuLV

First Strand cDNA Synthesis Kit (New England BioLabs, США). Реакційна суміш для проведення реакції зворотної транскрипції включала 2 мкл праймермікс (60 мкМ оліго(dT)₂₃), 2 мкл (50 од/мкл) оберненої транскриптази M-MuLV-Reaction Mix, 8 мкл деіонізуючої води, вільної від РНКаз. До 10 мкл суміші додавали 2 мкг загальної РНК. Експресію гена *CSE* визначали в присутності барвника SYBR Green I за допомогою детектувального ампліфікатора CFX 96 (Bio Rad, USA). Реакційна суміш містила 10 x буфер для ампліфікації з барвником SYBR Green I; 25 мМ MgCl₂; 2,5 мМ дезоксинуклеозидтрифосфатів; специфічні праймери цільового гена *CSE* та референтного гена β -актину; 5 Од/мкл SynTaq ДНК-полімерази. До суміші додавали 5 мкл зразка кДНК. Праймери цільового та референтного генів [142]:

CSE: F (прямий) 5'-GCTGAGAGCCTGGGAGGATA-3',
R (зворотний) 5'-TCACTGATCCCGAGGGTAGCT-3';
 β -актин: F (прямий): 5'-ACCCGCGAGTACAACCTTCTT-3',
R (зворотний) 5'-TATCGTCATCCATGGCGAACT-3'.

Режим ампліфікації: 94 °C 3 хв; 40 циклів: 94 °C 15 с; 64 °C 40 хв. Для перевірки відтворюваності результатів qRT-PCR аналіз повторювали тричі з кожним зразком. Для аналізу даних застосовували відносний Ct метод з розрахунком за формулою $2^{-\Delta Ct}$ відносного рівня мРНК цільового гену / β -актину (у.о.) [248].

2.6 Морфологічні методи дослідження

Морфологічні дослідження виконані у Вінницькому обласному патолого-анатомічному бюро (ліцензія МОЗ України АЕ №638623 від 23.04.2015, №240). Для мікроскопічного дослідження забирали шматочки міокарду лівого шлуночка, фіксували в 10 % розчині формаліну з тривалістю експозиції не більше 48 годин (для запобігання аутолізу, стабілізації клітин і тканин). Дегідратацію шматочків міокарду проводили в спиртах зростаючої концентрації, в подальшому їх заливали в парафінові блоки. Готували напівтонкі зрізи (4-5-мкм) на санному мікротомі (Мікромед МС-2М), проводили забарвлення зрізів гематоксиліном і еозином. Гістологічні

препарати вивчали на світлооптичному рівні з використанням світлового мікроскопу Olympus BX-41 (Olympus Europe GmbH, Японія). Мікрофотографії виготовляли за допомогою фотокамери Olympus C-5050 Zoom (Olympus Europe GmbH, Японія).

2.7 Методи статистичної обробки цифрового матеріалу

Обробку даних проводили за допомогою стандартних методів варіаційної статистики із застосуванням пакету прикладних програм MS Excel та IBM Statistics SPSS 26 for Windows. Оцінювали значення (M), стандартне відхилення, похибку середнього (m), статистичну значущість відмінностей. Для оцінки міжгрупових відмінностей досліджуваних показників визначали параметричний t -критерій Ст'юдента (при нормальному розподілі) та непараметричний критерій U Мана-Уїтні (при відхиленні від нормального розподілу). Нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро-Уїлка (W). Для оцінки можливих зв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз (Spearman, Pearson). Для оцінки окремих показників застосовували перцентильний аналіз. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Результати наведено як $M \pm m$ або Me [IQR].

Резюме. Зазначені моделі та методи досліджень дозволяють об'єктивно провести порівняльну оцінку впливу еталонних та потенційних модуляторів обміну H_2S на стан серцево-судинної системи у щурів з ЕО, визначити роль кофакторів та косубстратів сульфідного обміну в метаболічній кардіопротекції, експериментально обґрунтувати нові напрямки профілактики кардіометаболічної коморбідності засобами з H_2S -модулювальною активністю.

Основні результати розділу висвітлені в наступних публікаціях: [9; 17; 18].

РОЗДІЛ 3

СТАН СИСТЕМИ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ ТА ЗА ДІЇ МОДУЛЯТОРІВ СУЛЬФІДНОГО ОБМІНУ

Роль різних шляхів обміну H_2S в механізмах ушкодження серцево-судинної системи за ожиріння остаточно нез'ясована, не визначений H_2S -модулюючий потенціал кофакторів, активаторів та косубстратів мітохондріальних шляхів сульфідного обміну. Тому завданнями даного розділу роботи було: 1) дослідити показники обміну H_2S в міокарді та аорті щурів за ЕО та оцінити їх зв'язок з соматометричними параметрами; 2) з'ясувати вплив ліпоєвої кислоти, цинку сульфату та тіосульфату натрію на обмін H_2S в серцево-судинній системі щурів за умов ЕО та порівняти його з дією «еталонних» модуляторів шляху H_2S / ЦГЛ (ППГ та $NaHS$).

3.1 Характеристика соматометричних параметрів тварин за експериментального ожиріння та дії модуляторів сульфідного обміну

На першому етапі дослідження були проаналізовані зміни соматометричних параметрів контрольних та дослідних тварин, які упродовж 10 тижнів отримували відмінні за калорійністю раціони, а з 8-го по 10-й тиждень 5 дослідних груп отримували «еталонні» чи «потенційні» модулятори сульфідного обміну. Початкова маса тіла усіх тварин на старті експерименту коливалась у межах 150-180 г (IQR 165; 179 г), назоанальна довжина тіла – у межах 15,6-18,8 см (IQR 16,6; 18,0 см), індекс маси тіла (ІМТ) – 0,461-0,643 г/см² (IQR 0,537; 0,610 г/см²). Усі сформовані групи були репрезентативними за масоростовими параметрами (табл. 3.1). Через 10 тижнів у контрольних щурів спостерігалось фізіологічне збільшення маси тіла (на 62,4 %, $p < 0,001$) відносно початкового рівня, при цьому суттєвих відмінностей між початковим

та фінальним ІМТ не спостерігалось, що свідчить про пропорційність змін маси та довжини тіла у процесі фізіологічного зростання тварин.

Через 10 тижнів застосування ВКД у всіх дослідних групах реєструвались ознаки ожиріння (див. табл. 3.1). Так, у щурів групи 2 (ЕО без введення модуляторів обміну H_2S) маса тіла та ІМТ були вищими на 32,5 та 43,0 % ($p < 0,001$), ніж в контролі.

Таблиця 3.1

Характеристика змін маси тіла та індексу маси тіла у щурів з ЕО ($M \pm m$)

Групи щурів (n=10)		Маса тіла, г		ІМТ, г/см ²	
		1-й тиждень	10-й тиждень	1-й тиждень	10-й тиждень
1	Контроль	167,0±3,7	271,2±3,1	0,549±0,009	0,565±0,010
2	ЕО	168,2±3,2	359,4±12,3***	0,582±0,016	0,808±0,009***
3	ЕО + ППГ	169,8±3,4	382,8±13,1***	0,579±0,016	0,839±0,012***
4	ЕО + NaHS	170,0±2,6	375,5±12,7***	0,576±0,018	0,738±0,009***§
5	ЕО + α -ЛК	173,3±4,0	364,4±12,7***	0,568±0,014	0,752±0,012***§
6	ЕО + ZnSO ₄	175,8±3,7	369,4±11,9***	0,572±0,010	0,753±0,017***§
7	ЕО + Na ₂ S ₂ O ₃	172,1±3,6	376,3±14,1***	0,570±0,014	0,801±0,011***

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи (** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$);

2. # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи;

3. § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи;

4. відмінності між групами 4, 5, 6, 7 – незначущі ($p > 0,05$).

За умов інгібування системи H_2S / ЦГЛ спостерігались більш виразні ознаки ожиріння: у щурів групи 3 (ЕО + ППГ) маса тіла та ІМТ були вищими на 41,2 та 48,5 % ($p < 0,001$), ніж в контролі. У щурів групи 4 (ЕО + NaHS), які отримували еталонний донор H_2S , маса тіла та ІМТ були вищими на 38,4 та 30,6 % ($p < 0,001$), ніж в контролі. При цьому фінальний ІМТ в групі 4 виявився нижчим на 8,6 та 12 % ($p < 0,05$), ніж в групах 2 та 3. Аналогічні закономірності щодо меншого приросту маси тіла та ІМТ прослідковувалась у щурів, які

отримували модулятори мітохондріальних шляхів обміну H_2S (цинк сульфат, ліпоєву кислоту, тіосульфат натрію). При цьому, ІМТ в групі 5 (ЕО + α -ЛК) виявився достовірно нижчим на 6,9 та 10,4 % ($p < 0,05$), а в групі 6 (ЕО + $ZnSO_4$) – на 6,5 та 10,2 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками в групах 2 та 3, відповідно.

Виявилось, що за умов перебування на основній дієті добовий приріст маси тіла коливався від 1,34 до 1,60 г/добу і в середньому становив $1,49 \pm 0,03$ г/добу (рис. 3.1 А). За перебування на ВКД середньодобовий приріст маси тіла у дослідних тварин становив $2,73 \pm 0,16$ г/добу, що було вищим в 1,83 рази ($p < 0,05$), ніж в контролі. За введення ППГ у щурів з ЕО спостерігалась тенденція до підвищення середньодобового приросту маси тіла ($p = 0,12$), що не спостерігалось в інших дослідних групах.

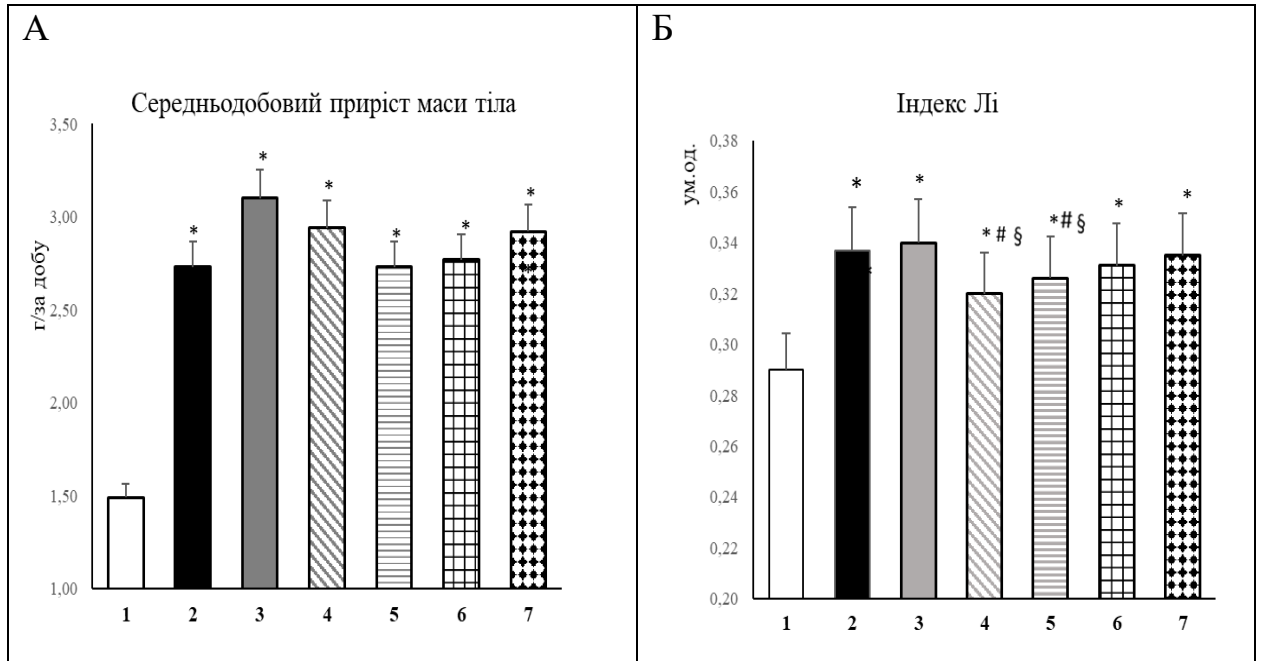


Рис. 3.1 Середньодобовий приріст маси тіла та індекс Лі в групах щурів з експериментальним ожирінням та в групі контролю ($M \pm m$, $n = 10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ $ZnSO_4$; 7 – ЕО + $Na_2S_2O_3$; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи.

Аналіз індексу Лі підтвердив закономірності, що були виявлені при аналізі ІМТ (рис. 3.1 Б). В контрольній групі фінальний індекс Лі становив

0,295±0,003 ум.од., а в групі 2 був вищим - 0,337±0,002 ум. од. ($p<0,05$). Аналогічні значення індексу Лі реєструвались в групі 3. У щурів з ЕО, які отримували NaHS та α -ЛК, індекс Лі становив 0,320±0,003 та 0,326±0,003 ум.од., що було нижчим, ніж в групах 2 і 3 ($p<0,05$). В групах 6 та 7 індекс Лі не суттєво відрізнявся від такого в групі 2. В цілому, міжгрупові відмінності за індексом Лі були менш виразними, ніж за іншими показниками.

Для об'єктивізації виявлених закономірностей був проведений аналіз індивідуальної різниці (динаміки) між початковими і фінальними значеннями маси тіла та ІМТ (рис. 3.2).

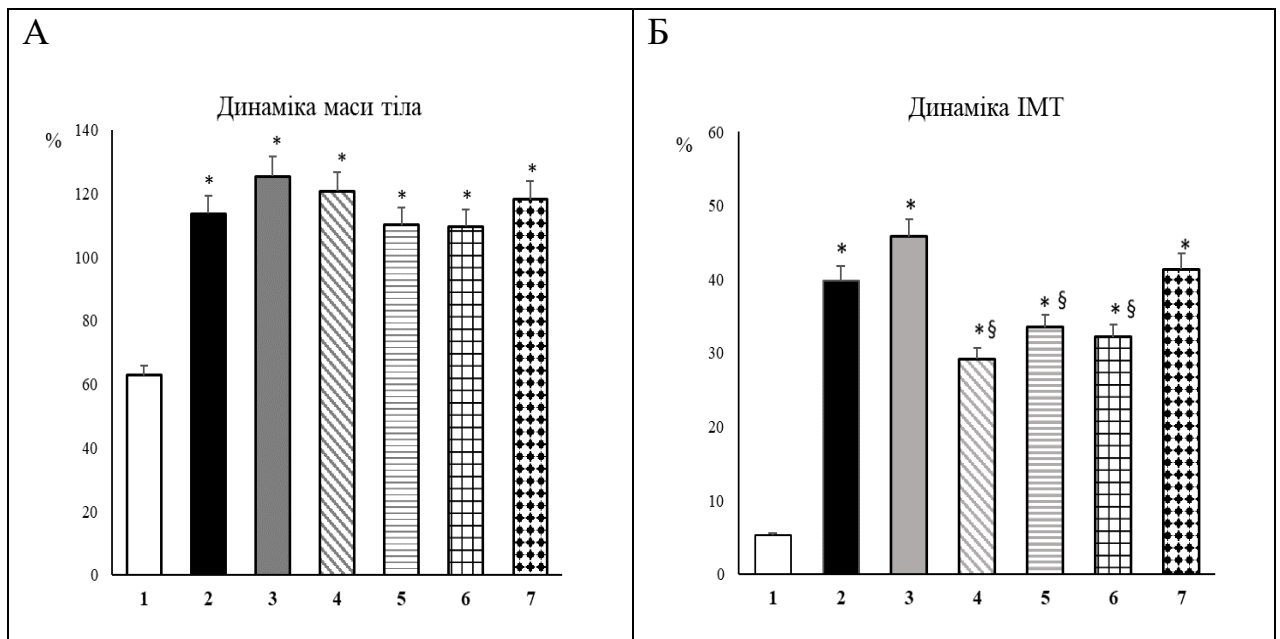


Рис. 3.2 Середні показники індивідуальної динаміки маси тіла та ІМТ у щурів з експериментальним ожирінням та в групі контролю ($M\pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ZnSO₄; 7 – ЕО + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – $p<0,001$ відносно 1-ої групи; § – $p<0,05$ відносно 3-ої групи; інші відмінності - $p>0,05$.

За умов 10-тижневого споживання основної дієти динаміка маси тіла щурів контрольної групи становила $62,7 \pm 2,15$ % (рис. 3.2 А), у той час як динаміка ІМТ склала $5,31 \pm 1,75$ % (рис. 3.2 Б). За ВКД динаміка маси тіла у тварин в групі 2 (ЕО) становила $113,8 \pm 6,63$ %, а ІМТ – $39,8 \pm 4,92$ %, що суттєво перевищувало показники в групі контролю ($p<0,001$). У щурів групи 3 показники динаміки маси тіла та ІМТ зросли більш виразно порівняно з

контролем ($p < 0,001$) і становили $125,5 \pm 6,94$ % та $45,8 \pm 4,28$ %, відповідно, але не суттєво відрізнялись від групи 2. За дії NaHS, α -ЛК та $ZnSO_4$ (групи 4, 5, 6) динаміка зазначених показників була вірогідно меншою, ніж в групі 3 ($p < 0,05$).

Дослідження сумарної маси ретроперітонеального, епідидимального та вісцерального жиру та аналіз індексу ожиріння (ІО) засвідчив, що при введенні ППГ підвищується накопичення вісцерального жиру, у той час як застосування донору NaHS та кофакторів мітохондріального обміну H_2S сповільнює цей процес. Так, маса внутрішнього жиру в групах 2, 3, 4, 5, 6 була вищою на 94,9; 136; 89,5; 78,9; 85,5; 97,5 % ($p < 0,001$), а ІО – вищим на 47,6; 66,7; 37,5; 33,9; 43,6 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками в групі контролю, відповідно. ІО в групах 5 та 6 виявився статистично значуще меншим, ніж в групах 2 (на 9,3 та 7,8 %, $p < 0,05$) та групі 3 (на 19,6 та 18,4 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.2

Маса внутрішнього жиру та індекс ожиріння у щурів з експериментальним ожирінням та в групі контролю ($M \pm m$)

Групи щурів (n=10)		Сумарна маса ретроперітонеального, епідидимального та вісцерального жиру, г	Індекс ожиріння, ум. од. (г жиру / 100 г маси тіла)
1	Контроль	$7,49 \pm 0,10$	$2,77 \pm 0,06$
2	ЕО	$14,6 \pm 0,34^{***}$	$4,09 \pm 0,08^{***}$
3	ЕО + ППГ	$17,7 \pm 0,57^{***}$	$4,62 \pm 0,04^{***\#}$
4	ЕО + NaHS	$14,2 \pm 0,29^{***\S}$	$3,81 \pm 0,11^{***}$
5	ЕО + α -ЛК	$13,4 \pm 0,33^{***\#\S}$	$3,71 \pm 0,15^{***\#\S}$
6	ЕО + $ZnSO_4$	$13,9 \pm 0,46^{***\#\S}$	$3,77 \pm 0,05^{***\#\S}$
7	ЕО + $Na_2S_2O_3$	$14,8 \pm 0,34^{***}$	$3,98 \pm 0,11^{***}$

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи (** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$);

2. # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи;

3. § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи.

Отже, введення кофакторів мітохондріальних шляхів обміну H_2S (α -ЛК, $ZnSO_4$, $Na_2S_2O_3$) сповільнювало приріст жирової маси у щурів з ЕО на тлі ВКД, у той час як за дії ППГ (інгібітору синтезу H_2S) відмічалась тенденція до збільшення соматометричних ознак ожиріння та маси вісцерального жиру.

3.2 Зміни активності системи H_2S / цистатіонін- γ -ліаза в міокарді та грудній аорті щурів за умов експериментального ожиріння та дії модуляторів сульфідного обміну

На наступному етапі ми оцінили стан системи H_2S / ЦГЛ в міокарді та аорті щурів за умов ЕО та при введенні еталонних та потенційних модуляторів сульфідного обміну. Застосування ВКД викликало формування дефіциту ендogenous H_2S в серцево-судинній системі щурів (рис. 3.3 А, Б). Так, в групі контролю вміст H_2S в міокарді та аорті становив $3,21 \pm 0,18$ та $2,15 \pm 0,11$ нмоль/мг протеїну, а в групі ЕО $-1,85 \pm 0,11$ та $1,35 \pm 0,06$ нмоль/мг протеїну, що було, відповідно, нижчим на 42,4 % та 37,2 % ($p < 0,001$). Введення ППГ поглиблювало дефіцит H_2S в міокарді та аорті щурів з ЕО: в групі 3 цей показник був на 58,2 та 68,8 % ($p < 0,001$) нижчим, ніж в контролі, та на 27,6 та 50,3 % ($p < 0,05$) нижчим, ніж у щурів групи 2. Введення $NaHS$ підвищувало рівень H_2S в міокарді та аорті щурів з ЕО; цей показник в групі 4 був вищим на 30,8 та 26,7 % ($p < 0,05$), ніж в групі 2. Усі застосовані метаболічні коректори забезпечили статистично значуще підвищення рівня H_2S в міокарді та аорті щурів з ЕО: α -ЛК (група 5) – на 44,8 та 51,1 % ($p < 0,01$), $ZnSO_4$ (група 6) – на 58,4 та 40 % ($p < 0,01$), $Na_2S_2O_3$ (група 7) – 32,4 та 19,3 % ($p < 0,05$), відповідно. За здатністю зменшувати дефіцит H_2S в серці та судинах вказані модулятори не поступались $NaHS$, а α -ЛК та $ZnSO_4$ навіть дещо перевершували його ефект.

ВКД викликала статистично значуще зниження активності ПАЛФ-залежного десульфурування L-цистеїну в серцево-судинній системі щурів (рис. 3.4 А, Б): в групі контролю активність ЦГЛ в міокарді та аорті становила $0,69 \pm 0,02$ та $0,98 \pm 0,03$ нмоль H_2S /хв·мг протеїну, а в групі 2 (ЕО) - $0,52 \pm 0,02$

та $0,63 \pm 0,04$ нмоль H_2S /хв·мг протеїну, що відповідно, було нижчим на 24,6 та 35,7 % ($p < 0,001$). Введення ППГ викликало більш виразне пригнічення ПАЛФ-залежного десульфування L-цистеїну: активність ЦГЛ в міокарді та аорті в групі 3 була на 39,1 та 56,1 % нижчою, ніж в контролі ($p < 0,001$) та на 19,2 та 31,7 %, нижчою, ніж в групі 2 ($p < 0,05$). Введення NaHS коригувало зміни активності ЦГЛ в міокарді та аорті за умов ЕО: цей показник в групі 4 (ЕО + NaHS) був вищим на 26,9 та 46 % ($p < 0,01$), ніж в групі 2. У щурів з ЕО, які отримували α -ЛК та $ZnSO_4$, також виявлялась вища активність ЦГЛ в міокарді (на 23,1 та 21,1 %, $p < 0,01$) та аорті (на 39,6 та 36,5 %, $p < 0,01$) порівняно з групою 2, що практично відповідало коригуючому ефекту NaHS. Введення $Na_2S_2O_3$ не викликало суттєвих змін активності ЦГЛ в міокарді та аорті у щурів з ЕО, і цей показник виявився статистично значуще нижчим (на 15,2 та 23,9%, $p < 0,05$), ніж у щурів з ЕО, які отримували NaHS.

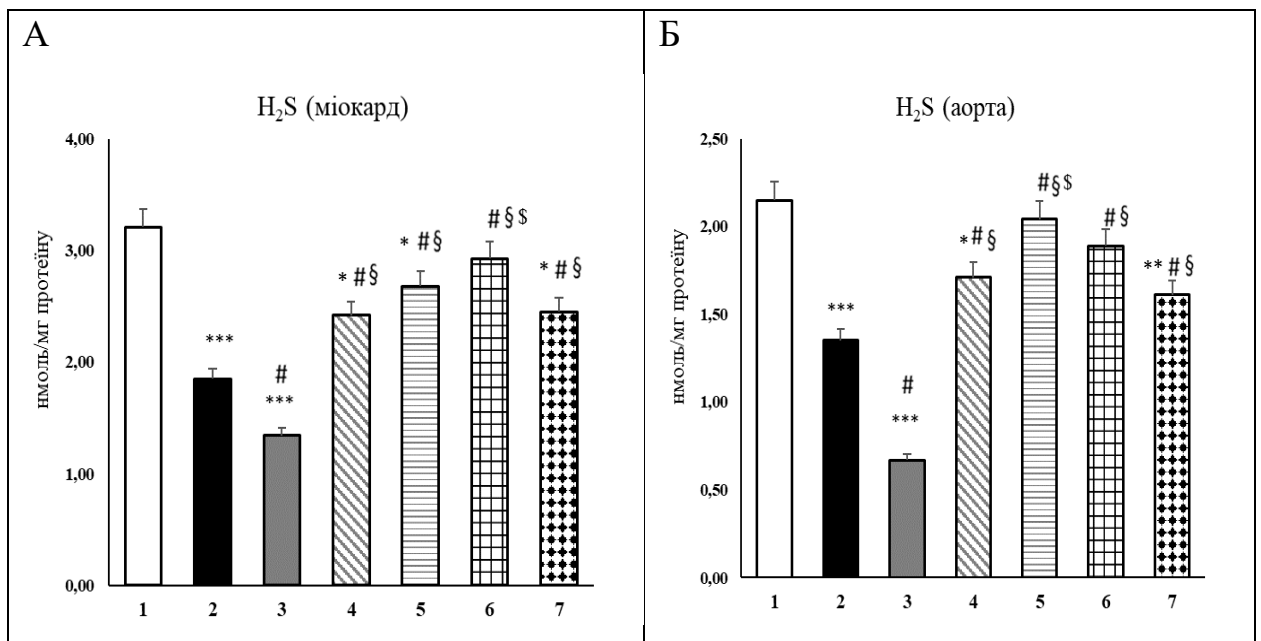


Рис. 3.3 Порівняльна оцінка впливу модуляторів на рівень H_2S в міокарді та аорті щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ $ZnSO_4$; 7 – ЕО + $Na_2S_2O_3$; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи (** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; \$ – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

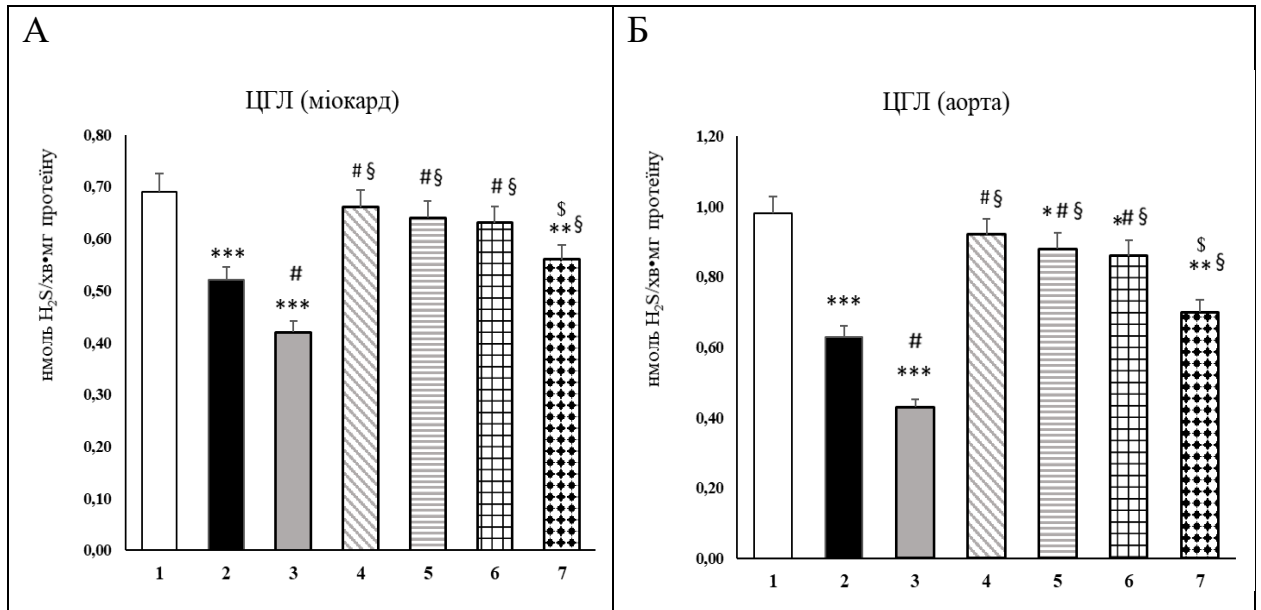


Рис. 3.4 Порівняльна оцінка впливу модуляторів на активність цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ) в міокарді та аорті щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – EO; 3 – EO+ППГ; 4 – EO+NaHS; 5 – EO+ α -ЛК; 6 – EO+ZnSO₄; 7 – EO + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи (** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; \$ – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

Кореляційний аналіз показав, що між соматометричними маркерами ожиріння та рівнем H₂S в серцево-судинній системі щурів виявляються статистично значущі обернені асоціації (табл. 3.3, рис. 3.5). Слід відзначити, що зв'язок рівня H₂S в міокарді та аорті із абсолютною масою тіла був менш тісним ($r = -0,31; -0,29; p < 0,01$), ніж з ІМТ ($r = -0,57; -0,60; p < 0,001$). Статистично значущі обернені зв'язки середньої сили виявлялись між рівнем H₂S в міокарді та аорті і сумарною масою внутрішнього жиру ($r = -0,55; -0,63; p < 0,001$), але більш тісні зв'язки були з індексом ожиріння ($r = -0,58; -0,64; p < 0,001$). Аналогічні закономірності були виявлені при аналізі кореляційних зв'язків між соматометричними параметрами та активністю ЦГЛ в міокарді та аорті щурів (табл. 3.4, рис. 3.6).

Коефіцієнти кореляції маси тіла, маси жиру з рівнем H_2S в міокарді та аорті щурів (n=70)

Показник		Коефіцієнти кореляції Spearman (r)	
		маса тіла	маса жиру
H_2S	міокард	-0,31; p=0,009	-0,55; p<0,001
	аорта	-0,36; p=0,002	-0,63; p<0,001

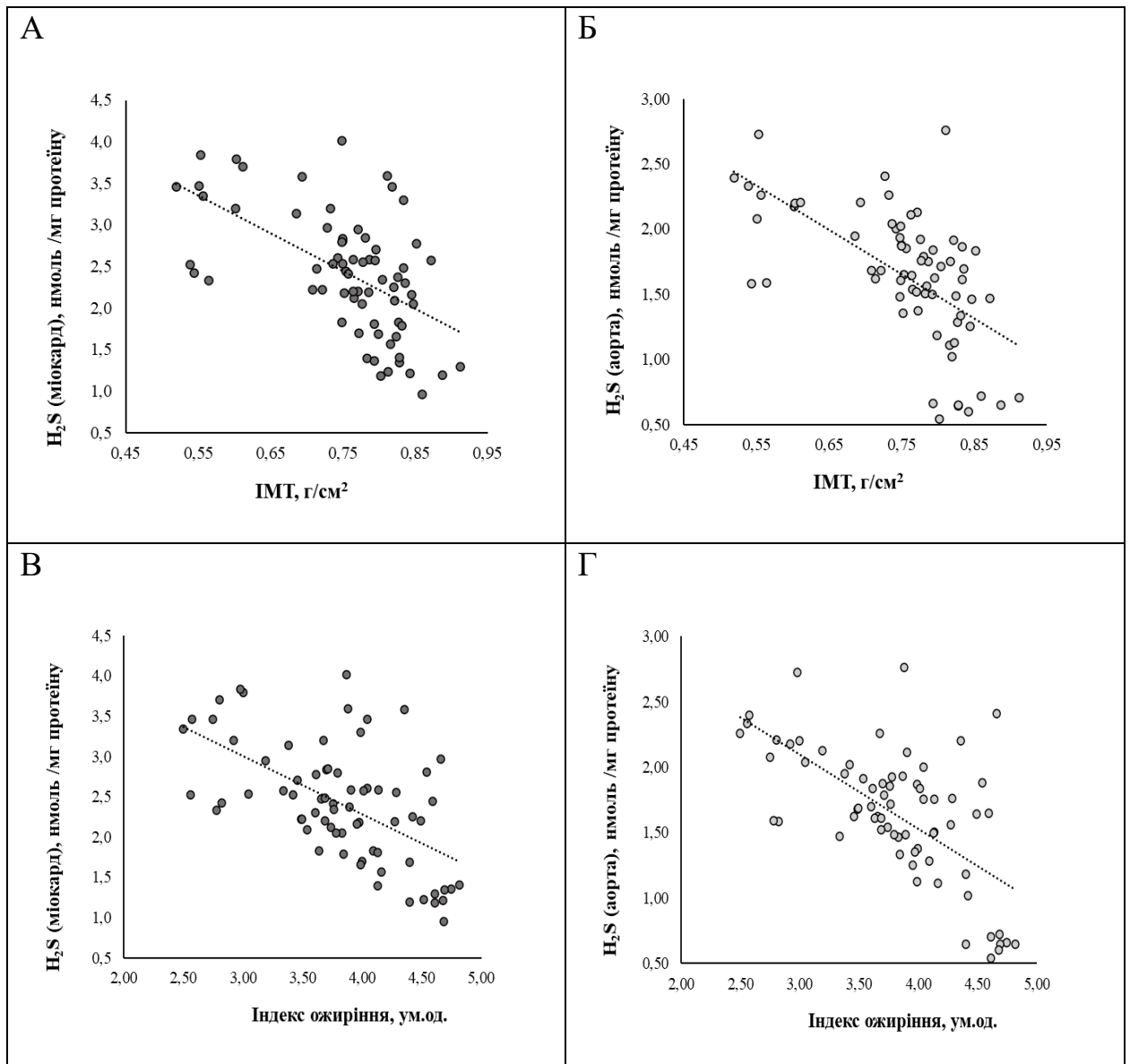


Рис. 3.5 Кореляційний зв'язок між індексом маси тіла (ІМТ), індексом ожиріння та рівнем H_2S в міокарді та аорті щурів (n=70).

Коефіцієнти кореляції маси тіла, маси жиру з активністю цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ) в міокарді та аорті щурів (n=70)

Показник		Коефіцієнти кореляції Spearman (r)	
		маса тіла	маса жиру
ЦГЛ	міокард	-0,30; p=0,011	-0,57; p<0,001
	аорта	-0,29; p=0,015	-0,55; p<0,001

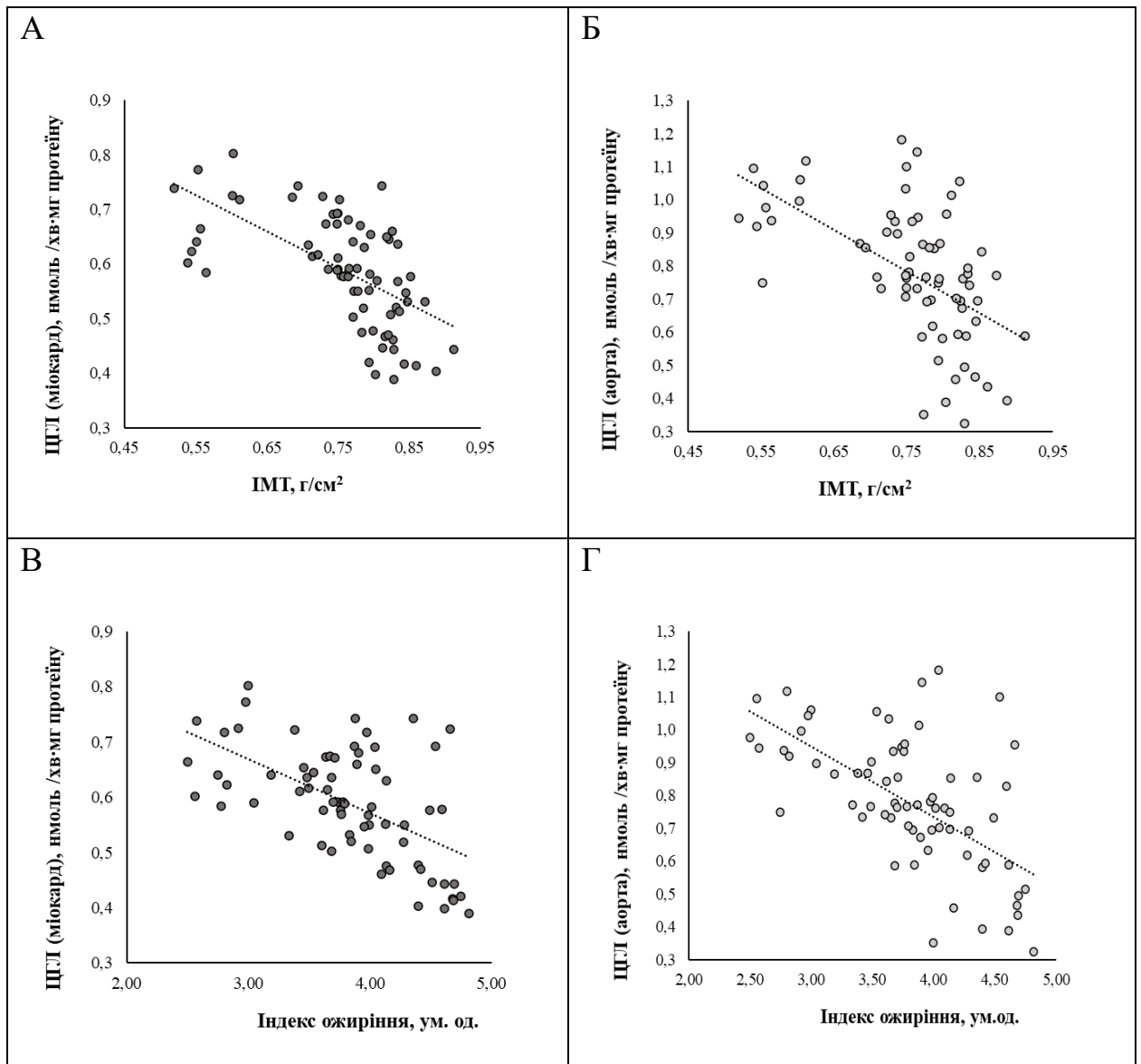


Рис. 3.6 Кореляційний зв'язок між індексом маси тіла (ІМТ), індексом ожиріння та активністю цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ) в міокарді та аорті щурів (n=70).

Слід відзначити, що зниження активності ЦГЛ в міокарді та аорті щурів менш тісно асоціювалось з підвищенням абсолютної маси тіла, у той же час зв'язок з масою внутрішнього жиру був більш сильним (див. табл. 3.4). Між ІМТ та активністю ЦГЛ в міокарді та аорті виявлявся обернений зв'язок середньої сили ($r = -0,60; -0,54; p < 0,001$), аналогічний за спрямованістю зв'язок виявлявся з індексом ожиріння ($r = -0,57; -0,59; p < 0,001$).

Таким чином, розвиток вісцерального ожиріння характеризується зниженням активності системи H_2S / ЦГЛ в серцево-судинній системі щурів без суттєвих відмінностей за змінами вказаних показників у міокарді та аорті. Донор H_2S (NaHS) та кофактори сульфідного обміну коригують активність ЦГЛ і запобігають розвитку дефіциту H_2S в серцево-судинній системі за умов ЕО. Під впливом ППГ інгібування активності системи H_2S /ЦГЛ в міокарді та аорті суттєво посилюється, що може посилювати несприятливі зміни в цих органах за умов ВКД.

3.3 Зміни активності мітохондріальних шляхів обміну H_2S в міокарді щурів за експериментального ожиріння та дії модуляторів сульфідного обміну

В подальшому вплив модуляторів на мітохондріальні шляхи сульфідного обміну був досліджений в міокарді, де експресія сульфуртрансфераз є більш активною. Встановлено, що 10-тижнева висококалорійна дієта викликала статистично значуще зниження активності мітохондріального синтезу H_2S в міокарді щурів (рис. 3.7 А, Б). В групі контролю активність ЦАТ/3-МСТ та ТСТ становила $1,56 \pm 0,06$ та $2,66 \pm 0,16$ нмоль H_2S /хв·мг протеїну, а в групі 2 (ЕО) – $0,94 \pm 0,04$ та $1,59 \pm 0,07$ нмоль H_2S /хв·мг протеїну, що було нижчим на 39,7 та 40,2 % ($p < 0,001$), відповідно. Введення ППГ викликало більш виразне пригнічення активності ЦАТ/3-МСТ та ТСТ в міокарді: в групі 3 ці показники були на 43,0 та 49,2 % нижчими, ніж в контролі ($p < 0,001$), але відмінності по відношенню до групи 2 не були статистично значущими. Введення NaHS викликало підвищення активності

ЦАТ/3-МСТ та ТСТ в міокарді за умов ЕО: групі 4 ці показники були вищими на 24,5 та 54,1 % ($p < 0,05$), ніж в групі 2. У щурів з ЕО введення α -ЛК викликало підвищення активності ЦАТ/3-МСТ та ТСТ на 40,4 і 23,9 % ($p < 0,05$), а введення $ZnSO_4$ – на 54,2 і 66 % ($p < 0,01$), відповідно, порівняно з групою 2. При застосуванні $Na_2S_2O_3$ реєструвалось помірне підвищення активності ЦАТ/3-МСТ (на 20,2%, $p < 0,05$) та значне зростання активності ТСТ (на 79,8%, $p < 0,05$), порівняно з групою 2.

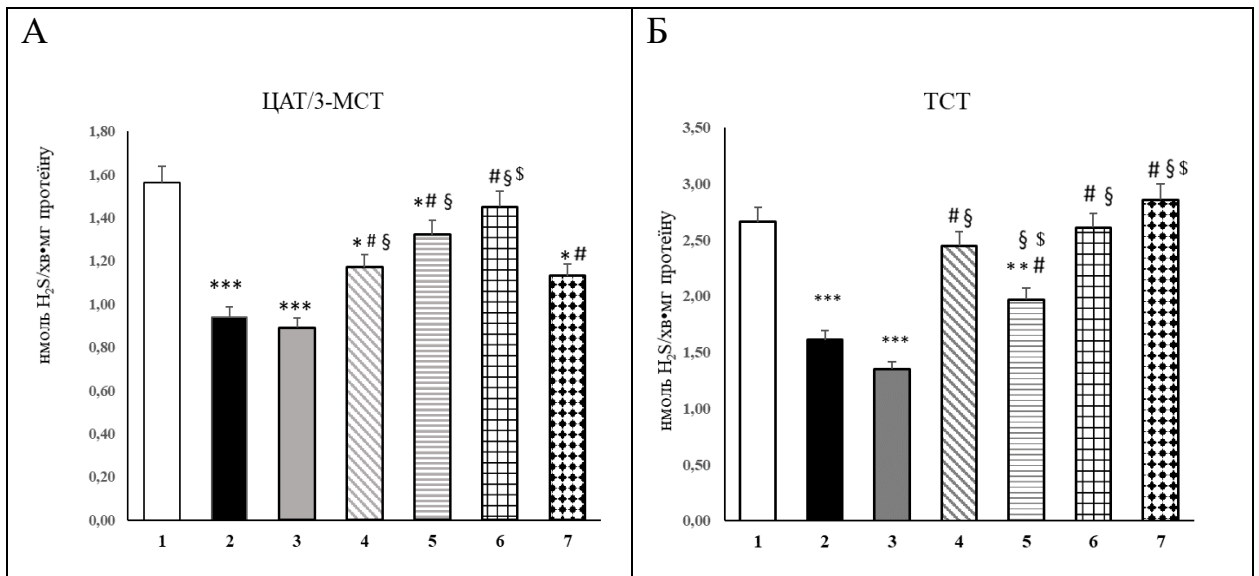


Рис. 3.7 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H_2S на активність шляхів ЦАТ/3-МСТ та ТСТ в міокарді щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ $ZnSO_4$; 7 – ЕО + $Na_2S_2O_3$; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи (** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; \$ – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

За умов ВКД спостерігалось зниження активності шляхів депонування та утилізації сульфідів в міокарді щурів (рис. 3.8). В групі контролю активність тіоредоксинредуктази становила $5,58 \pm 0,44$ нмоль DTNB / хв·мг протеїну та сульфітооксидази – $4,58 \pm 0,44$ нмоль $K_3[Fe(CN)_6]$ / хв·мг протеїну, а в групі 2 (ЕО) – $3,36 \pm 0,29$ нмоль DTNB / хв·мг протеїну ($p < 0,001$) та $2,74 \pm 0,27$ нмоль $K_3[Fe(CN)_6]$ / хв·мг протеїну ($p < 0,001$), відповідно. У щурів з ЕО, які отримували ППГ, активність тіоредоксинредуктази та сульфітооксидази

знижувалась більш виразно (на 59,3 та 44,3 %, $p < 0,001$) порівняно з контролем, але відмінності по відношенню до групи 2 не були статистично значущими. Натомість, введення NaHS щурам з ЕО забезпечило статистично значуще підвищення активності тіоредоксинредуктази та сульфітоксидази (на 38,4 та 39,0 %, $p < 0,01$) порівняно з групою 2. Введення α -ЛК, $ZnSO_4$ та $Na_2S_2O_3$ викликало підвищення активності тіоредоксинредуктази (на 46,1; 61,9 та 32,7 %, $p < 0,01$) та сульфітоксидази (на 32,1; 48,9 та 65 %, $p < 0,01$) порівняно з групою 2. За здатністю коригувати зміни активності мітохондріальних ензимів сульфідного обміну, індуковані висококалорійною дієтою, α -ЛК та $ZnSO_4$ не поступались NaHS, а $Na_2S_2O_3$ навіть перевершував його вплив на ТСТ та сульфітоксидазу (на 16,7 та 18,6 %, $p < 0,05$).

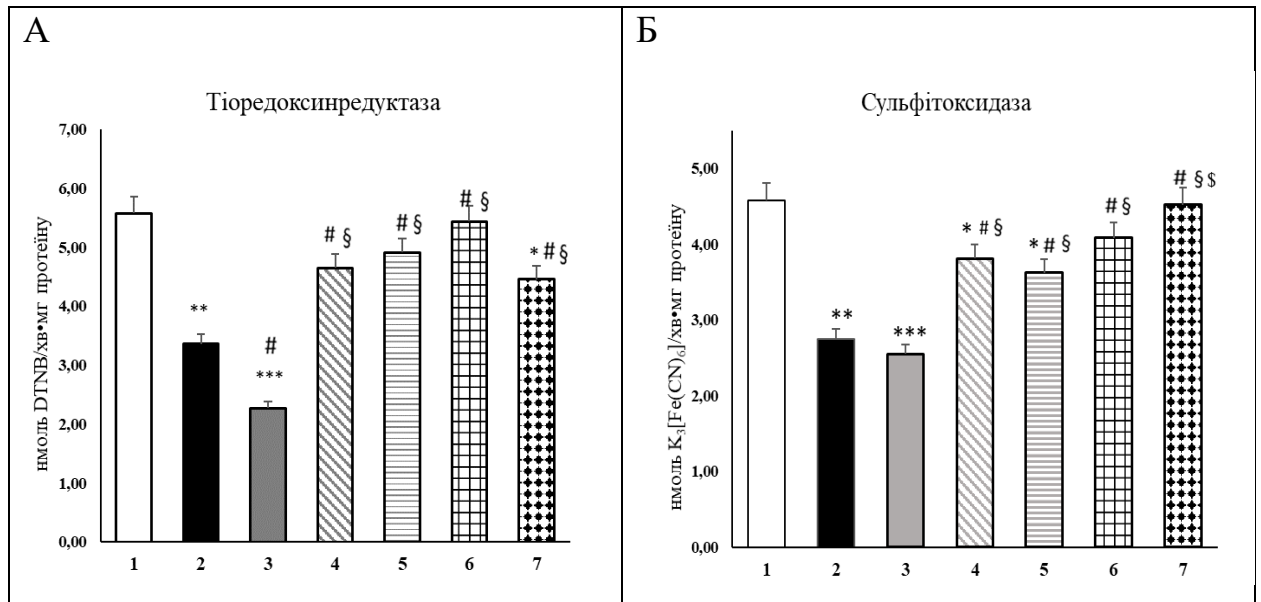


Рис. 3.8 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H_2S на мітохондріальні ензими сульфідного обміну в міокарді щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ $ZnSO_4$; 7 – ЕО + $Na_2S_2O_3$; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи (** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; \$ – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

Кореляційний аналіз засвідчив слабкі асоціації між змінами маси тіла у щурів і активністю мітохондріальних ензимів синтезу H_2S в міокарді щурів

(табл. 3.5). Підвищення маси тіла обернено корелювало з десульфуразною активністю шляху ЦАТ/3-МСТ ($r = -0,34$; $p=0,004$), але не виявлялось достовірної кореляції з активністю тіосульфатзалежного синтезу H_2S за участі ТСТ. У той же час, між сумарною масою внутрішнього жиру та активністю шляху ЦАТ/3-МСТ в міокарді виявлявся статистично значущий обернений зв'язок середньої сили ($r = -0,54$; $p<0,001$). Статистично значущий зв'язок виявлявся між сумарною масою жиру та активністю ТСТ ($r = -0,40$; $p=0,001$).

Асоціації активності H_2S -синтезуючих мітохондріальних ензимів з соматометричними індексами виявились більш тісними (рис. 3.9). Так, між ІМТ та активністю ЦАТ/3-МСТ виявлявся статистично значущий обернений зв'язок середньої сили ($r = -0,52$; $p<0,001$) і менш тісний зв'язок виявлявся з активністю ТСТ ($r = -0,36$; $p=0,002$). Також статистично значущі обернені зв'язки середньої сили виявлялись між індексом ожиріння та активністю ЦАТ/3-МСТ ($r = -0,53$; $p<0,001$) та ТСТ ($r = -0,47$; $p<0,001$).

Таким чином, зростання маси внутрішньої жирової тканини негативно більш суттєво впливає на продукування H_2S з цистеїну, ніж на його можливий синтез з тіосульфат-аніону. При цьому, асоціації соматометричних параметрів з активністю шляху ЦАТ/3-МСТ є меншими силою, ніж з активністю ЦГЛ в міокарді та аорті.

Таблиця 3.5

Коефіцієнти кореляції маси тіла, маси жиру з активністю мітохондріальних ензимів синтезу H_2S в міокарді щурів ($n=70$)

Показник	Коефіцієнти кореляції (r)	
	маса тіла	маса жиру
ЦАТ/3-МСТ	$-0,34$; $p = 0,004$	$-0,54$; $p < 0,001$
ТСТ	$-0,15$; $p = 0,204$	$-0,40$; $p = 0,001$

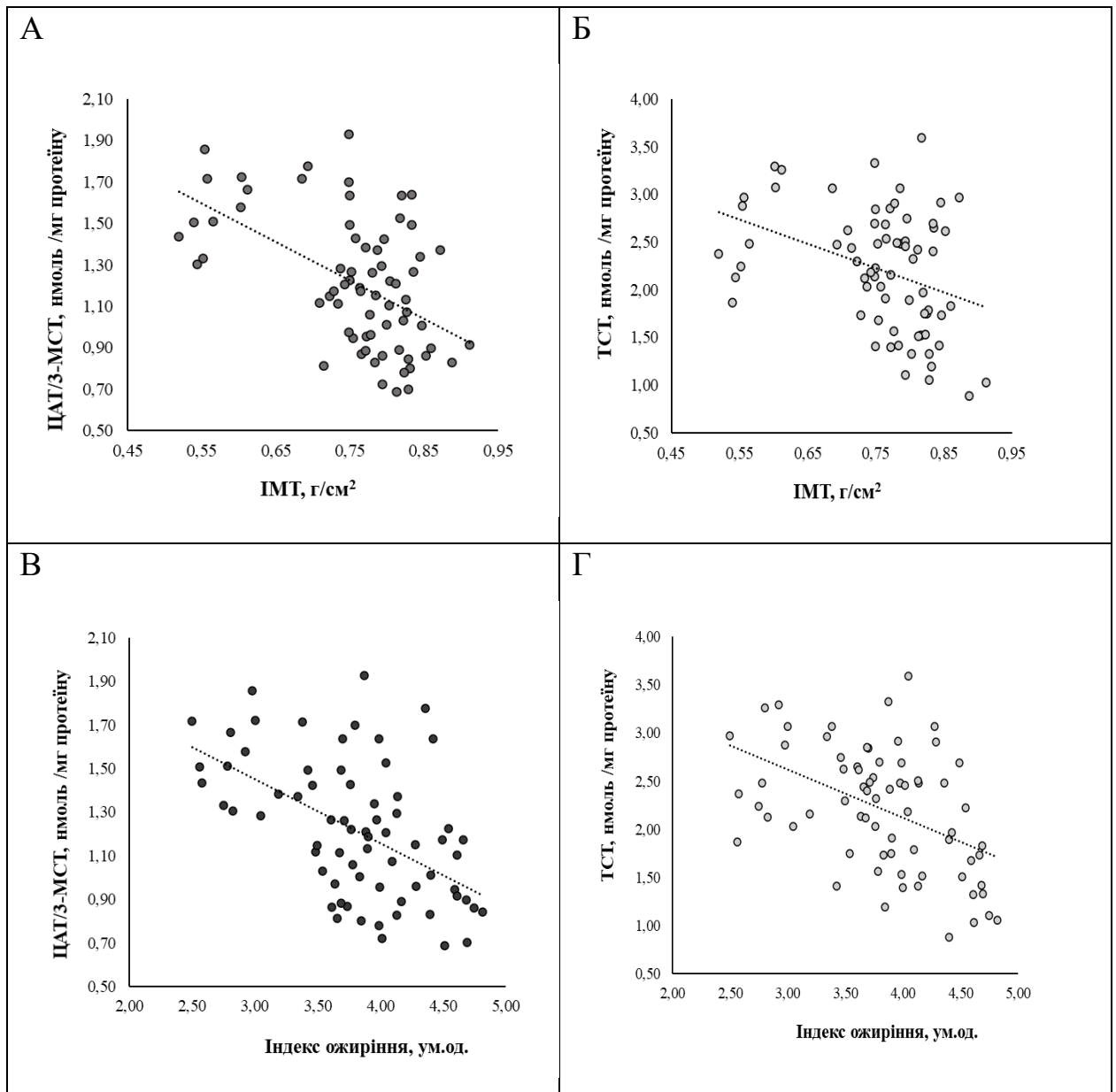


Рис. 3.9 Кореляційні зв'язки між індексом маси тіла (ІМТ), індексом ожиріння та активністю мітохондріальних ензимів синтезу H_2S в міокарді щурів ($n=70$).

Дослідження можливих асоціацій соматометричних параметрів з активністю ензимів утилізації та депонування H_2S не виявило статистично значущих зв'язків з масою тіла щурів (табл. 3.6), однак засвідчило наявність обернених зв'язків середньої сили між масою внутрішнього жиру та активністю тіоредоксинредуктази і сульфітоксидази ($r = -0,46; -0,43; p < 0,001$) в міокарді. Статистично значущі зв'язки середньої сили виявлялись між активністю зазначених ензимів та соматометричними індексами (рис. 3.10).

Коефіцієнти кореляції маси тіла, маси жиру з активністю мітохондріальних ензимів утилізації H_2S в міокарді щурів (n=70)

Показник	Коефіцієнти кореляції (r)	
	маса тіла	маса жиру
Тіоредоксинредуктаза	-0,17; p = 0,152	-0,46; p < 0,001
Сульфітоксидаза	-0,11; p = 0,346	-0,43; p < 0,001

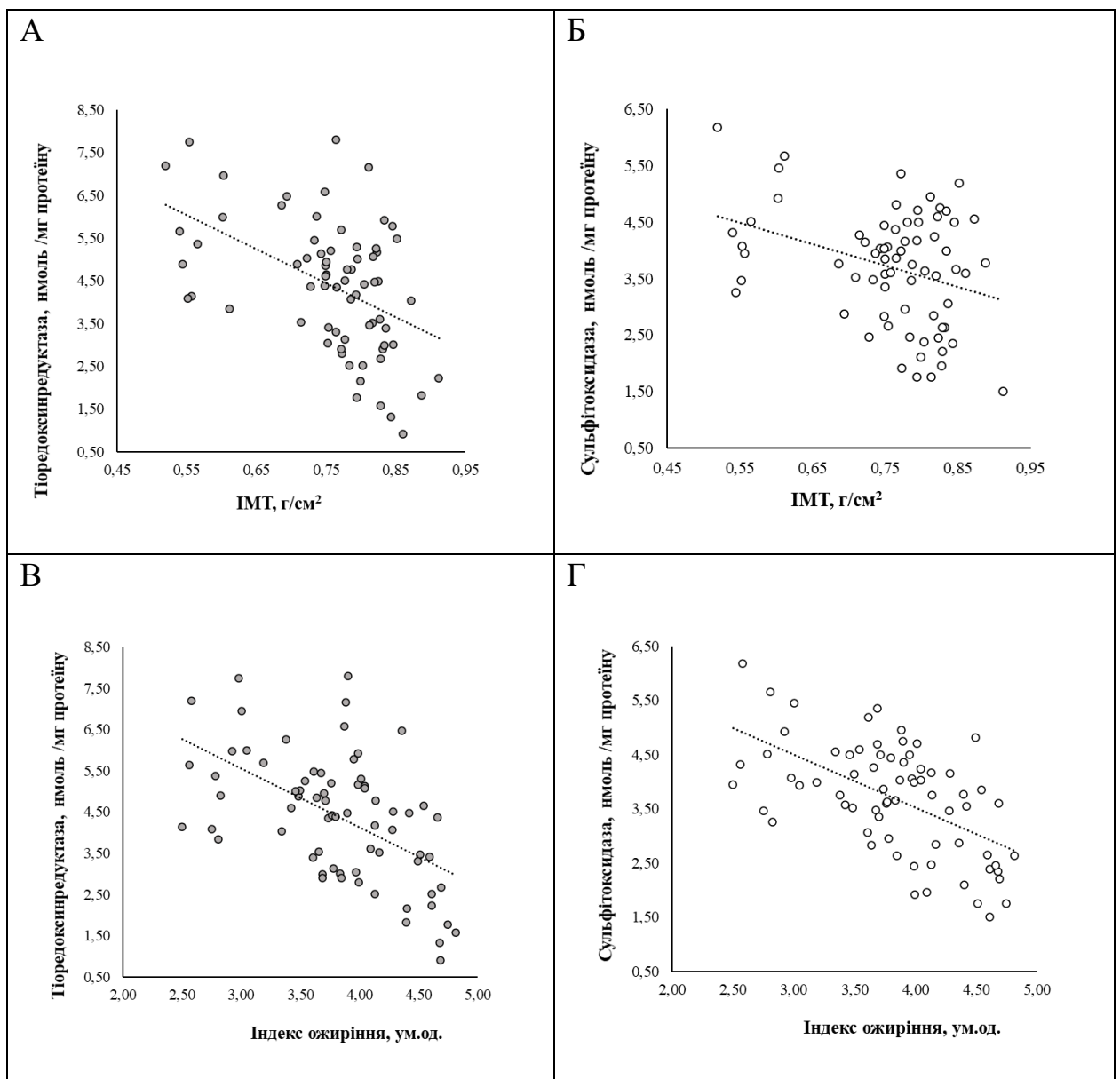


Рис. 3.10 Кореляційні зв'язки між індексом маси тіла (ІМТ), індексом ожиріння та активністю мітохондріальних ензимів утилізації H_2S в міокарді щурів (n=70).

ІМТ обернено корелював з активністю тіоредоксинредуктази ($r = -0,47$; $p < 0,001$) та сульфітоксидази ($r = -0,34$; $p = 0,004$) в міокарді. Більш тісні обернені асоціації виявлялись між індексом ожиріння та активністю зазначених ензимів ($r = -0,55$; $-0,57$; $p = 0,001$)

Таким чином, підвищення кількості внутрішнього жиру є негативною детермінантою активності мітохондріальних ензимів синтезу та утилізації H_2S в серцево-судинній системі щурів. Потенційні модулятори (α -ЛК, $ZnSO_4$, $Na_2S_2O_3$) та NaHS справляють коригуючий ефект щодо сульфідного обміну із певними особливостями щодо впливу на активність ЦАТ/3-МСТ, ТСТ, тіоредоксинредуктази та сульфітоксидази.

3.4 Показники експресії гена CSE в міокарді та аорті щурів за експериментального ожиріння та дії модуляторів сульфідного обміну

За умов ЕО в серцево-судинній системі найбільш виразно знижувалась активність шляху H_2S / ЦГЛ. Тому на наступному етапі було проведено дослідження відносного рівня експресії гена *CSE* в міокарді лівого шлуночка та грудній аорті щурів. Застосування ВКД упродовж 10 тижнів спричинило зниження експресії гена *CSE* в серцево-судинній системі щурів: в групі 2 (ЕО) відносний рівень мРНК *CSE* / β -актин в міокарді та аорті був статистично значуще нижчим (на 53,2 та 47,5 %, $p < 0,001$), ніж в групі контролю (рис. 3.11). ППГ потенціював депримуєчий вплив висококалорійної дієти на експресію гена *CSE*, у той час як NaHS справляв протилежний ефект. Так, рівень мРНК *CSE* / β -актин в міокарді та аорті в групі 3 (ЕО+ППГ) був на 45,5 та 51,6 % ($p < 0,05$) нижчим, а в групі 4 (ЕО+ NaHS) – на 36,4 та 25,8 % вищим ($p < 0,05$), ніж в групі 2. α -ЛК (група 5) та $ZnSO_4$ (група 6) викликали підвищення рівня мРНК *CSE* / β -актин у щурів з ЕО: в міокарді – на 54,5 та 68,1 % ($p < 0,01$), в аорті – на 54,8 та 45,2 % ($p < 0,01$) порівняно з групою 2, але $Na_2S_2O_3$ (група 7) не спричинив такого ефекту.

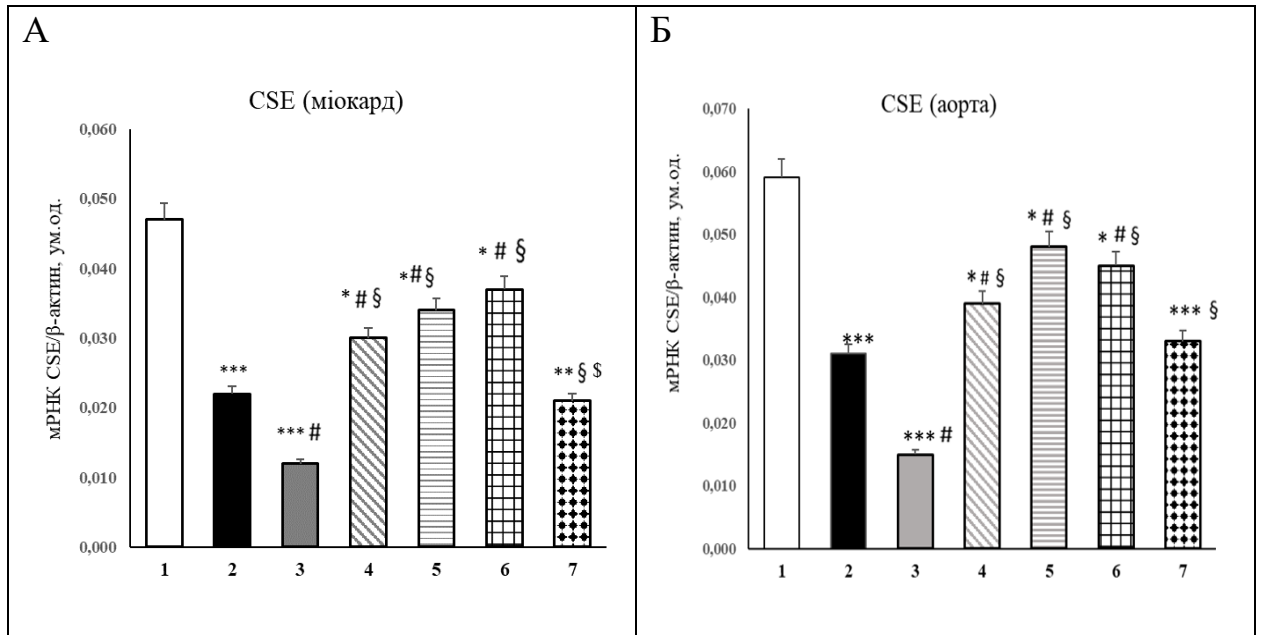


Рис. 3.11 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H₂S на експресію гена *CSE* в міокарді (M±m, n=5) та аорті (M±m, n=5) у щурів з експериментальним ожирінням. Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+α-ЛК; 6 – ЕО+ZnSO₄; 7 – ЕО + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – p<0,05 відносно 1-ої групи (** – p<0,01; *** – p<0,001); # – p<0,05 відносно 2-ої групи; § – p<0,05 відносно 3-ої групи; \$ – p<0,05 відносно 4-ої групи.

Кореляційний аналіз показав, що розвиток ожиріння статистично значуще асоціюється зі зниженням експресії гена *CSE* в серцево-судинній системі щурів (табл. 3.7, рис. 3.12). Між масою тіла та відносним рівнем мРНК *CSE* / *β-актин* в міокарді та аорті виявляється обернений зв'язок середньої сили ($r = -0,38; -0,35; p < 0,05$). Більш тісний зв'язок відмічався між ІМТ та показником експресії гена *CSE* в міокарді та аорті ($r = -0,64; -0,65; p < 0,05$). Слід відзначити, що найбільш сильний кореляційний зв'язок відмічався між сумарною масою внутрішнього жиру та відносним рівнем мРНК *CSE* / *β-актин* в міокарді та аорті ($r = -0,72; -0,75; p < 0,0015$). Також статистично значущий зв'язок виявлявся між індексом ожиріння та рівнем експресії гена *CSE* в міокарді та аорті ($r = -0,76; -0,81, p < 0,001$). Отже, накопичення вісцерального жиру є негативною детермінантою серцево-судинної експресії ЦГЛ і формування дефіциту H₂S.

Коефіцієнти кореляції маси тіла, маси жиру з рівнем експресії мРНК *CSE / β -актин* в міокарді та аорті щурів (n=35)

Показник		Коефіцієнти кореляції (r)	
		маса тіла	маса жиру
мРНК <i>CSE / β-актин</i>	міокард	-0,38; p = 0,022	-0,35; p = 0,031
	аорта	-0,72; < 0,001	-0,75; p < 0,001

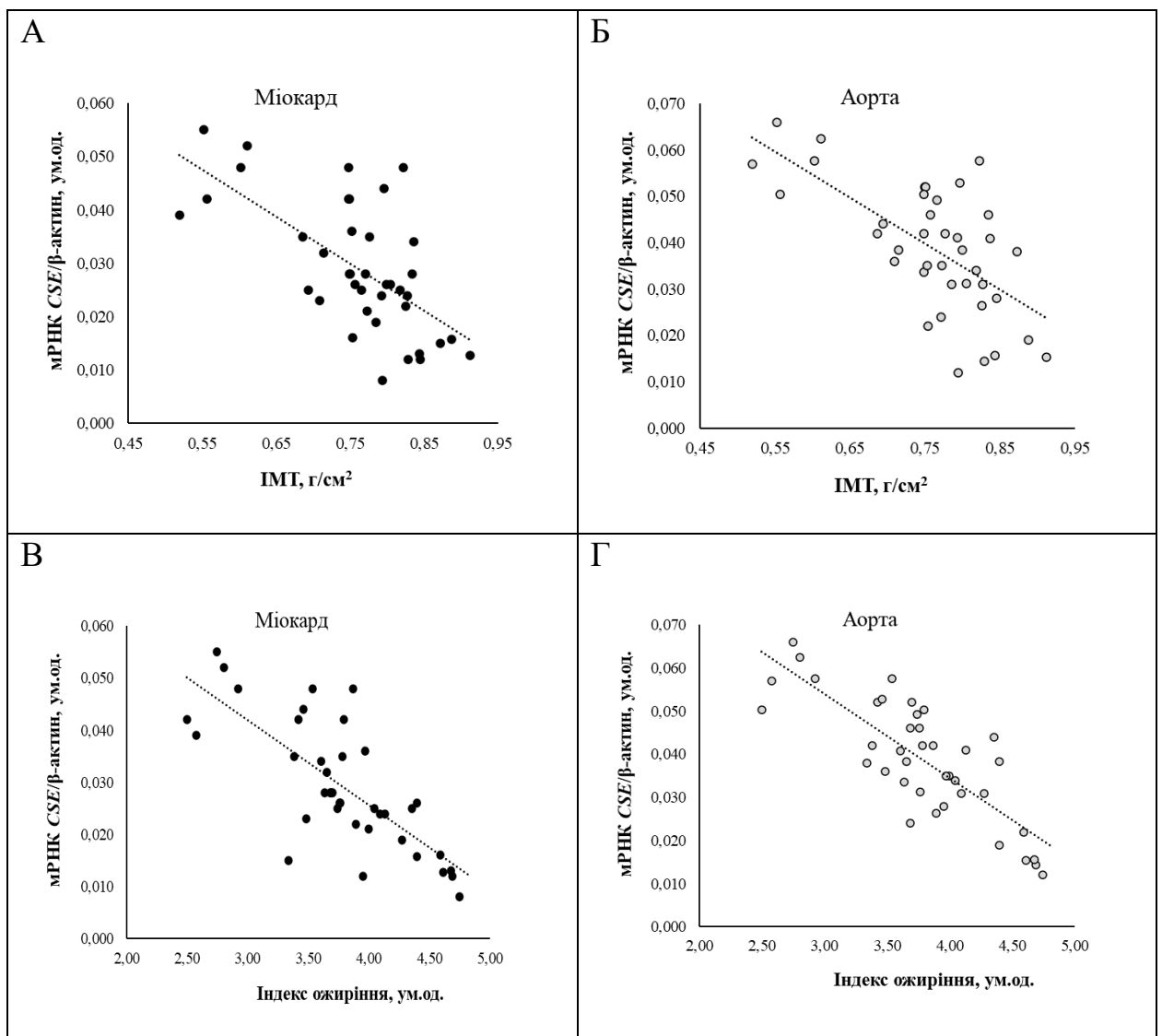


Рис. 3.12 Кореляційні зв'язки між індексом маси тіла (ІМТ), індексом ожиріння та рівнем експресії мРНК *CSE / β -актин* в міокарді та аорті щурів (n=35).

Резюме. Таким чином, за ЕО відбувається формування дефіциту H_2S в серцево-судинній системі щурів, що асоціюється зі зниженням активності ключових H_2S -синтезуючих ензимів (ЦГЛ, ЦАТ/3-МСТ), пригніченням активності мітохондріальних ензимів, залучених у процеси окиснення та депонування H_2S , зниженням рівня міокардіальної та судинної експресії гена *CSE*. Слід відзначити, що в серцево-судинній системі більш чутливим до депримуєчого впливу ЕО виявився шлях ЦГЛ та ЦАТ/3-МСТ порівняно з тіосульфатзалежним шляхом продукування H_2S . За ЕО зниження активності ензимів синтезу, депонування та утилізації H_2S найбільш тісно асоціюється з підвищенням індексу ожиріння та сумарної маси жирової тканини. Підвищення кількості вісцеральної жирової тканини є негативною детермінантою експресії гена *CSE* в міокарді та аорті щурів, що є ключовим чинником низької активності системи H_2S /ЦГЛ в серцево-судинній системі за умов ожиріння. Введення ППГ викликало статистично значуще зниження активності ЦГЛ (ензиму, що специфічно інгібується цим модулятором), посилювало зміни активності мітохондріальних ензимів обміну H_2S та спричиняло більш значне зниження експресії гена *CSE* за умов ЕО. $NaHS$, кофактори сульфідного обміну (α -ЛК, $ZnSO_4$) та $Na_2S_2O_3$ виявляють здатність коригувати рівень H_2S в міокарді та аорті щурів з ЕО, а також зменшують депримуєчий вплив ВКД на процеси десульфурування L-цистеїну, тіосульфат-залежні реакції утворення H_2S , підвищують активність тіоредоксинредуктази та сульфітоксидази. З поміж усіх застосованих модуляторів сульфідного обміну $Na_2S_2O_3$ забезпечував найбільш ефективну корекцію активності ТСТ та сульфітоксидази, але не впливав на експресію гена *CSE*. α -ЛК та $ZnSO_4$ більш ефективно коригували активність ЦГЛ, ЦАТ/3-МСТ та тіоредоксинредуктази, підвищували експресію гена *CSE* в міокарді та аорті.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях: [6; 7; 19; 57].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ОБМІНУ H_2S НА КАРДІОМЕТАБОЛІЧНІ
ЧИННИКИ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ

Ожиріння, зокрема вісцеральне, є визнаним метаболічним фактором ризику серцево-судинної патології, що тісно асоціюється з традиційними кардіометаболічними чинниками – гіперхолестеролемією, підвищенням рівня ЛПНЩ, зниженням рівня ЛПВЩ, а також з відносно новими факторами кардіоваскулярного ризику – системним субклінічним запаленням, порушенням адипокінової регуляції, гіперцистеїнемією (див. розділ 1). У попередньому розділі було показано, що за ожиріння пригнічується активність ензимів сульфідного обміну і формується дефіцит H_2S в міокарді та аорті. Здатність коригувати рівень ендogenous H_2S в серцево-судинній системі щурів за ЕО була засвідчена у $NaHS$, α -ЛК, $ZnSO_4$ і $Na_2S_2O_3$.

Завданням цього розділу було дослідити вплив модуляторів обміну H_2S на кардіометаболічні чинники (сироваткові рівні вісфатину, адипонектину, цистеїну, ліпідний спектр крові) та оцінити можливі асоціації між показниками сульфідного обміну в сироватці крові та кардіометаболічними чинниками за умов ЕО.

4.1 Вплив модуляторів обміну H_2S на рівні вісфатину, адипонектину в сироватці крові щурів за експериментального ожиріння

Дослідження базального рівня вісфатину в сироватці крові здорових щурів групи контролю та щурів з ЕО засвідчило суттєві відмінності у метрологічних параметрах цього адипокіну. Так, в групі контролю сироватковий рівень вісфатину коливався в межах 66,7-108,3 нг/мл (95 % ДІ), а медіана та IQR становили 87,2 [82,9; 90,9] нг/мл (табл. 4.1). Рівень вісфатину у щурів з ЕО коливався в межах 246,9-327,7 нг/мл (95 % ДІ) і за середніми величинами був вищим на 222 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю. Таким

чином, 10-тижневе застосування ВКД індукувало розвиток гіпервісфатинемії у щурів, що свідчить про активну секрецію цього адипокіну вісцеральною жировою тканиною.

Таблиця 4.1

Рівень вісфатину в сироватці крові у щурів групи контролю та щурів з експериментальним ожирінням

Група щурів (n=10)	Рівень вісфатину, нг/мл								
	M±m	σ	Me	P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Контроль	87,3± 4,47	14,1	87,2	66,7	67,6	82,9	90,9	103,4	108,3
ЕО	281,8± 9,35*	29,6	277,2	246,9	254,5	264,3	295,4	313,9	327,7

Примітка. * – p<0,001 відносно групи контролю.

Порівняльна оцінка впливу модуляторів сульфідного обміну на сироватковий рівень вісфатину засвідчила статистично значущі міжгрупові відмінності (рис. 4.1). В умовах інгібування синтезу H₂S ознаки гіпервісфатинемії суттєво зростали: у щурів в групі 3 (ЕО + ППГ) рівень цього адипокіну становив 317,5±13,2 нг/мл і був вищим на 263,6 % (p<0,001), ніж в групі контролю, і на 12,6 % (p<0,05) вищим, ніж в групі 2 (ЕО). Введення NaHS зменшувало ознаки гіпервісфатинемії у щурів з ЕО: в групі 4 (ЕО + NaHS) рівень вісфатину становив 142,7±5,48 нг/мл і був вищим, ніж в групі контролю на 63,4 % (p<0,001) і, водночас, нижчим на 49,3 та 55,1% (p<0,01) порівняно з групами 2 і 3.

Введення кофакторів мітохондріальних шляхів обміну H₂S стримувало розвиток гіпервісфатинемії у щурів з ЕО. Так, в групі 5 (ЕО + α-ЛК) рівень вісфатину становив 106,8±4,07 нг/мл, що було лише на 22,3 % (p<0,05) вищим, ніж в контролі, і статистично значуще нижчим (на 62,1; 66,3 та 25,2 %, p<0,05), ніж у групах 2, 3 та 4.

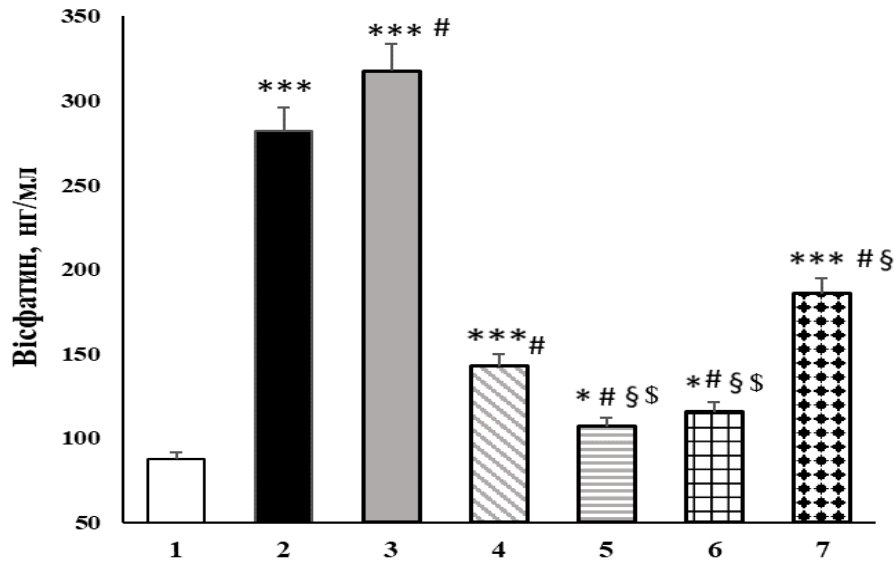


Рис. 4.1 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H_2S на рівень вісфатину в сироватці крові у щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – EO; 3 – EO+ППГ; 4 – EO+NaHS; 5 – EO+ α -ЛК; 6 – EO+ZnSO₄; 7 – EO + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи.

Подібний ефект забезпечило і введення цинку сульфату: в групі 6 (EO + ZnSO₄) сироватковий рівень вісфатину становив $115,6 \pm 5,95$ нг/мл, що було вищим на 32,4 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю і нижчим (на 59; 63,5 та 19 %; $p < 0,05$) порівняно з групами 2, 3 та 4. Введення тіосульфату натрію викликало менш суттєві зміни сироваткового рівня вісфатину: в групі 7 (EO + Na₂S₂O₃) цей показник становив $185,5 \pm 7,12$ нг/мл, що було вищим на 112 % ($p < 0,001$), ніж в контролі, і нижчим (на 34,2 та 41,5 %, $p < 0,05$), ніж в групах 2 та 3. Таким чином, за здатністю коригувати рівень вісфатину в сироватці крові позитивні модулятори обміну H_2S можна розташувати наступним чином (у порядку зменшення ефекту) α -ЛК \geq ZnSO₄ > NaHS > Na₂S₂O₃.

На наступному етапі було проведено порівняльне дослідження базального рівня адипонектину в сироватці крові щурів групи контролю та щурів з EO і були засвідчені статистично значущі відмінності у метрологічних параметрах цього адипокіну. В групі контролю сироватковий рівень

адипонектину коливався в межах 138-235 нг/мл (95 % ДІ), а медіана та IQR становили 163,8 [144,6; 188,2] нг/мл (табл. 4.2). Рівень адипонектину у щурів з ЕО коливався в межах 58,6-122 нг/мл (95 % ДІ) і за середніми величинами був нижчим на 50,2 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю. Отже, 10-тижневе застосування ВКД індукувало розвиток гіпоадипонектинемії у щурів, що свідчить про пригнічення секреції цього адипокіну вісцеральною жировою тканиною.

Таблиця 4.2

Рівень адипонектину в сироватці крові у щурів групи контролю та щурів з експериментальним ожирінням

Група щурів (n=10)	Рівень адипонектину, нг/мл								
	M±m	σ	Me	P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Контроль	173,6±11,8	37,5	163,8	138	140,6	144,6	188,2	214,8	235
ЕО	86,5±8,0*	25,3	78,2	58,6	62,5	67,2	110,2	118,4	122

Примітка. * – $p < 0,001$ відносно групи контролю

Порівняльна оцінка впливу модуляторів сульфідного обміну на сироватковий рівень адипонектину засвідчила статистично значущі міжгрупові відмінності (рис. 4.2). В умовах інгібування синтезу H₂S ознаки гіпоадипонектинемії поглиблювались: у щурів в групі 3 (ЕО + ППГ) цей показник становив 64,4±6,82 нг/мл і був нижчим на 62,9 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю, і на 25,5% ($p < 0,05$) нижчим, ніж в групі 2 (ЕО). Введення NaHS зменшувало ознаки гіпоадипонектинемії у щурів з ЕО: в групі 4 (ЕО + NaHS) рівень адипонектину становив 138,7±10,1 нг/мл і був нижчим, ніж в групі контролю (на 20,1 %, $p < 0,05$) і вищим на 60,3 та 115,4 % ($p < 0,01$), ніж в групах 2 і 3, відповідно. Введення кофакторів обміну H₂S стримувало розвиток гіпоадипонектинемії у щурів з ЕО. Так, в групі 5 (ЕО + α-ЛК) рівень адипонектину становив 157,1±9,46 нг/мл і був несуттєво нижчим (на 9,5 %, $p > 0,05$), ніж в групі контролю.

$p > 0,05$), ніж в контролі, і статистично значуще вищим (на 81,6 та 143,9 %, $p < 0,05$), ніж у групах 2 і 3.

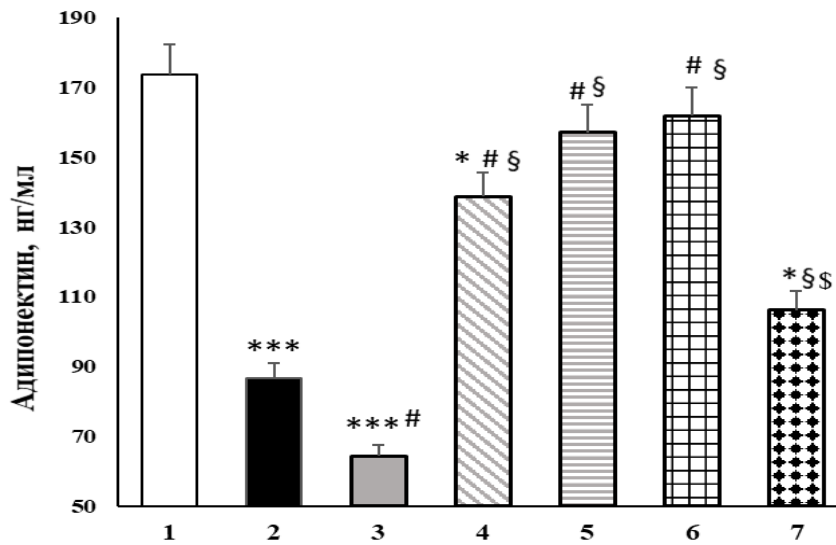


Рис. 4.2 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H_2S на рівень адипонектину в сироватці крові у щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – EO; 3 – EO+ППГ; 4 – EO+NaHS; 5 – EO+ α -ЛК; 6 – EO+ZnSO₄; 7 – EO + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи.

Аналогічний ефект забезпечило введення цинку сульфату: в групі 6 (EO + ZnSO₄) сироватковий рівень адипонектину був $161,9 \pm 13,2$ нг/мл і, відповідно не мав статистично значущих відмінностей порівняно з групою контролю ($p > 0,05$), а також істотно перевищував (на 87,2 та 151,4 %; $p < 0,01$) показники в групах 2 та 3. Введення тіосульфату натрію викликало менш суттєві зміни сироваткового рівня адипонектину: в групі 7 (EO + Na₂S₂O₃) цей показник становив $106,2 \pm 8,31$ нг/мл, що було статистично значуще нижчим на 38,8 % ($p < 0,05$), ніж в контролі, вищим на 64,9 % ($p < 0,05$), ніж в групі 3, і нижчим на 23,4 % ($p < 0,05$), ніж в групі 4. Таким чином, за здатністю коригувати рівень адипонектину в сироватці крові модулятори обміну H_2S можна розташувати наступним чином (у порядку зменшення ефекту) α -ЛК = ZnSO₄ > NaHS > Na₂S₂O₃.

Виявлені зміни сироваткових рівнів вісфатину та адипонектину свідчать про порушення балансу в системі прозапальних / протизапальних адипокінів за умов ЕО. Для оцінки виразності адипокінового дисбалансу в сироватці крові був обчислений індекс В/А – відношення рівня вісфатину до рівня адипонектину (в ум.од.). Виявилось, що в групі контролю індекс В/А коливався в межах 0,34-0,70 ум. од. (95 % ДІ), медіана та IQR становили 0,50 [0,47; 0,63] ум. од. (табл. 4.3). У той же час, у щурів з ЕО індекс В/А коливався в межах 2,19-5,49 ум.од. (95 % ДІ) і за середніми величинами був вищим в 6,8 рази ($p < 0,001$), ніж в групі контролю. Отже, 10-тижневе застосування ВКД викликало значні зміни в секреції адипокінів.

Таблиця 4.3

Індекс В/А у щурів групи контролю та щурів з експериментальним ожирінням

Група щурів (n=10)	Індекс В/А, ум.од.								
	M±m	σ	Me	P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Контроль	0,52±0,04	0,13	0,50	0,34	0,35	0,47	0,63	0,69	0,70
ЕО	3,55± 0,39*	1,24	3,66	2,19	2,23	2,55	3,84	4,72	5,49

Примітка. * – $p < 0,001$ відносно групи контролю

Встановлено, що модулятори обміну H₂S викликали статистично значущі зміни індексу В/А у щурів з ЕО із суттєвими міжгруповими відмінностями (рис. 4.3). Введення ППГ істотно поглиблювало ознаки дисадипокінемії: у щурів в групі 3 (ЕО + ППГ) індекс В/А становив 5,59±0,77 ум. од., що було вищим на 57,5 % ($p < 0,001$), ніж в групі 2 (ЕО). Введення NaHS зменшувало адипокіновий дисбаланс у щурів з ЕО: в групі 4 (ЕО + NaHS) індекс В/А становив 1,09±0,10 ум. од. і був нижчим на 69,3 та 80,5 % ($p < 0,001$), ніж в групах 2 і 3, відповідно.

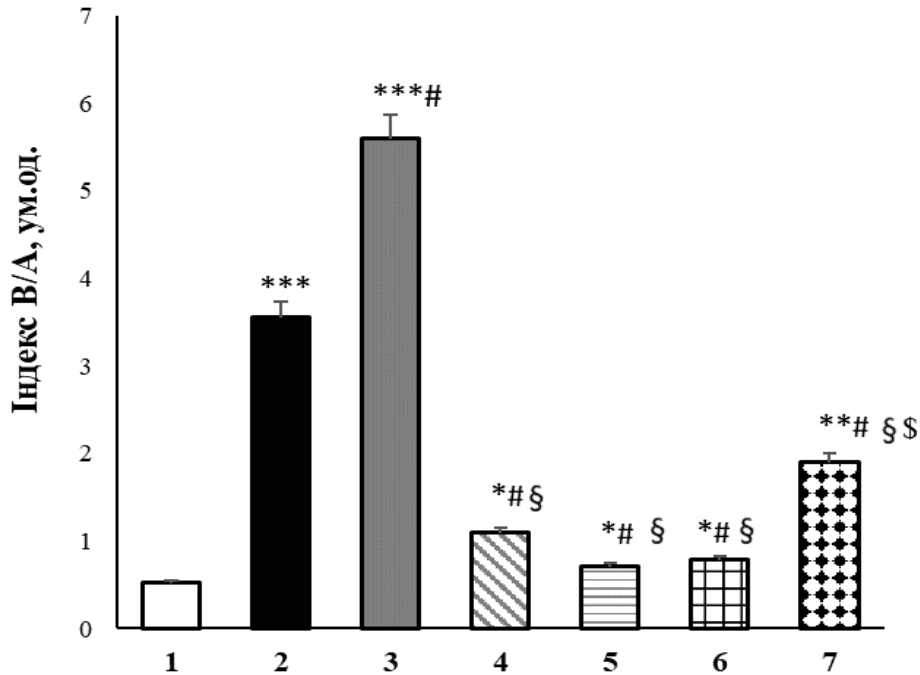


Рис. 4.3 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H_2S на індекс В/А (вісфатин / адипонектин) у щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ZnSO₄; 7 – ЕО + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

Введення кофакторів обміну H_2S також ефективно зменшувало прояви дисадипокінемії у щурів з ЕО. В групі 5 (ЕО + α -ЛК) індекс В/А становив $0,71 \pm 0,06$ ум. од., що було вищим на 36,5 % ($p < 0,05$), ніж в контролі, і нижчим на 80 та 87,3 % ($p < 0,01$), ніж в групах 2 і 3. Подібний ефект спостерігався при введенні цинку сульфату: в групі 6 (ЕО + ZnSO₄) індекс В/А становив $0,78 \pm 0,09$ ум. од. і був вищим на 50 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем та нижчим на 71,8 та 86 % ($p < 0,01$), ніж в групах 2 та 3, відповідно. Також у щурів з ЕО, які отримували α -ЛК та ZnSO₄, індекс В/А виявився статистично значуще нижчим (на 34,8 та 28,4 %, $p < 0,05$), ніж у щурів з ЕО, які отримували NaHS.

Введення тіосульфату натрію також зменшувало адипокіновий дисбаланс в сироватці крові у щурів з ЕО, хоча ефект був менш виразним, ніж у вищезазначених коректорів сульфідного обміну. В групі 7 (ЕО + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) індекс В/А становив $1,90 \pm 0,24$ ум. од., що було вищим на 265 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем, на 46,5 та 66 % ($p < 0,05$) порівняно з групами 2 та 3, і вищим на 74,3 % ($p < 0,05$) порівняно з групою 4 (ЕО + NaHS).

Таким чином, за здатністю коригувати адипокіновий дисбаланс в сироватці крові модулятори обміну H_2S можна розташувати наступним чином (у порядку зменшення ефекту) $\alpha\text{-ЛК} > \text{ZnSO}_4 > \text{NaHS} > \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

4.2 Вплив модуляторів обміну H_2S на ліпідний спектр крові щурів за експериментального ожиріння

Відомо, що довготривале вживання висококалорійного раціону з підвищеним вмістом харчових жирів викликає розвиток дисліпідемії, що також спостерігалось в умовах нашого дослідження. Дослідження базального рівня загального холестеролу (ЗХС) в сироватці крові здорових щурів групи контролю та щурів з ЕО засвідчило суттєві відмінності: в групі контролю сироватковий рівень ЗХС коливався в межах 1,71-2,56 ммоль/л (95 % ДІ), медіана та IQR становили 2,14 [1,91; 2,29] ммоль/л. Рівень ЗХС у щурів з ЕО коливався в межах 2,49-3,64 ммоль/л (95 % ДІ), медіана та IQR становили 3,1 [2,72; 3,40] ммоль/л. За середніми величинами рівень ЗХС був вищим на 43,6 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю (табл. 4.4).

Аналогічні закономірності прослідковувались при аналізі змін сироваткового рівня триацилгліцеролів (ТГ) у щурів з ЕО. Зокрема, в групі контролю сироватковий рівень ТГ коливався в межах 0,70-1,03 ммоль/л (95 % ДІ), медіана та IQR становили 0,83 [0,78; 0,89] ммоль/л. Рівень ТГ у щурів з ЕО коливався в межах 1,19-2,17 ммоль/л (95 % ДІ), медіана та IQR становили 1,5 [1,25; 1,75] ммоль/л. За середніми величинами рівень ТГ у щурів з ЕО був вищим на 85,7 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю (див. табл. 4.4). Таким чином,

10-тижневе застосування ВКД індукувало розвиток гіперхолестеролемії та гіпертриацилгліцеролемії, що підтверджує статистично значущі пертурбації в ліпідному обміні у щурів з ЕО.

Таблиця 4.4

Рівні загального холестеролу та триацилгліцеролів в сироватці крові у щурів групи контролю та щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$)

Групи щурів (n=10)	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Контроль	2,13±0,10	0,84±0,04
ЕО	3,06±0,14*	1,56±0,12*

Примітка. * – $p < 0,001$ відносно групи контролю

Порівняльна оцінка впливу модуляторів сульфідного обміну на сироваткові рівні ліпідів засвідчила статистично значущі міжгрупові відмінності (рис. 4.4). За умов пригнічення синтезу H_2S ознаки гіперхолестеролемії поглиблювались: у щурів в групі 3 (ЕО + ППГ) рівень ЗХС становив $3,47 \pm 0,19$ ммоль/л і був вищим на 62,9 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю (рис. 4.4 А). Введення NaHS стримувало розвиток гіперхолестеролемії у щурів з ЕО: в групі 4 (ЕО + NaHS) рівень ЗХС становив $2,93 \pm 0,16$ ммоль/л і був вищим, ніж в групі контролю на 37,6 % ($p < 0,05$), а також нижчим на 15,6 % ($p < 0,05$), ніж в групі 3. Введення кофакторів мітохондріальних шляхів обміну H_2S ефективно стримувало розвиток гіперхолестеролемії у щурів з ЕО. Так, в групі 5 (ЕО + α -ЛК) рівень ЗХС виявився статистично значуще нижчим на 20,9; 30,2 та 17,4 %, ($p < 0,05$), а в групі 6 (ЕО + $ZnSO_4$) – нижчим на 21,6; 30,8 та 18,1 %, ($p < 0,05$) порівняно з таким у групах 2, 3 та 4, відповідно. У той же час, введення тіосульфату натрію не викликало суттєвих змін рівня ЗХС в сироватці крові щурів з ЕО: в групі 7 (ЕО + $Na_2S_2O_3$) цей показник залишився вищим на 43 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю. Аналогічні закономірності були виявлені при аналізі впливу модуляторів сульфідного обміну на рівень ТГ у щурів з ЕО. За умов введення ППГ поглиблювались ознаки гіпертриацилгліцеролемії: в групі 3 (ЕО + ППГ)

рівень ТГ становив $1,72 \pm 0,09$ ммоль/л і був вищим на 104,7 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю (рис. 4.4 Б).

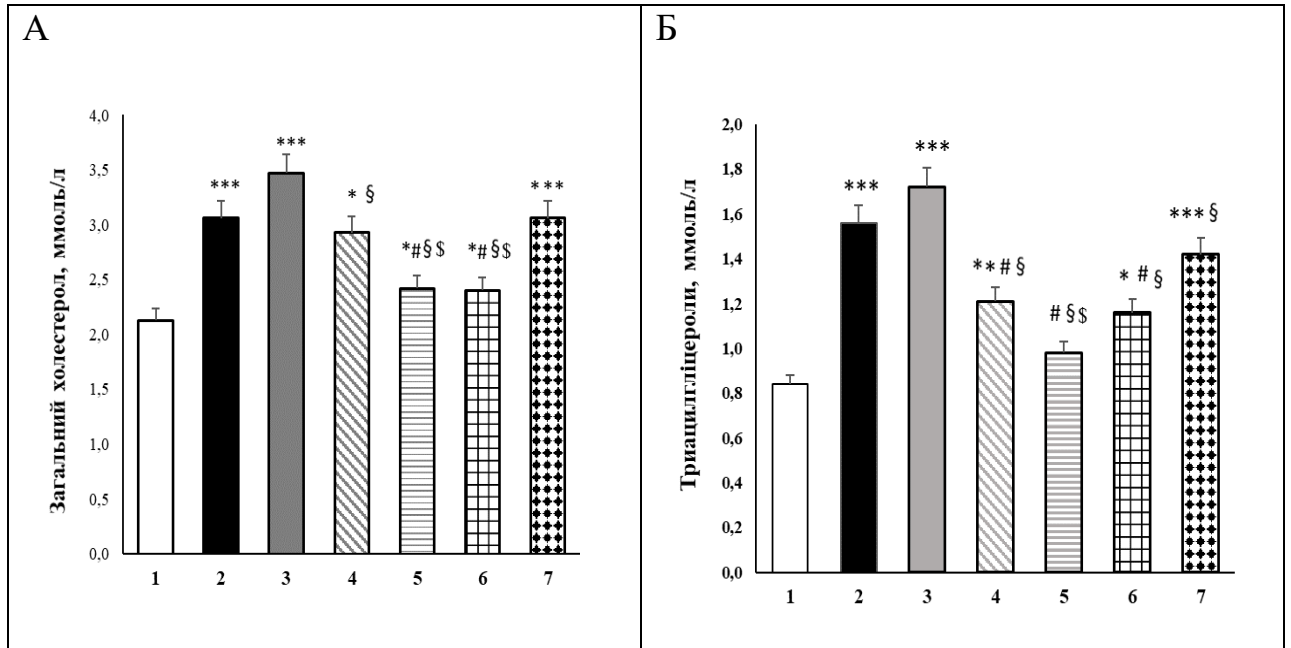


Рис. 4.4 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H_2S на рівень загального холестеролу (А) та триацилгліцеролів (Б) в сироватці крові у щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ZnSO₄; 7 – ЕО + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; \$ – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

Введення NaHS зменшувало ознаки гіпертриацилгліцеролемії за умов ЕО: в групі 4 (ЕО + NaHS) рівень ТГ становив $1,21 \pm 0,10$ ммоль/л і був вищим, ніж в групі контролю на 44 % ($p < 0,01$), а також нижчим на 22,4 та 29,7 % ($p < 0,05$), ніж в групах 2 та 3. Більш виразний коригуючий ефект спостерігався при застосуванні α -ЛК: в групі 5 (ЕО + α -ЛК) рівень ТГ був нижчим на 37,2; 43 та 19 %, ($p < 0,05$), ніж у групах 2, 3 та 4, відповідно. В групі 6 (ЕО + ZnSO₄) рівні ТГ також були нижчим на 25,6 та 32,6 %, ($p < 0,05$), ніж у групах 2 і 3, але статистично значущих відмінностей по відношенню до групи 4 не виявлялось. Введення тіосульфату не викликало корекції гіпертриацилгліцеролемії: в групі 7 (ЕО + Na₂S₂O₃) рівень ТГ в сироватці крові перевищував показник групи контролю на 69 % ($p < 0,001$).

Аналіз рівнів ліпопротеїнів в сироватці крові щурів з ЕО засвідчив формування проатерогенної дисліпідемії (табл. 4.5). В групі контролю сироватковий рівень ХС ЛПВЩ коливався від 0,9 до 1,35 ммоль/л (95% ДІ), медіана та IQR становили 1,03 [1,19; 1,26] ммоль/л. Рівень ХС ЛПВЩ у щурів з ЕО коливався в межах 0,46-1,02 ммоль/л (95 % ДІ), медіана та IQR становили 0,71 [0,59; 0,90] ммоль/л. В групі контролю рівень ХС ЛПНЩ відповідав діапазону 0,33-1,06 ммоль/л (95 % ДІ), медіана та IQR становили 0,64 [0,44; 0,9] ммоль/л. Рівень ХС ЛПНЩ у щурів з ЕО коливався в межах 0,97-2,20 ммоль/л (95 % ДІ), медіана та IQR становили 1,72 [1,20; 1,95] ммоль/л. В середньому рівень ХС ЛПВЩ у щурів з ЕО був нижчим на 32,4 % ($p < 0,01$), а рівень ХС ЛПНЩ – вищим на 141,7% ($p < 0,001$), ніж в групі контролю.

Таблиця 4.5

Рівні ліпопротеїнів в сироватці крові у щурів групи контролю та щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$)

Групи щурів (n=10)	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л
Контроль	1,08±0,06	0,67±0,10
ЕО	0,73±0,07**	1,62±0,15***

Примітка. * – $p < 0,001$ відносно групи контролю

Модулятори сульфідного обміну викликали достовірні зміни рівнів проатерогенних та антиатерогенних фракцій ліпопротеїнів в сироватці крові щурів з ЕО із певними особливостями (рис. 4.5). Введення ППГ посилювало ознаки атерогенної дисліпідемії: у щурів в групі 3 (ЕО + ППГ) рівень ЛПНЩ становив $2,02 \pm 0,18$ ммоль/л і був вищим на 201 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю (рис. 4.5 А). Натомість, рівень ЛПВЩ в групі 3 становив $0,67 \pm 0,05$ ммоль/л, що було на 38 % ($p < 0,001$) нижчим, ніж в контролі (рис. 4.5 Б). Введення NaHS зменшувало проатерогенні зміни сироватки крові, хоча і не викликало повної нормалізації фракцій ліпопротеїнів за умов ЕО. Зокрема, в групі 4 (ЕО + NaHS) рівень ЛПНЩ становив $1,41 \pm 0,17$ ммоль/л і був вищим

на 110 % ($p < 0,01$), ніж в групі контролю, а також нижчим на 30,2 % ($p < 0,05$), ніж в групі 3. Введення NaHS більш суттєво коригувало рівень ЛПВЩ: в групі 4 цей показник становив $0,97 \pm 0,04$ ммоль/л, що було статистично значуще вищим (на 32,9 і 44,8 %, $p < 0,05$) порівняно з групами 2 і 3, відповідно.

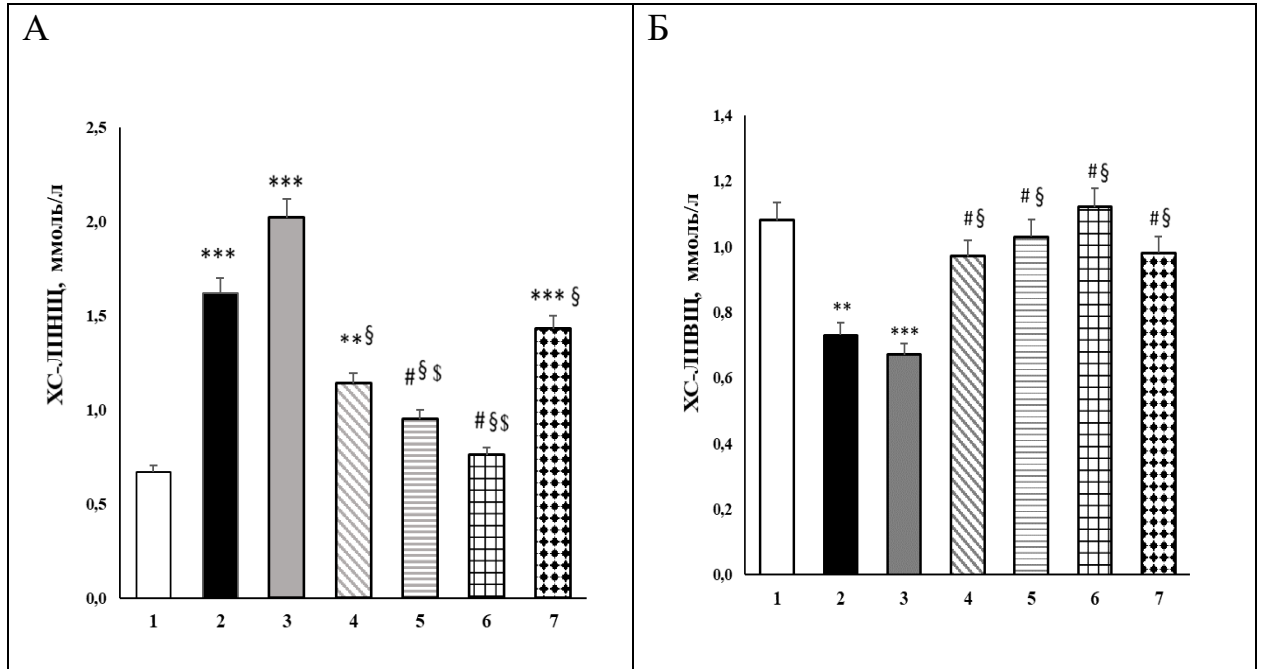


Рис. 4.5 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H_2S на рівні ліпопротеїнів в сироватці крові у щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – EO; 3 – EO+ППГ; 4 – EO+NaHS; 5 – EO+ α -ЛК; 6 – EO+ZnSO₄; 7 – EO + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; \$ – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

Введення цинку сульфату та α -ЛК також зменшувало ознаки атерогенної дисліпідемії у щурів з EO. Так, в групі 5 (EO + α -ЛК) рівень ЛПНЩ був нижчим на 41,3; 52,9 та 32,6 %, ($p < 0,05$), а в групі 6 (EO + ZnSO₄) – нижчим на 53,1; 62,4 та 46,1 %, ($p < 0,05$) порівняно з таким у групах 2, 3 та 4, відповідно. Так, в групі 5 (EO + α -ЛК) рівень ЛПВЩ був вищим на 41,2 та 53,7 %, ($p < 0,05$), а в групі 6 (EO + ZnSO₄) – вищим на 53,4 та 67,2 %, ($p < 0,05$) порівняно з показником у групах 2 та 3, відповідно. Виявилось, що введення тіосульфату натрію також пом'якшувало ознаки дисліпідемії і, аналогічно NaHS, забезпечувало більш ефективну корекцію рівня ЛПВЩ, ніж ЛПНЩ. Зокрема,

в групі 7 (ЕО + Na₂S₂O₃) рівень ЛПВЩ був вищим на 34,2 та 46,2 % (p<0,05) порівняно з групами 2 та 3. Також в групі 7 рівень ЛПНЩ був вищим на 113,4 % (p<0,05), ніж в контролі, і нижчим на 29,2 % (p<0,05), ніж в групі 3. Таким чином, кофактори обміну H₂S (α-ЛК, ZnSO₄) та донори (NaHS, Na₂S₂O₃) виявляють спільну здатність підвищувати рівень ЛПВЩ, стримувати зростання рівня ЛПНЩ, і в цілому стримувати розвиток атерогенної дисліпідемії за умов ЕО, індукованого ВКД.

Додаткові докази щодо особливостей впливу модуляторів обміну H₂S на прояви дисліпідемії були отримані оцінці індексу атерогенності. В групі контролю індекс атерогенності коливався в межах 0,63-1,47 ум. од. (95 % ДІ), а медіана та IQR становили 0,93 [0,72; 1,23] ум. од. (табл. 4.6). Індекс атерогенності у щурів з ЕО коливався в межах 1,78-5,87 ум.од. (95 % ДІ) і за середніми величинами був вищим в 3,5 рази (p<0,001), ніж в групі контролю. Отже, застосування ВКД викликало розвиток кардіометаболічних порушень.

Таблиця 4.6

Індекс атерогенності у щурів групи контролю та щурів з експериментальним ожирінням

Група щурів (n=10)	Індекс атерогенності, ум.од.								
	M±m	σ	Me	P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Контроль	1,0±0,10	0,32	0,93	0,63	0,64	0,72	1,23	1,39	1,47
ЕО	3,52± 0,49*	1,54	3,49	1,78	1,84	2,23	4,14	5,06	5,87

Примітка. * – p<0,001 відносно групи контролю

Порівняльна оцінка змін індексу атерогенності за дії модуляторів засвідчила статистично значущі міжгрупові відмінності (рис. 4.6). За інгібування системи H₂S / ЦГЛ індекс атерогенності суттєво зростав: у щурів в групі 3 (ЕО + ППГ) цей показник становив 4,30±0,37 ум. од. і, відповідно, в 4,3 рази (p<0,001) перевищував показник групи контролю. Введення NaHS викликало зниження індексу атерогенності у щурів з ЕО: в групі 4 (ЕО + NaHS)

цей показник становив $2,08 \pm 0,21$ ум. од. і був нижчим на 40,9 та 51,6 % ($p < 0,05$), ніж в групах 2 і 3, відповідно.

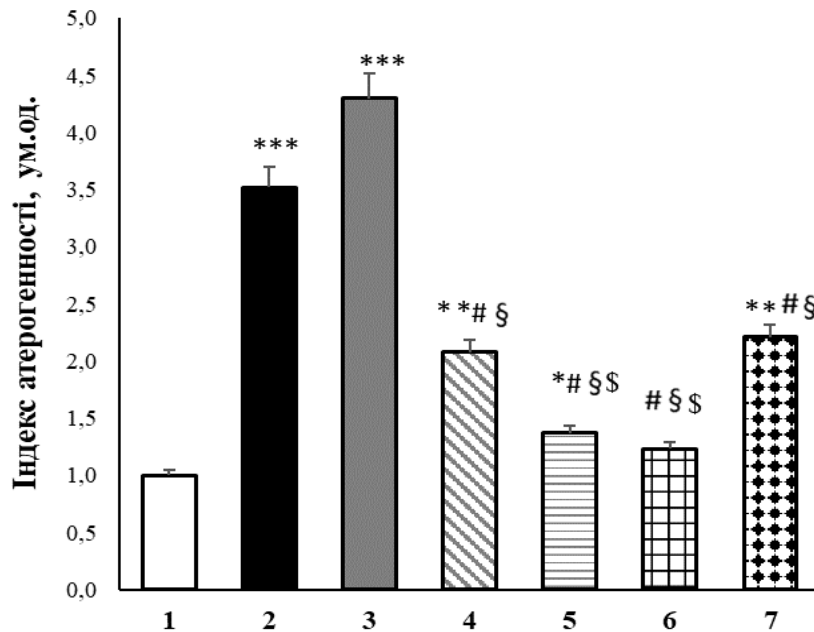


Рис. 4.6 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H_2S на індекс атерогенності у щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ZnSO₄; 7 – ЕО + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; \$ – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

Введення кофакторів мітохондріальних шляхів обміну H_2S більш ефективно, ніж NaHS, відновлювало баланс в ліпідному обміні у щурів з ЕО. Так, в групі 5 (ЕО + α -ЛК) індекс атерогенності становив $1,37 \pm 0,13$ ум. од. і був статистично значуще нижчим на 61,1; 68,1 та 34,1 %, ($p < 0,05$), ніж у групах 2, 3 та 4, відповідно. Аналогічні закономірності спостерігались в групі 6 (ЕО + ZnSO₄): індекс атерогенності становив $1,23 \pm 0,17$ ум. од. і був нижчим на 65; 71,4 та 40,8 %, ($p < 0,05$) порівняно з таким у групах 2, 3 та 4, відповідно. Введення тіосульфату натрію також достовірно зменшувало індекс атерогенності, хоча ефект був менш виразним, ніж за дії вищезазначених кофакторів. Зокрема, в групі 7 (ЕО + Na₂S₂O₃) індекс атерогенності становив

2,21±0,25 ум. од., що було вищим в 2,2 рази ($p<0,01$), ніж в контролі, але нижчим на 37,2 та 48,6 % ($p<0,05$), ніж в групах 2 та 3. Таким чином, модулятори сульфідного обміну модифікують кардіометаболічні фактору ризику, асоційовані з ожирінням. За здатністю коригувати дисліпідемію модулятори можна розташувати наступним чином (у порядку зменшення ефекту): $\alpha\text{-ЛК} = \text{ZnSO}_4 > \text{NaHS} \geq \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

4.3 Вплив модуляторів обміну H_2S на рівні цистеїну та гідроген сульфїду в сироватці крові щурів за експериментального ожиріння

Дослідження базального рівня цистеїну в сироватці крові щурів групи контролю та щурів з ЕО засвідчило суттєві відмінності рівня цієї сульфгїдрильної амінокислоти (ключового прекурсор H_2S в серцево-судинній системі). В групі контролю рівень цистеїну коливався в межах 76,1-137,2 мкмоль/л (95 % ДІ), а медіана та IQR становили 116,5 [103,7; 124,3] мкмоль/л (табл. 4.7). Рівень цистеїну у щурів з ЕО коливався в межах 107,9-187,9 мкмоль/л (95 % ДІ) і за середніми величинами був вищим на 39,7 % ($p<0,01$), ніж в групі контролю. Таким чином, 10-тижневе застосування ВКД індукувало розвиток помірної гіперцистеїнемії, що свідчить про розлади метаболізму сірковмісних амінокислот у щурів з ЕО.

Таблиця 4.7

Рівень загального цистеїну в сироватці крові у щурів групи контролю та щурів з експериментальним ожирінням

Група щурів (n=10)	Рівень цистеїну, мкмоль/л								
	M±m	σ	Me	P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Контроль	111,7±6,92	21,9	116,5	76,1	81,3	103,7	124,3	129,5	137,2
ЕО	156,1±9,53*	30,2	165,5	107,9	110,7	138,4	177,4	182,5	187,9

Примітка. * – $p<0,01$ відносно групи контролю

Порівняльна оцінка впливу модуляторів сульфідного обміну на сироватковий рівень цистеїну засвідчила статистично значущі міжгрупові відмінності (рис. 4.7). Введення ППГ (інгібітору реакцій транссульфування та десульфурування за участі ЦГЛ) викликало зниження сироваткового рівня цистеїну у щурів з ЕО: в групі 3 (ЕО + ППГ) рівень цієї амінокислоти становив $95,7 \pm 9,76$ мкмоль/л, що було статистично значуще нижчим (на 38,7 %, $p < 0,05$), ніж в групі 2 (ЕО). Введення NaHS не викликало суттєвих змін сироваткового рівня цистеїну у щурів з ЕО: в групі 4 (ЕО + NaHS) цей показник становив $145,8 \pm 7,61$ мкмоль/л і був вищим, ніж в групі контролю (на 30,5 %, $p < 0,05$) і групі 3 (на 52,4 %, $p < 0,05$). Введення кофакторів мітохондріальних шляхів обміну H_2S стримувало розвиток гіперцистеїнемії у щурів з ЕО. Так, в групі 5 (ЕО + α -ЛК) рівень цистеїну становив $118,2 \pm 9,22$ мкмоль/л, що було нижчим на 24,3 та 18,9 % ($p < 0,05$), ніж у групах 2 та 4, відповідно.

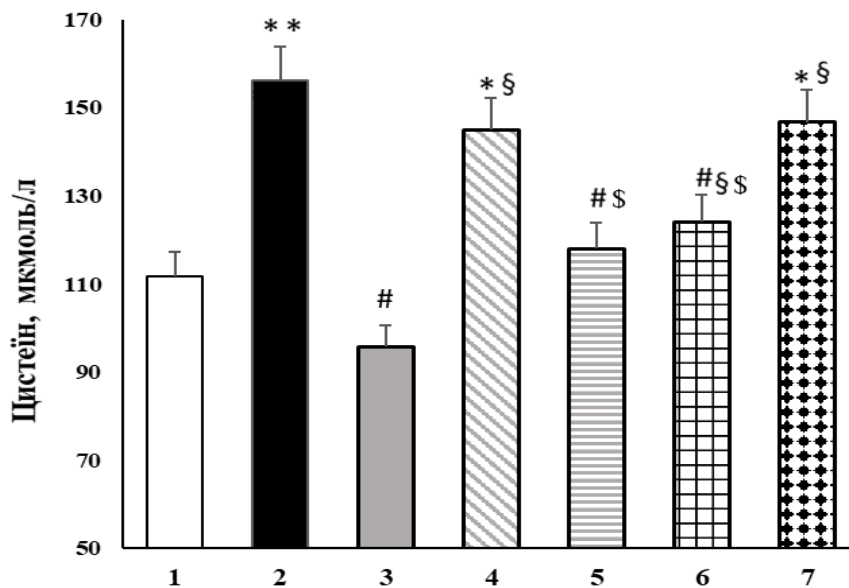


Рис. 4.7 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H_2S на рівень цистеїну в сироватці крові у щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ $ZnSO_4$; 7 – ЕО+ $Na_2S_2O_3$; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; §§ – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

Введення цинку сульфату також достовірно зменшувало прояви гіперцистеїнемії: в групі 6 (ЕО + ZnSO₄) сироватковий рівень цистеїну не суттєво відрізнявся від групи контролю (124,1±6,02 мкмоль/л, p>0,05) і був статистично значуще нижчим (на 20,5 та 14,9 %; p<0,05) порівняно з групами 2 та 4. Введення тіосульфату натрію, аналогічно NaHS, не викликало суттєвих змін сироваткового рівня цистеїну у щурів з ЕО: в групі 7 (ЕО + Na₂S₂O₃) цей показник був вищим, ніж в групі контролю (на 31,2 %, p<0,05) і групі 3 (на 53,2 %, p<0,05). Таким чином, за здатністю коригувати рівень цистеїну в сироватці крові донори та кофактори обміну H₂S можна розташувати наступним чином (у порядку зменшення ефекту) α-ЛК ≥ ZnSO₄ >> NaHS ≥ Na₂S₂O₃. Слід відзначити, що гіпоцистеїнемічний ефект виявився і у ППГ.

Раніше було показано (див. розділ 3), що ВКД викликає формування дефіциту H₂S в серці та судинах. Тому ми також оцінили зміни рівня H₂S в сироватці крові, оскільки в циркуляторне русло цей метаболіт надходить не лише з серцево-судинної системи, і й з інших джерел.

Дослідження базального рівня H₂S в сироватці крові щурів групи контролю та щурів з ЕО засвідчило суттєві відмінності. В групі контролю сироватковий рівень H₂S коливався в межах 49,6-100,6 мкмоль/л (95 % ДІ), а медіана та IQR становили 74,8 [62,1; 86,8] мкмоль/л (табл. 4.8). Сироватковий рівень H₂S у щурів з ЕО коливався в межах 29,9-67,0 мкмоль/л (95 % ДІ) і за середніми величинами був нижчим (на 33,1 %, p<0,05), ніж в групі контролю. Отже, довготривале застосування ВКД викликало різновекторні зміни рівнів цистеїну та H₂S в сироватці крові.

Введення ППГ викликало більш значне зменшення рівня H₂S (на 58,2 та 37,4 %, p<0,05) у щурів з ЕО, порівняно з контролю та групою 2 (рис. 4.8). відповідно. Натомість, введення NaHS, α-ЛК, ZnSO₄, Na₂S₂O₃ сприяло нормалізації сироваткового рівня H₂S у щурів з ЕО: цей показник був вищим на 57,3; 32,7; 35,8; 27,2 % (p<0,05), ніж в групі 2, і вищим на 151,6; 112,1; 117,3; 103,5 % (p<0,05), ніж в групі 3, відповідно.

Рівень H_2S в сироватці крові у щурів групи контролю та щурів з експериментальним ожирінням

Група щурів (n=10)	Рівень H_2S , мкмоль/л								
	$M \pm m$	σ	Me	P_5	P_{10}	P_{25}	P_{75}	P_{90}	P_{95}
Контроль	74,7±5,87	18,6	74,8	49,6	54,6	62,1	86,8	97,7	100,6
ЕО	49,9±4,39*	13,8	52,5	29,9	32,8	39,8	58,9	66,8	67,0

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно групи контролю

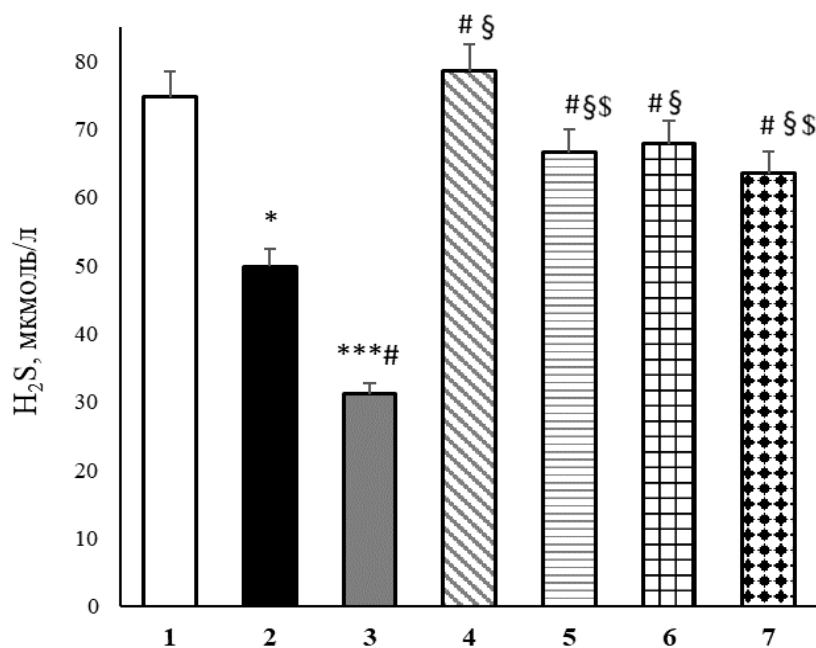


Рис. 4.8 Порівняльна оцінка впливу модуляторів на рівень H_2S в сироватці крові у щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ZnSO₄; 7 – ЕО + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; \$\$\$ – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

Додаткові докази щодо формування розладів сульфідного обміну були отримані при аналізі змін індексу H_2S / цистеїн, що був обчислений як

співвідношення сироваткових рівнів цих сірковмісних сполук. За даним індексом між групою контролю та групою ЕО виявились істотні відмінності. Так, в групі контролю індекс H_2S / цистеїн коливався в межах 0,45-0,94 ум. од. (95 % ДІ), медіана та IQR становили 0,71 [0,51; 0,86] ум. од. (табл. 4.9). У той же час, у щурів з ЕО індекс H_2S / цистеїн коливався в межах 0,18-0,55 ум.од. (95 % ДІ) і за середніми величинами був нижчим на 50,7 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю. Отже, за умов ЕО виникає дисбаланс сульфідного обміну, що виразно відображають міжгрупові відмінності за індексом H_2S / цистеїн.

Таблиця 4.9

Індекс H_2S / цистеїн в сироватці крові у щурів групи контролю та щурів з експериментальним ожирінням

Група щурів (n=10)	Індекс H_2S / цистеїн, ум.од.								
	$M \pm m$	σ	Me	P_5	P_{10}	P_{25}	P_{75}	P_{90}	P_{95}
Контроль	0,69± 0,06	0,20	0,71	0,45	0,47	0,51	0,86	0,93	0,94
ЕО	0,34± 0,05*	0,15	0,33	0,18	0,19	0,22	0,44	0,50	0,55

Примітка. * – $p < 0,001$ відносно групи контролю

Порівняльна оцінка змін індексу H_2S / цистеїн за дії модуляторів засвідчила статистично значущі міжгрупові відмінності (рис. 4.9). Виявилось, що за дії ППГ індекс H_2S / цистеїн повністю відповідав показнику групи 2 (ЕО), незважаючи на відмінності за базальним рівнем цистеїну в цих групах. В групі 3 (ЕО + ППГ) індекс H_2S / цистеїн становив $0,35 \pm 0,03$ ум. од., що було нижчим на 49,3% ($p < 0,05$), ніж в контролі. Введення NaHS викликало статистично значуще підвищення індексу H_2S / цистеїн у щурів з ЕО: в групі 4 (ЕО + NaHS) цей показник становив $0,56 \pm 0,05$ ум. од. і був вищим на 64,7 та 60 % ($p < 0,05$), відповідно, порівняно з групами 2 та 3.

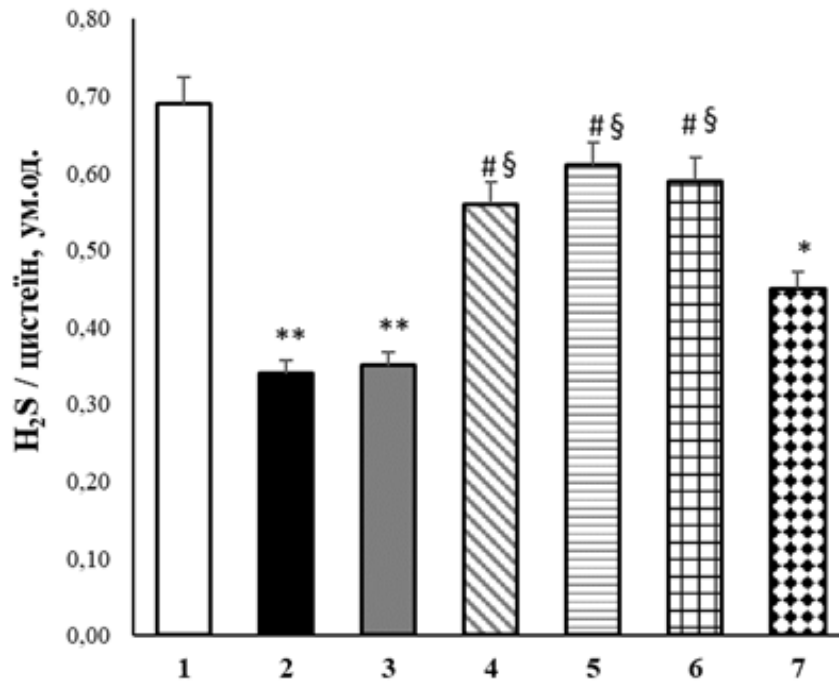


Рис. 4.9 Порівняльна оцінка впливу модуляторів на індекс H₂S / цистеїн в сироватці крові у щурів з експериментальним ожирінням (M±m, n=10). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – EO; 3 – EO+ППГ; 4 – EO+NaHS; 5 – EO+α-ЛК; 6 – EO+ZnSO₄; 7 – EO + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – p<0,05 відносно 1-ої групи; # – p<0,05 відносно 2-ої групи; § – p<0,05 відносно 3-ої групи; відмінності відносно 4-ої групи на рівні p=0,1.

Застосування кофакторів обміну H₂S аналогічно NaHS коригувало дисбаланс вказаних сірковмісних сполук в сироватці крові за умов EO. Так, в групі 5 (EO + α-ЛК) індекс H₂S / цистеїн становив 0,61±0,07 ум. од. і був статистично значуще вищим на 79,4 та 74,2 % (p<0,05), ніж у групах 2 і 3. Подібний ефект виявлявся і в групі 6 (EO + ZnSO₄): індекс H₂S / цистеїн становив 0,59±0,10 ум. од., що було вищим на 73,5 та 68,5 % (p<0,05) порівняно з таким у групах 2 та 3, відповідно. Введення тіосульфату натрію також викликало зменшення індексу H₂S / цистеїн: в групі 7 (EO + Na₂S₂O₃) цей показник становив 0,45±0,04 ум. од., що було нижчим за контроль лише на 34,8 % (p<0,05) і відрізнялось від показників в групах 2, 3 та 4 на рівні стійкої тенденції (p=0,103; 0,061; 0,104), відповідно.

Таким чином, за здатністю відновлювати баланс сироваткового вмісту цистеїну та H_2S модулятори сульфідного обміну можна розташувати наступним чином (у порядку зменшення ефекту) $\alpha\text{-ЛК} \geq \text{ZnSO}_4 \geq \text{NaHS} \gg \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

4.4 Зв'язок між показниками сульфідного обміну в сироватці крові та кардіометаболічними чинниками у щурів за експериментального ожиріння

У розділі 3 було зазначено, що рівень H_2S в міокарді та аорті статистично значуще обернено корелює з соматометричними параметрами, при цьому більш тісний зв'язок виявлявся з ІМТ та індексом ожиріння ($r \geq |0,55|$, $p < 0,001$). Схожі, але менш тісні, асоціації були виявлені між базальним рівнем H_2S в сироватці крові та соматометричними параметрами (табл. 4.10; рис. 4.10). Кореляційний аналіз (за Spearman та Pearson) засвідчив, що зв'язок рівня H_2S з абсолютною масою тіла був слабким ($r < |0,3|$, $p = 0,038$), у той час як з абсолютною масою внутрішнього жиру, індексом ожиріння та ІМТ виявлявся обернений зв'язок середньої сили ($r \geq |0,45|$, $p < 0,01$).

Таблиця 4.10

Коефіцієнти кореляції між показниками сульфідного обміну в сироватці крові та соматометричними параметрами у щурів (n=70)

Показник	Коефіцієнти кореляції Spearman (r)		
	H_2S	Цистеїн	$\text{H}_2\text{S} / \text{цистеїн}$
Маса тіла	-0,25*	0,28*	-0,24*
Маса жиру	-0,47**	0,37*	-0,41**
ІМТ	-0,50**	0,38*	-0,40**
Індекс ожиріння	-0,45**	0,32*	-0,42**

Примітка. * – $p < 0,05$ (** – $p < 0,01$) – статистична значущість r.

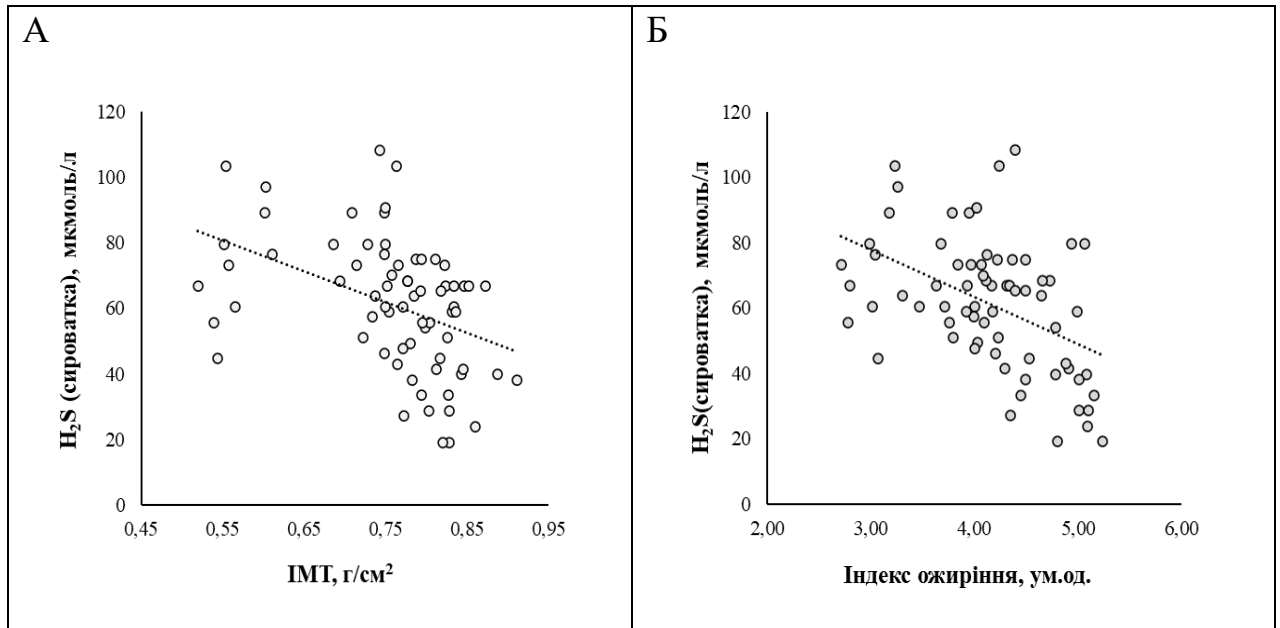


Рис. 4.10 Асоціація рівня H_2S в сироватці крові з ІМТ та індексом ожиріння у щурів за ЕО (n=70).

Також статистично значущі кореляційні зв'язки виявились між рівнем цистеїну в сироватці крові та маркерами ожиріння, але вони мали іншу спрямованість. Зокрема, між рівнем цистеїну та масою внутрішнього жиру, індексом ожиріння, ІМТ виявлялись прямі зв'язки середньої сили ($r \geq |0,32|$, $p < 0,05$), у той час як з абсолютною масою тіла виявлявся слабкий зв'язок ($r < |0,3|$, $p = 0,029$). Між соматометричними параметрами та індексом H_2S / цистеїн також виявились статистично значущі асоціації середньої сили ($r \geq |0,4|$, $p < 0,01$), за виключенням слабкого зв'язку з абсолютною масою тіла.

Дослідження кореляційних зв'язків між рівнями адипокінів, соматометричними параметрами та показниками сульфідного обміну виявило статистично значущі асоціації (табл. 4.11, рис. 4.11). Між рівнем вісфатину та абсолютною масою тіла виявлявся прямий зв'язок середньої сили ($r = 0,41$, $p < 0,01$), у той час як з масою внутрішнього жиру, індексом ожиріння та ІМТ виявлялись прямі сильні зв'язки ($r \geq 0,68$, $p < 0,001$). Статистично значущі асоціації виявились між рівнем адипонектину в сироватці крові та маркерами ожиріння – більш сильні обернені зв'язки були з масою внутрішнього жиру, ІМТ, індексом ожиріння ($r \geq |0,52-0,60|$, $p < 0,001$), у той час як з абсолютною масою тіла виявлявся зв'язок середньої сили ($r = -0,37$, $p = 0,002$). Між індексом

В/А та соматометричними параметрами також виявлялись статистично значущі прямі кореляційні зв'язки – більш сильні з масою жиру, індексом ожиріння, ІМТ ($r \geq 0,64$, $p < 0,001$) і середньої сили – з абсолютною масою тіла ($r = 0,42$, $p < 0,01$). Отже, розвиток ЕО асоціюється з посиленням дисадипокінемії із превалюванням прозапального та проадипогенного вісфатину та зниженням протизапального адипонектину.

Між рівнями адипокінів та показниками сульфідного обміну також виявлені достовірні асоціації (див. табл. 4.11, рис. 4.12). Між рівнем вісфатину та сироватковим рівнем H_2S був обернений зв'язок, а з рівнем цистеїну – прямий зв'язок ($r \geq |0,6|$, $p < 0,001$). Рівень вісфатину обернено корелював з маркером сульфідного дисбалансу – індексом H_2S / цистеїн ($r = -0,68$, $p < 0,001$).

Таблиця 4.11

Коефіцієнти кореляції між рівнями адипокінів та соматометричними параметрами і показниками сульфідного обміну у щурів за ЕО (n=60-70)

Показник	Коефіцієнти кореляції Spearman (r)		
	Вісфатин	Адипонектин	Індекс В/А
Соматометричні параметри			
Маса тіла	0,41**	-0,37*	0,42**
Маса жиру	0,72***	-0,59***	0,69***
ІМТ	0,68***	-0,60***	0,67***
Індекс ожиріння	0,70***	-0,52**	0,64***
Сульфідний обмін			
H_2S	-0,67***	0,65***	-0,70***
Цистеїн	0,58***	-0,51**	0,60***
H_2S / цистеїн	-0,68***	0,64***	-0,69**

Примітка. * – $p < 0,05$ (** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$) – статистична значущість r.

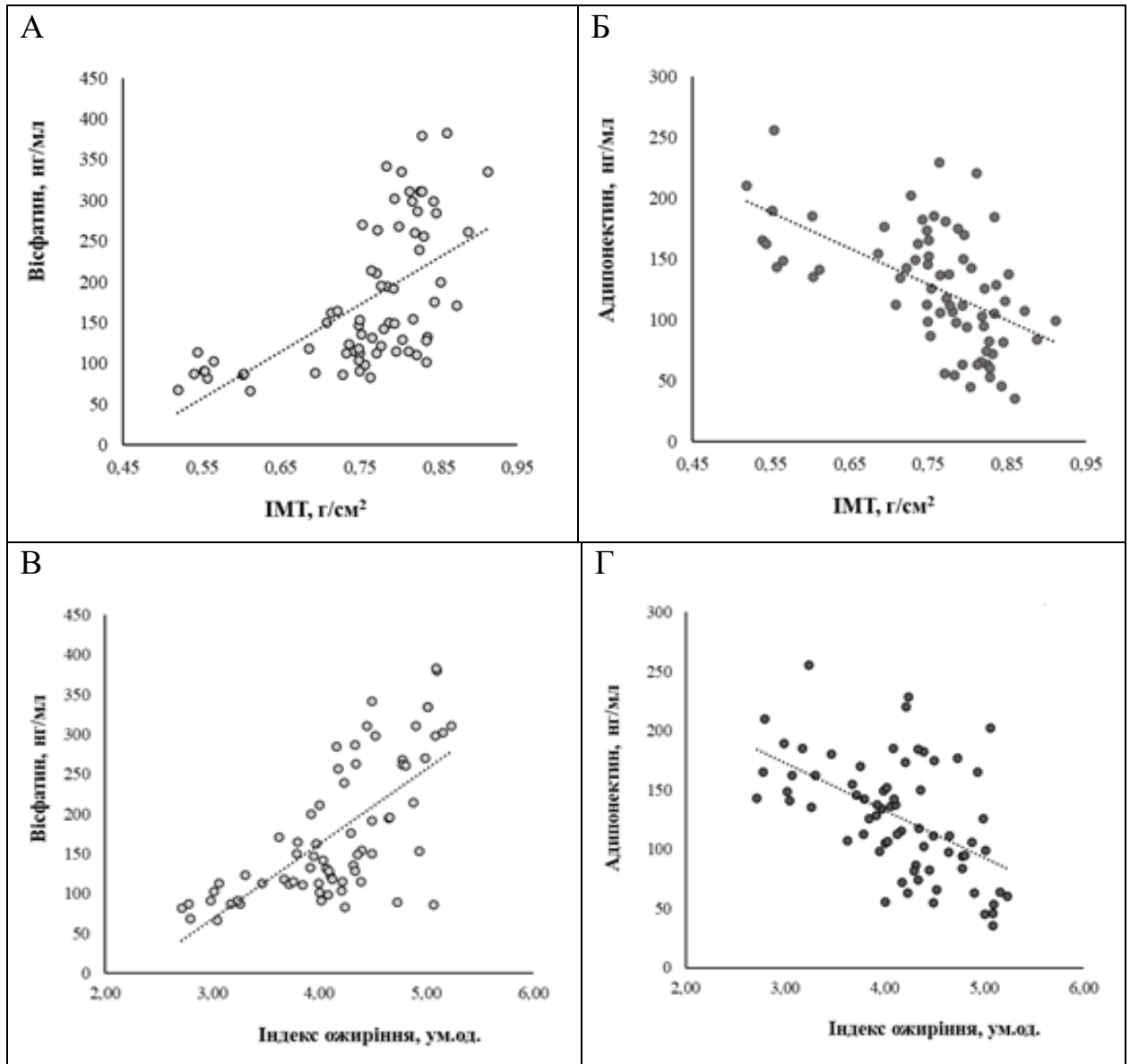


Рис. 4.11 Асоціації між рівнями адипокінів в сироватці крові та соматометричними параметрами у шурів за ЕО (n=60-70).

Також статистично значущі асоціації виявились між рівнем адипонектину в сироватці крові та показниками сульфідного обміну: прямий зв'язок – з рівнем H_2S та індексом H_2S / цистеїн ($r \geq 0,6$, $p < 0,001$), менш сильний обернений зв'язок – з рівнем цистеїну ($r = -0,51$, $p < 0,01$). Слід відзначити, що більш сильні асоціації виявлялись між показником адипокінового дисбалансу – індексом В/А і рівнем H_2S , рівнем цистеїну та індексом H_2S / цистеїн ($r = |0,6-0,7|$, $p < 0,001$).

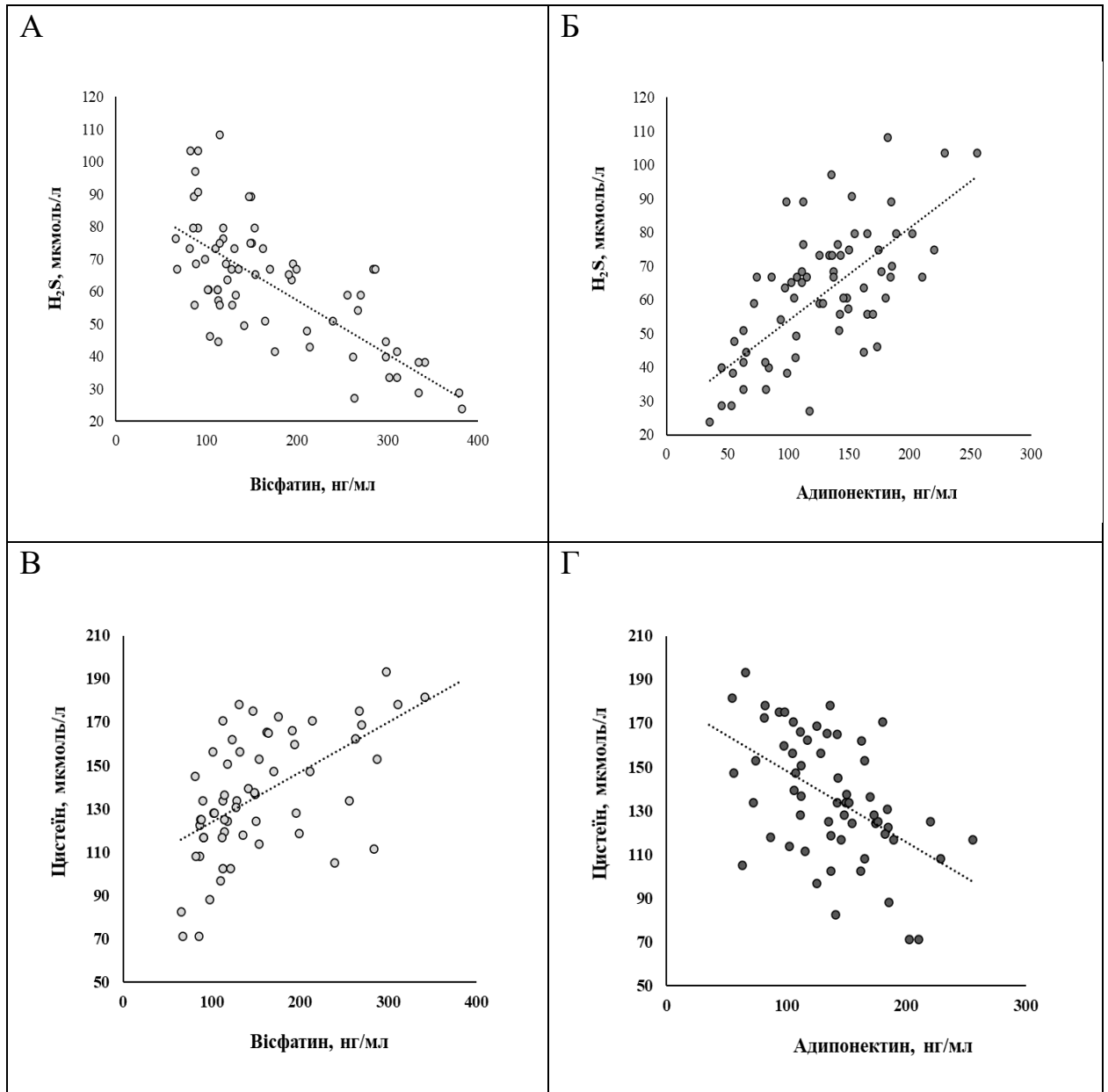


Рис. 4.12 Асоціації між рівнями адипокінів, рівнем H_2S та цистеїну в сироватці крові та у щурів за ЕО (n=60-70).

Таким чином, збільшення виразності дисбалансу в системі адипокінів (із розвитком гіпервісфатинемії та гіпоадипонектинемії) тісно асоціюється з поглибленням змін в обміні сірковмісних сполук – зі зниженням сироваткового рівня H_2S та гіперцистеїнемією.

На наступному етапі були проаналізовані кореляційні зв'язки між традиційними та «новими» кардіометаболічними чинниками – дисліпідемією

та соматометричними маркерами ожиріння, рівнями адипокінів, цистеїну, H₂S в сироватці крові (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Коефіцієнти кореляції між рівнями ліпідів та соматометричними параметрами, рівнями адипокінів, показниками сульфідного обміну у щурів за умов ЕО (n=60-70)

Показник	Коефіцієнти кореляції (r)			
	ЗХС	ТГ	ЛПВЩ	ЛПНЩ
Соматометричні параметри				
Маса тіла	0,31*	0,35*	-0,20	0,29*
Маса жиру	0,54***	0,48**	-0,41**	0,51***
ІМТ	0,44**	0,45**	-0,34*	0,42**
Індекс ожиріння	0,56***	0,60***	-0,46**	0,52***
Адипокіни				
Вісфатин	0,68***	0,69***	-0,62***	0,66***
Адипонектин	-0,61***	-0,62***	0,62***	-0,63***
Індекс В/А	0,67***	0,70***	-0,66***	0,68***
Сульфідний обмін				
H ₂ S	-0,48**	-0,51**	0,58***	-0,52***
Цистеїн	0,38*	0,43**	-0,43**	0,37*
H ₂ S / цистеїн	-0,47**	-0,51***	0,56***	-0,51***

Примітка. * – p<0,05 (** – p<0,01; *** – p<0,001) – статистична значущість r.

Збільшення ІМТ, маси жиру та індексу ожиріння статистично значуще корелювало поглибленням ознак атерогенної дисліпідемії – підвищенням рівнів ЗХС, ТГ, ЛПНЩ ($r = |0,42-0,60|$, $p < 0,01$) і зниженням рівня ЛПВЩ ($r = |0,34-0,46|$, $p < 0,05$). Гіпервісфатинемія статистично значуще асоціювалась з гіперхолестеролемією, гіпертригліцеридемією, підвищенням

рівня ЛПНЩ та зниженням рівня ЛПВЩ. Натомість, рівень адипонектину обернено корелював з рівнем ЗХС, ТГ, ЛПНЩ і прямо корелював з рівнем ЛПВЩ. Слід відзначити, що більш сильні асоціації виявлялись між індексом В/А та рівнями відповідних ліпідних фракції в сироватці крові.

Встановлено, що між показниками сульфідного обміну та рівням ліпідів також виявлялись статистично значущі зв'язки помірної сили. Сироватковий рівень H_2S обернено корелював з рівнем ЗХС, ТГ, ЛПНЩ і прямо корелював з рівнем ЛПВЩ ($r = |0,48-0,58|$, $p < 0,01$). Аналогічні за спрямованістю та силою зв'язки виявлялись між рівнями ліпідів та індексом H_2S / цистеїн. Натомість, рівень цистеїну прямо корелював з рівнем ЗХС, ТГ, ЛПНЩ і обернено корелював з рівнем ЛПВЩ ($r = |0,38-0,43|$, $p < 0,05$). Слід відзначити, що асоціації рівнів ліпідів з рівнем H_2S були більш тісними, ніж з рівнем цистеїну в сироватці крові.

Резюме. Таким чином, модулятори сульфідного обміну модифікують кардіометаболічні фактору ризику, асоційовані з ожирінням, індукованим висококалорійним раціоном з підвищеним вмістом ліпідів. Система H_2S залучена до регуляції рівня адипокінів та ліпідів в сироватці крові за ЕО. Зниження рівня ендогенного H_2S за дії ППГ справляє депримууючий вплив на продукування адипонектину і стимулюючий вплив на продукування вісфатину, що асоціюється зі збільшенням ІМТ, ІО та поглибленням ознак атерогенної дисліпідемії. Натомість, $NaHS$, кофактори обміну H_2S (α -ЛК, $ZnSO_4$), і меншою мірою $Na_2S_2O_3$ забезпечують корекцію дисадипокінемії, дисліпідемії, гіперцистеїнемії за умов ЕО. Аналіз індексів В/А та H_2S / цистеїн дозволяє охарактеризувати масштабність порушень в системі адипокінів та сульфідному обміні за умов ЕО.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях: [3; 5; 8; 58].

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ОБМІНУ H_2S НА РІВНІ ПРОФІБРОГЕННИХ,
ПРОЗАПАЛЬНИХ МЕДІАТОРІВ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В СЕРЦІ
ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ

Як було засвідчено у попередніх розділах, модулятори обміну H_2S по різному впливають на кардіометаболічні чинники за умов ЕО. Зокрема, інгібування системи H_2S / ЦГЛ суттєво посилює ознаки гіпервісфатинемії, гіпоадипонектинемії, атерогенної дисліпідемії, що може поглиблювати зміни в серцево-судинній системі, асоційовані з ожирінням. Натомість, кофактори мітохондріальних шляхів обміну H_2S (α -ЛК, $ZnSO_4$), як і «еталонний» донор – $NaHS$, ефективно коригують розлади ліпідного, адипокінового та сульфідного профілю сироватки крові у щурів з ЕО, що може сприяти кардіопротективному ефекту. Тіосульфат натрію продемонстрував здатність коригувати рівень ендogenousного H_2S та активність окремих мітохондріальних ензимів (ТСТ, сульфітооксидази), однак не достатньо ефективно впливав на кардіометаболічні розлади за умов ЕО.

Завданнями даного розділу було провести порівняльну оцінку впливу модуляторів обміну H_2S на рівні профіброгенних та прозапальних медіаторів, що продукуються в жировій тканині і в серцево-судинній системі, і оцінити відповідність біохімічних порушень морфологічним змінами серця за умов ЕО. У якості біохімічних маркерів ушкодження серцево-судинної системи були обрані міокардіальний вісфатин та ФНПа – як адипокіни, що крім вісцеральних адипоцитів, безпосередньо експресуються кардіоміоцитами і володіють проліпогенними, профіброгенними, прозапальними властивостями (див. розділ 1), а також ендотелін-1 – чутливий індикатор ураження судин із вазоконстрикторною, прозапальною, проатерогенною дією, що продукується ендотелієм судин і вивільняється у кров при розвитку ендотеліальної дисфункції.

5.1 Вплив модуляторів обміну H₂S на рівні вісфатину, фактору некрозу пухлин альфа в міокарді та ендотеліну-1 в сироватці крові щурів за експериментального ожиріння

Дослідження рівня вісфатину в міокарді здорових щурів групи контролю та щурів з ЕО виявило статистично значущі відмінності за цим показником. Зокрема, в групі контролю рівень вісфатину в міокарді коливався в межах 70,4-92,9 пг/мг протеїну (95 % ДІ), а медіана та IQR становили 83,0 [72,5; 91,3] пг/мг протеїну. Рівень вісфатину у щурів з ЕО коливався в межах 135,1-203,8 пг/мг протеїну (95 % ДІ) із медіаною та IQR 167,4 0 [155,5; 177,8] пг/мг протеїну. За середніми величинами рівень вісфатину в міокарді щурів з ЕО був вищим на 104,5 % ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю (табл. 5.1). Таким чином, довготривале застосування ВКД індукувало підвищення експресії вісфатину безпосередньо в серці щурів з ЕО.

Таблиця 5.1

Рівень вісфатину в міокарді у щурів групи контролю та щурів з експериментальним ожирінням (M±m)

Групи щурів (n=10)	Вісфатин, пг/мг протеїну
Контроль	82,1±3,26
ЕО	167,9±7,58*

Примітка. * – $p < 0,001$ відносно групи контролю

Порівняльна оцінка впливу модуляторів сульфідного обміну на рівень вісфатину в міокарді засвідчила статистично значущі міжгрупові відмінності (рис. 5.1). В умовах інгібування синтезу H₂S ознаки підвищеної експресії цього адипокіну в міокарді посилювались: у щурів в групі 3 (ЕО + ППГ) рівень вісфатину становив 288,8±16,7 пг/мг протеїну і був вищим на 251,7 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю, і на 72 % ($p < 0,05$) вищим, ніж в групі 2 (ЕО). Введення NaHS справляло протилежний ефект: в групі 4 (ЕО + NaHS) рівень вісфатину становив 137,8±7,14 пг/мг протеїну, що було вищим, ніж в групі

контролю на 67,8 % ($p < 0,001$) і, водночас, нижчим на 17,9 та 52,2 % ($p < 0,05$) порівняно з групами 2 і 3.

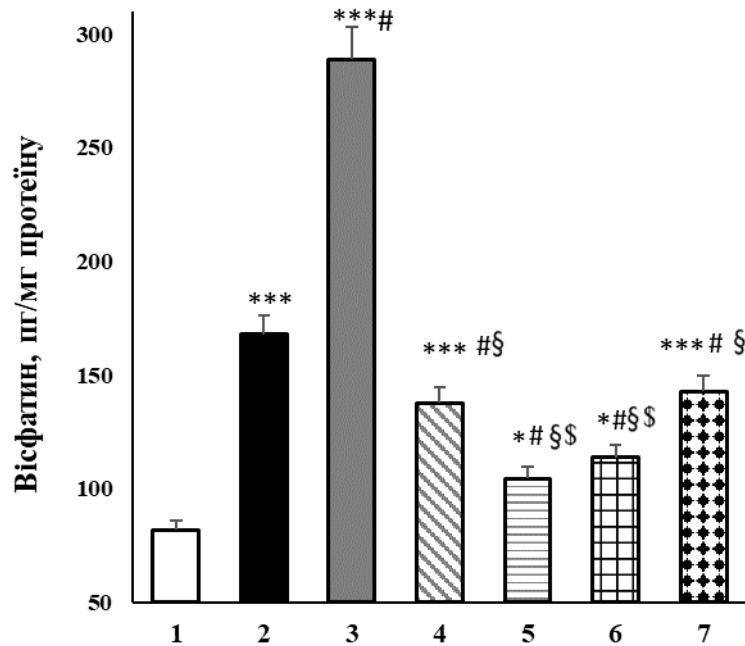


Рис. 5.1 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H_2S на рівень вісфатину в міокарді у щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ZnSO₄; 7 – ЕО + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; \$ – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

Введення кофакторів мітохондріальних шляхів обміну H_2S ефективно коригувало рівень вісфатину в міокарді у щурів з ЕО. Так, в групі 5 (ЕО + α -ЛК) цей показник становив $105,4 \pm 5,75$ пг/мг протеїну, що було лише на 28,4 % ($p < 0,05$) вищим, ніж в контролі, і статистично значуще нижчим (на 37,2; 63,5 та 23,5 %, $p < 0,05$), ніж у групах 2, 3 та 4. Подібний ефект забезпечило і введення цинку сульфату: в групі 6 (ЕО + ZnSO₄) рівень вісфатину становив $113,7 \pm 6,70$ пг/мг протеїну, що було вищим на 38,5 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю і нижчим (на 32,2; 60,6 та 17,4 %; $p < 0,05$) порівняно з групами 2, 3 та 4. Введення тіосульфату натрію викликало менш суттєві зміни рівня вісфатину: в групі 7 (ЕО + Na₂S₂O₃) цей показник становив

142,9±8,49 пг/мг протеїну, що було вищим на 74,1 % ($p < 0,001$), ніж в контролі, і нижчим (на 14,8 та 50,5 %, $p < 0,05$), ніж в групах 2 та 3. Таким чином, за здатністю коригувати рівень вісфатину в міокарді позитивні модулятори обміну H_2S можна розташувати наступним чином (у порядку зменшення ефекту) $\alpha\text{-ЛК} \geq \text{ZnSO}_4 > \text{NaHS} \gg \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

Встановлено, що вміст ФНПа в міокарді щурів групи контролю коливався в межах 88,7-151,5 пг/мг протеїну (95 % ДІ), а медіана та IQR становили 112,9 [105,9; 130,6] пг/мг протеїну. Рівень ФНПа у щурів з ЕО був у межах 272,3-387,1 пг/мг протеїну (95 % ДІ) із медіаною та IQR 317,9 [292,3; 359,2] пг/мг протеїну. За середніми величинами рівень ФНПа в міокарді щурів з ЕО був вищим на 177,8 % ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю (табл. 5.2). Таким чином, довготривале застосування ВКД індукувало підвищення експресії ФНПа в серці щурів з ЕО.

Таблиця 5.2

Рівень ФНПа в міокарді у щурів групи контролю та щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$)

Групи щурів (n=10)	ФНПа, пг/мг протеїну
Контроль	117,6±7,14
ЕО	326,7±13,8*

Примітка. * – $p < 0,001$ відносно групи контролю

ППГ поглиблював прозапальні зміни в міокарді: в групі 3 (ЕО+ППГ) рівень ФНПа становив 421,2±34,6 пг/мг протеїну і був вищим на 258,1 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю, і на 28,9 % ($p < 0,05$) вищим, ніж в групі 2 (ЕО) (рис. 5.2). Натомість, NaHS справляв протизапальний ефект: в групі 4 (ЕО + NaHS) рівень ФНПа становив 224,7±17,9 пг/мг протеїну, що було вищим на 91,1 %, ніж в контролі, але статистично значуще нижчим на 31,2 та 46,6 % ($p < 0,05$), ніж в групах 2 та 3. Введення $\alpha\text{-ЛК}$, ZnSO_4 та $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ також забезпечувало статистично значуще зниження рівня ФНПа порівняно з групою 2 (на 47,5; 48,1 та 22,0 %, $p < 0,05$) та групою 3 (на 59,3; 59,7 та 39,5 %, $p < 0,05$).

$p < 0,05$). Крім того, рівень ФНП α в групах EO+ α -ЛК та EO+ZnSO $_4$ був статистично значуще нижчим (на 23,7 та 24,6 %, $p < 0,05$), ніж в групі EO + NaHS. Таким чином, за здатністю коригувати рівень ФНП α в міокарді модулятори обміну H $_2$ S можна розташувати наступним чином (у порядку зменшення ефекту) α -ЛК = ZnSO $_4$ > NaHS >> Na $_2$ S $_2$ O $_3$.

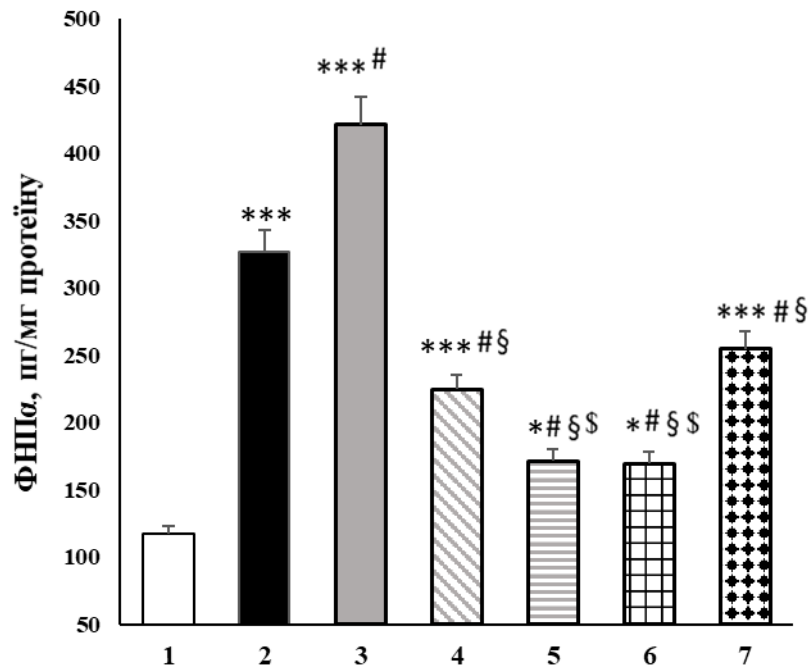


Рис. 5.2 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H $_2$ S на рівень ФНП α в міокарді у щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – EO; 3 – EO+ППГ; 4 – EO+NaHS; 5 – EO+ α -ЛК; 6 – EO+ZnSO $_4$; 7 – EO + Na $_2$ S $_2$ O $_3$; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

Застосування ВКД індукувало розвиток ендотеліальної дисфункції, про що свідчить зростання рівня ендотеліну-1 в сироватці крові щурів з EO. Так, в групі контролю цей показник коливався в межах 0,39-0,78 фмоль/мл (95 % ДІ), медіана та IQR становили 0,60 [0,47; 0,61] фмоль/мл. Рівень ендотеліну-1 у щурів з EO був у межах 0,78-1,69 фмоль/мл (95 % ДІ) із медіаною та IQR 1,14 [0,94; 1,33] фмоль/мл. За середніми величинами рівень ендотеліну-1 у щурів з EO був вищим на 107 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю (табл. 5.3).

Рівень ендотеліну-1 в сироватці крові у щурів групи контролю та щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$)

Групи щурів (n=10)	Ендотелін-1, фмоль/мл
Контроль	0,57±0,05
ЕО	1,18±0,11 ^{***}

Примітка. * – $p < 0,001$ відносно групи контролю

Інгібування синтезу H_2S суттєво поглиблювало біохімічні ознаки дисфункції ендотелію: в групі 3 (ЕО+ППГ) рівень ендотеліну-1 становив $2,37 \pm 0,23$ фмоль/мл і був вищим на 315,7 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю, і на 101 % ($p < 0,05$) вищим, ніж в групі 2 (ЕО) (рис. 5.3).

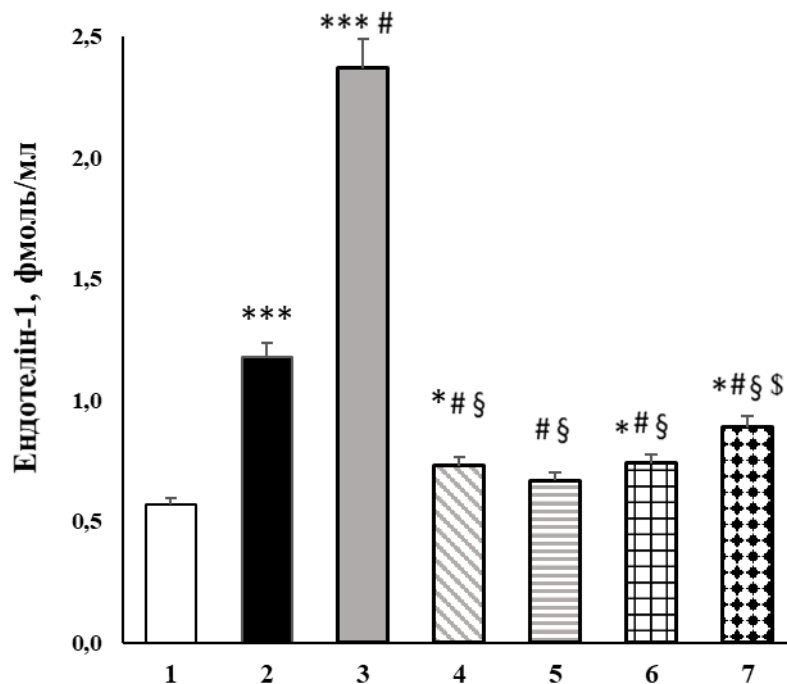


Рис. 5.3 Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну H_2S на рівень ендотеліну-1 в сироватці крові у щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ZnSO₄; 7 – ЕО + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; # – $p < 0,05$ відносно 2-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи; \$ – $p < 0,05$ відносно 4-ої групи.

Натомість, NaHS забезпечував ендотеліопротекторний ефект: в групі 4 (ЕО + NaHS) рівень ендотеліну-1 становив $0,73 \pm 0,05$ фмоль/мл, що було вищим на 28,1 % ($p < 0,05$), ніж в контролі та істотно нижчим (на 38,1 та 69,2 %, $p < 0,05$), ніж в групах 2 та 3. Введення α -ЛК, $ZnSO_4$ та $Na_2S_2O_3$ забезпечувало статистично значуще зниження рівня ендотеліну-1 в сироватці крові порівняно з групою 2 (на 43,2; 37,2 та 24,5 %, $p < 0,05$) та групою 3 (на 71,7; 68,7 та 62,4 %, $p < 0,05$). Таким чином, за здатністю коригувати сироватковий рівень ендотеліну-1 модулятори обміну H_2S можна розташувати наступним чином (у порядку зменшення ефекту) α -ЛК \geq NaHS \geq $ZnSO_4 > Na_2S_2O_3$.

Кореляційний аналіз засвідчив наявність статистично значущих асоціацій між соматометричними параметрами та рівнями медіаторів запалення, фіброгенезу, ендотеліальної дисфункції у щурів з ЕО (табл. 5.4). Найбільш сильні кореляційні зв'язки виявлялись між масою внутрішнього жиру, індексом ожиріння та міокардіальними рівнями вісфатину, ФНПа, сироватковим рівнем ендотеліну-1 ($r \geq |0,61-0,72|$, $p < 0,001$), що свідчить про негативний вплив вісцерального ожиріння (кардіометаболічного чинника) на стан серцево-судинної системи.

Встановлено наявність статистично значущих зв'язків між вище вказаними медіаторами ушкодження серцево-судинної системи та показниками сульфідного обміну. При цьому, найбільш сильні обернені зв'язки виявлялись між рівнями вісфатину, ФНПа та рівнем H_2S в міокарді, а також між сироватковим рівнем ендотеліну-1 та рівнем H_2S в аорті ($r \geq |0,77-0,79|$, $p < 0,001$), відповідно. Також виявлена наявність оберненого зв'язку між рівнем РНК *CSE / β -актин* в міокарді та рівнем вісфатину та ФНПа, а також між рівнем мРНК *CSE / β -актин* в аорті та сироватковим рівнем ендотеліну-1 ($r \geq |0,67-0,73|$, $p < 0,001$). Слід відзначити наявність статистично значущих прямих асоціацій середньої сили між рівнем зазначених медіаторів і сироватковим рівнем цистеїну ($r \geq |0,53-0,59|$, $p < 0,001$), а також обернених асоціацій з сироватковим рівнем H_2S ($r \geq |0,58-0,72|$, $p < 0,001$). Це

підтверджує залученість системи H_2S / *CSE* до регуляції продукції медіаторів запалення та фіброгенезу в серці та судинах за ЕО і доцільність застосування модуляторів сульфідного обміну для метаболічної кардіопротекції.

Таблиця 5.4

Коефіцієнти кореляції між маркерами ушкодження серцево-судинної системи та показниками сульфідного обміну у щурів за ЕО (n=35-70)

Показник	Коефіцієнти кореляції Spearman (r)		
	Вісфатин (міокард)	ФНПа (міокард)	Ендотелін-1 (сироватка)
Соматометричні параметри			
Маса тіла	0,43*	0,39*	0,37*
Маса жиру	0,72**	0,70**	0,65**
ІМТ	0,62**	0,61**	0,64**
Індекс ожиріння	0,67**	0,71**	0,61**
Сульфідний обмін			
H_2S (міокард-1, аорта-2)	-0,78** (1)	-0,77** (1)	-0,79** (2)
мРНК <i>CSE</i> / β -актин (міокард-1, аорта-2)	-0,69** (1)	-0,67** (1)	-0,73** (2)
H_2S (сироватка)	-0,63**	-0,58**	-0,72**
Цистеїн (сироватка)	0,59**	0,52**	0,53**

Примітка. * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$ – статистична значущість r.

5.2 Вплив модуляторів обміну H_2S на морфологічні зміни в серці щурів за експериментального ожиріння

Застосування ВКД з високим вмістом жирів викликало підвищення вагового коефіцієнту серця: у щурів контрольної групи цей показник становив $0,353 \pm 0,009$, а у щурів з ЕО виявився вищим на 19,2 % ($p < 0,05$) і становив $0,421 \pm 0,018$, відповідно (рис. 5.4). У тварин з ЕО, що отримували ППГ,

ваговий коефіцієнт серця становив $0,465 \pm 0,019$, що було вищим за показник групи контролю на 31,7 % ($p < 0,01$) і відрізнялось від показника у щурів з ЕО в групі 2 на рівні тенденції. У щурів з ЕО, які отримували NaHS, α -ЛК, ZnSO₄, Na₂S₂O₃ вагові коефіцієнти становили $0,408 \pm 0,010$; $0,398 \pm 0,018$; $0,402 \pm 0,016$; $0,411 \pm 0,020$, і були вищими за показник групи контролю (на 15,5; 12,7; 13,8; 16,4 %, $p < 0,05$), відповідно, при цьому не виявлено статистично значущих відмінностей порівняно з групою 2 (ЕО). Також вагові коефіцієнти серця в групах 4, 5, 6 виявились нижчими за цей показник в групі 3 на 12,2; 14,4; 13,5 % ($p < 0,05$), відповідно.

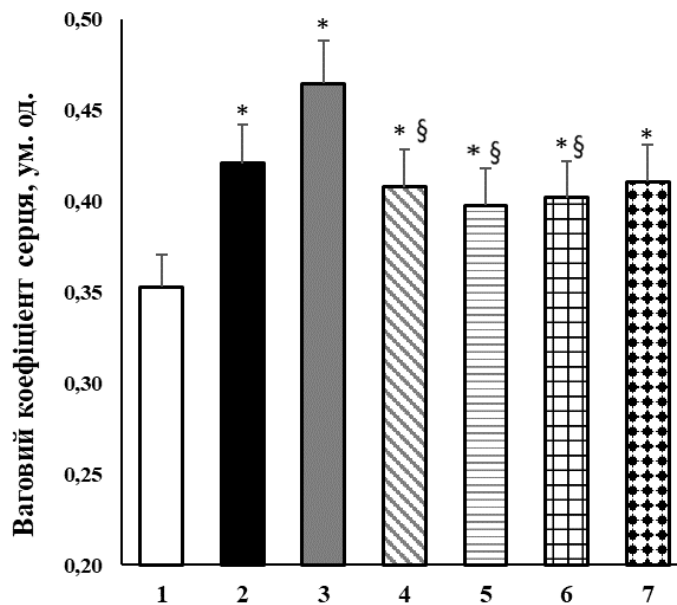


Рис. 5.4 Вагові коефіцієнти серця (% від маси тіла) у щурів контрольної групи та в групах щурів з експериментальним ожирінням ($M \pm m$, $n=10$). Примітки: 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО+ППГ; 4 – ЕО+NaHS; 5 – ЕО+ α -ЛК; 6 – ЕО+ZnSO₄; 7 – ЕО + Na₂S₂O₃; 2) статистично значущі відмінності: * – $p < 0,05$ відносно 1-ої групи; § – $p < 0,05$ відносно 3-ої групи. Відмінності відносно 2-ої та 4-ої групи – незначущі ($p > 0,05$).

Вищевказані зміни можуть свідчити про розвиток асоційованої з ожирінням кардіоміопатії в умовах інгібування синтезу H₂S, тому на наступному етапі була проведена порівняльна оцінка впливу модуляторів сульфідного обміну на мікроскопічні зміни в міокарді щурів з ЕО.

Спочатку була проведена оцінка морфологічної організації міокарда у щурів контрольної групи. При мікроскопічному дослідженні зразків тканини міокарда щурів контрольної групи виявлено ознаки її типової організації (рис. 5.5). Волокна серцевого м'яза мали вигляд поздовжніх анастомозуючих тяжів, між якими розміщувались прошарки пухкої сполучної тканини. Скоротливі кардіоміоцити були видовженої форми, у центрі їх визначались 1-2 ядра. Клітини характеризувались значним вмістом саркоплазми. Ядра скоротливих кардіоміоцитів були паличкоподібними, переважно нормо- або гіперхромними з переважанням дифузно впорядкованого еухроматину. Кровоносні судини міокарда на поперечних зрізах мали округлу або овальну форми. Ендотеліоцити їх інтими були чітко впорядкованими, з'єднувались щільними контактами, розміщувались на базальній мембрані. В середній оболонці стінки артерій міокарда переважали гладенькі міоцити. Кровоносні судини характеризувались помірним кровонаповненням.

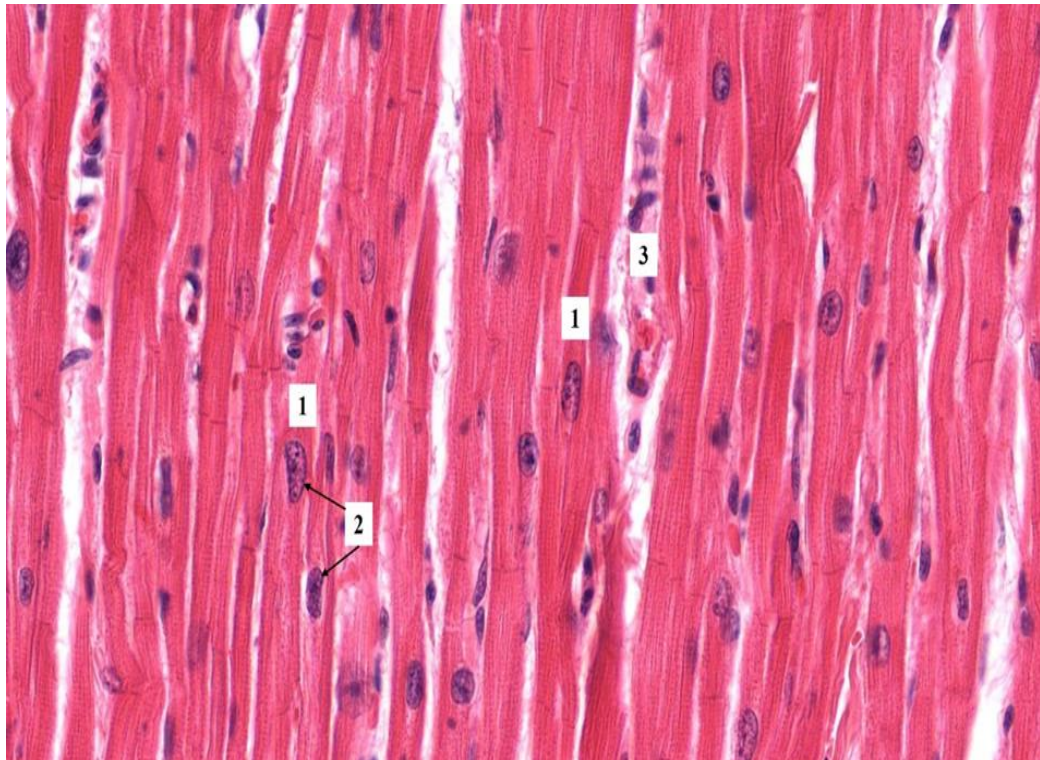


Рис. 5.5 Гістологічна організація міокарда щура контрольної групи. Скоротливі кардіоміоцити (1), ядра скоротливих кардіоміоцитів (2), просвіт кровоносної судини (3). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 400.

За ЕО в серцевому м'язі щурів відмічали наявність виражених зрушень гістологічної структури (рис. 5.6, 5.7). Волокна міокарда подекуди мали поздовжню орієнтацію, однак в більшості полів зору виявлено різнонаправлене їх розміщення. Спостерігали ділянки деструкції чи так званої фрагментації волокон, їх розшарування. Проміжки між ними були значно розширені, відмічали набряк оточуючої пухкої сполучної тканини. Скоротливі кардіоміоцити мали витягнуту форму. Цитоплазма їх фарбувалась оксифільно, в окремих клітинах вона була просвітленою, з ознаками вакуольної дистрофії (ймовірно жирової). Ядра скоротливих кардіоміоцитів локалізувались як в центрі клітини, так і зміщувались до її полюсів або ж виходили за межі. Вони мали виражений набряк каріоплазми, збільшувались в розмірах, набували більш округлої форми. Ядерця їх погано візуалізувались, хроматин у вигляді грудочок зміщувався до меж внутрішньої ядерної мембрани.

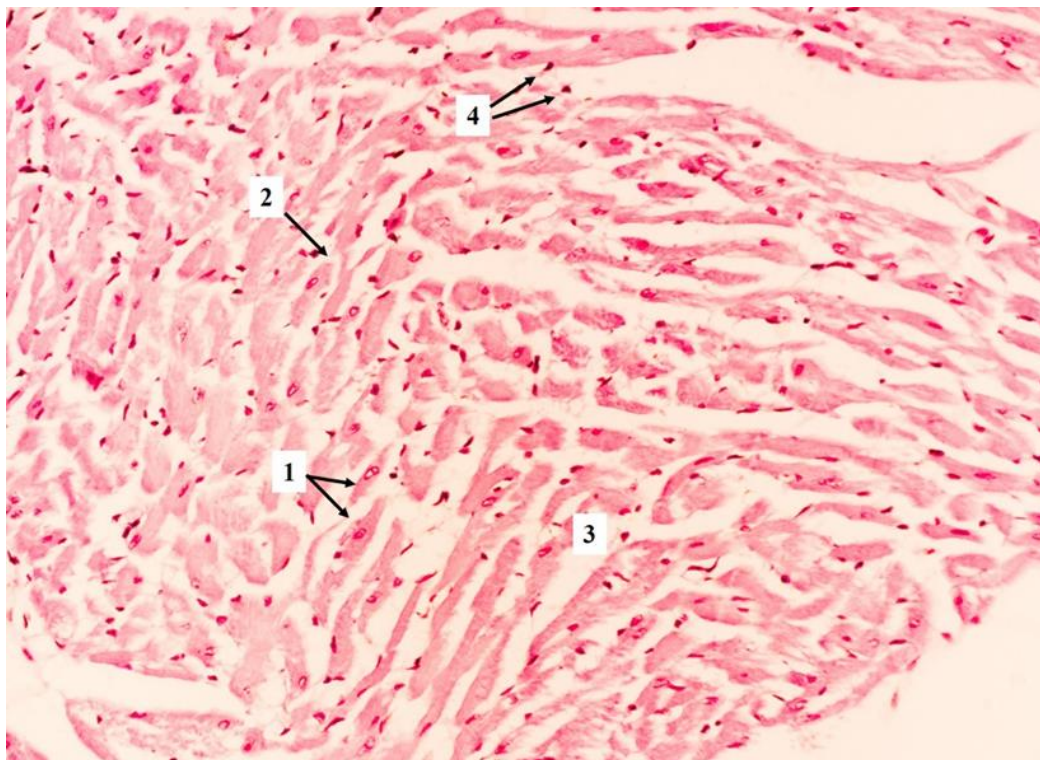


Рис. 5.6 Мікроскопічні зміни міокарда щура з ЕО (група 2). Скоротливі кардіоміоцити (1), фрагментація м'язових волокон (2), набряк інтерстиційної сполучної тканини (3), фібробласти (4). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200.

Клітини Пуркінє також зазнавали структурних змін (див. рис. 5.7): розміри їх збільшувались, цитоплазма була просвітленою, набряклою, з проявами дистрофії, ядерно-цитоплазматичний індекс низький. Форма ядер провідних кардіоміоцитів була варіабельною – від округлої до овальної чи витягнутої паличкоподібної. Контури їх нечіткі, каріоплазма просвітлена з ознаками набряку. Ядра клітин Пуркінє були гіпохромними з переважанням гетерохроматину. Спостерігали зростання чисельності фібробластів, які розміщувались в сполучній тканині між скоротливими та провідними кардіоміоцитами. Підвищення їх чисельності є свідченням посилення продукції компонентів сполучної тканини і розвитку фіброзних змін. Кровоносні судини міокарда мали нерівні просвіти. Епітеліальний шар інтими був розпущеним, подекуди були вогнища його десквамації. Ендотеліальні клітини збільшувались в об'ємі, мали ознаки набряку. В просвітах судин міокарда виявляли формені елементи крові, переважно еритроцити.

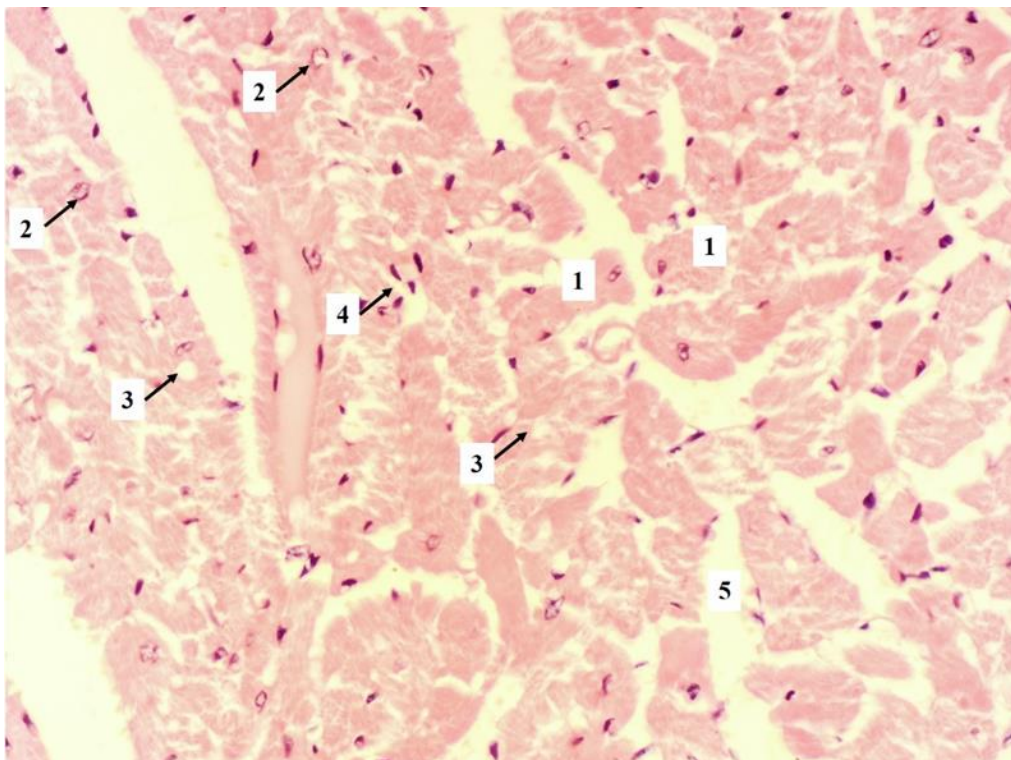


Рис. 5.7 Гістологічні зміни міокарда щура з ЕО (група 2). Провідні кардіоміоцити (1), ядра провідних кардіоміоцитів (2), вакуольна дистрофія провідних кардіоміоцитів (3), фібробласти (4), інтерстиційна сполучна тканина (5). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 400.

Інгібування синтезу H_2S за умов ЕО асоціювалось з вираженим поглибленням морфологічних змін в міокарді. Так, у тварин з ЕО за дії ППГ (група 3), тканина міокарда відрізнялась хаотичністю розміщення структурних елементів (рис. 5.8, 5.9). М'язові волокна зазнавали значної деструкції, підлягали розшаруванню. Скоротливі кардіоміоцити мали різну спрямованість, спостерігали вогнища згладжування або міоцитолізу. Цитоплазма скоротливих кардіоміоцитів була неоднорідною, ядра клітин розміщувались в їх центрі або ж виходили за межі. Вони були гіперхромними, ядерця не визначались. Значна частина ядер мала прояви каріопікнозу чи каріолізісу. Клітини Пуркін'є володіли химерною формою, збільшувались в розмірах, мали світлу цитоплазму з проявами гідропічної дистрофії. Ядра в цих клітинах були ледве помітними.

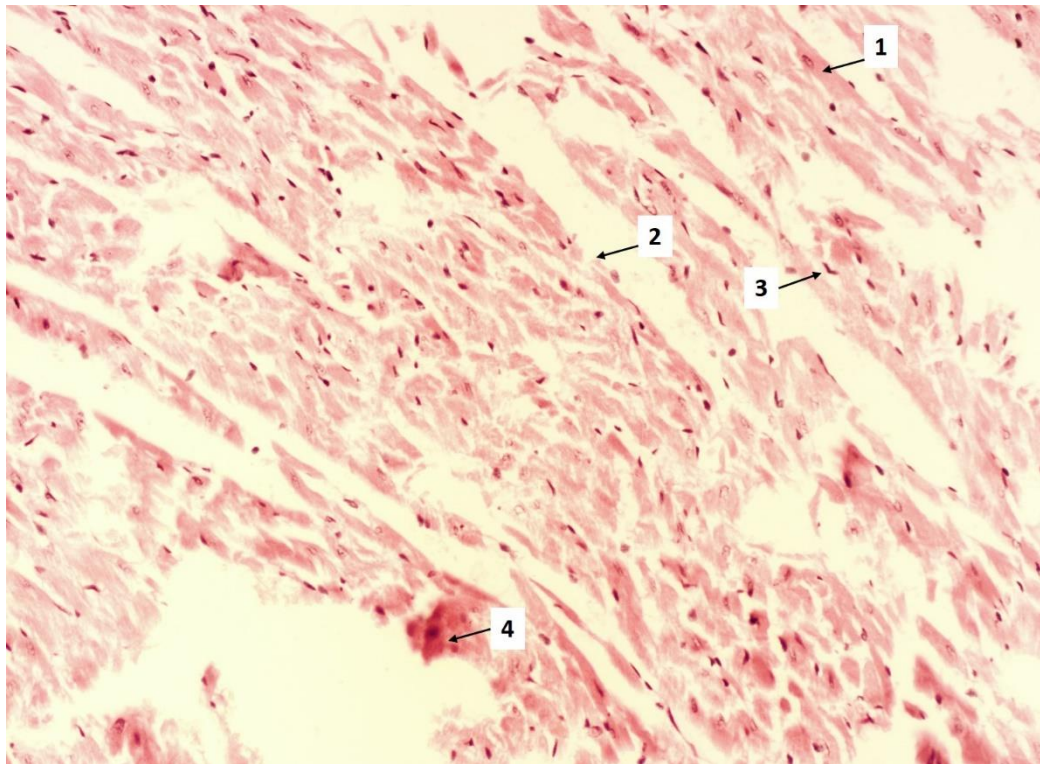


Рис. 5.8 Мікроскопічна організація міокарда щура з ЕО за умов введення пропаргілгліцину (група 3). Скоротливі кардіоміоцити (1), деструкція м'язових волокон (2), фібробласти (3), вогнища міоцитолізу (4). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200.

У щурів групи 3 (ЕО + ППГ), на відміну від щурів групи 2 (ЕО), відмічали посилення екстрацелюлярного набряку, зростала чисельність

елементів пухкої сполучної тканини, серед яких виявлялись молоді колагенові волокна та фібробласти (див. рис. 5.9). Останні мали веретеноподібну форму та локалізувались переважно в ділянках деструкції м'язових волокон. В окремих полях зору спостерігали слабо виражену лейкоцитарну інфільтрацію. Виявляли порушення цілісності стінок судин міокарда. Просвіти їх були нерівними, епітеліоцити інтими відшаровувались від базальної мембрани, окремі з них зазнавали некрозу. Значно зростали проміжки між ендотеліоцитами. В просвітах судин виявляли геморагічний вміст та нитки фібрину, що розміщувались у вигляді поздовжніх чи поперечних тяжів.

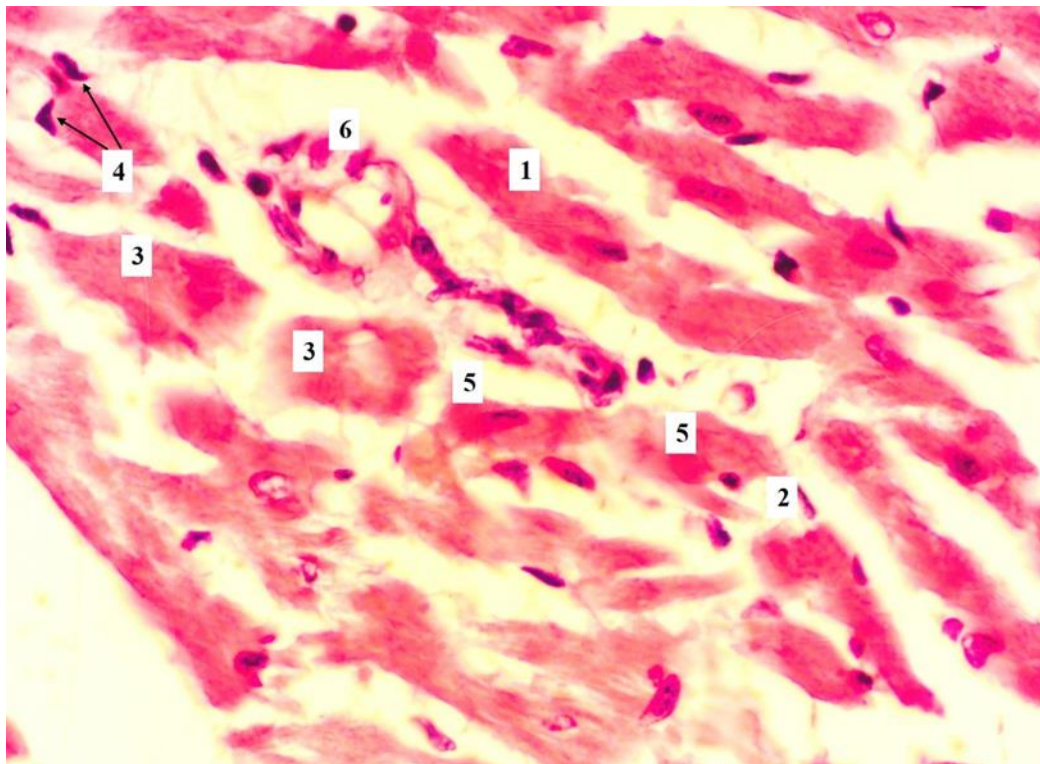


Рис. 5.9 Мікроскопічна організація міокарда щура з ЕО за умов введення пропаргілгліцину (група 3). Скоротливі кардіоміоцити (1), деструкція м'язових волокон (2), провідні кардіоміоцити (3), фібробласти (4), вогнища міоцитолізу (5), ендотеліоцити стінки кровоносної судини міокарда (6). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 600.

Введення NaHS викликало появу позитивних зрушень структури міокарда за умов ЕО (рис. 5.10, 5.11). У щурів групи 4 (ЕО + NaHS) волокна серцевого м'яза мали більш чітку поздовжню орієнтацію, лише подекуди

відмічали їх хвилястість та неупорядкованість. У щурів в групі 4 значно рідше, порівняно з групами 2 (ЕО) та 3 (ЕО + ППГ), спостерігали ознаки деструкції чи фрагментації м'язових волокон. В окремих ділянках останніх в усіх полях зору виявляли вогнища просвітлення. Скоротливі кардіоміоцити мали світло забарвлену цитоплазму. Ядра їх мали видовжену форму, характеризувались ознаками набряку. На більшості препаратів ядра скоротливих кардіоміоцитів були просвітленими, гіпохромними, містили переважно гетерохроматин у вигляді грудочок, що розміщувався біля ледь помітної каріолеми. Відмічали також гіперхромні ядра, а також такі, що зазнавали пікнозу.

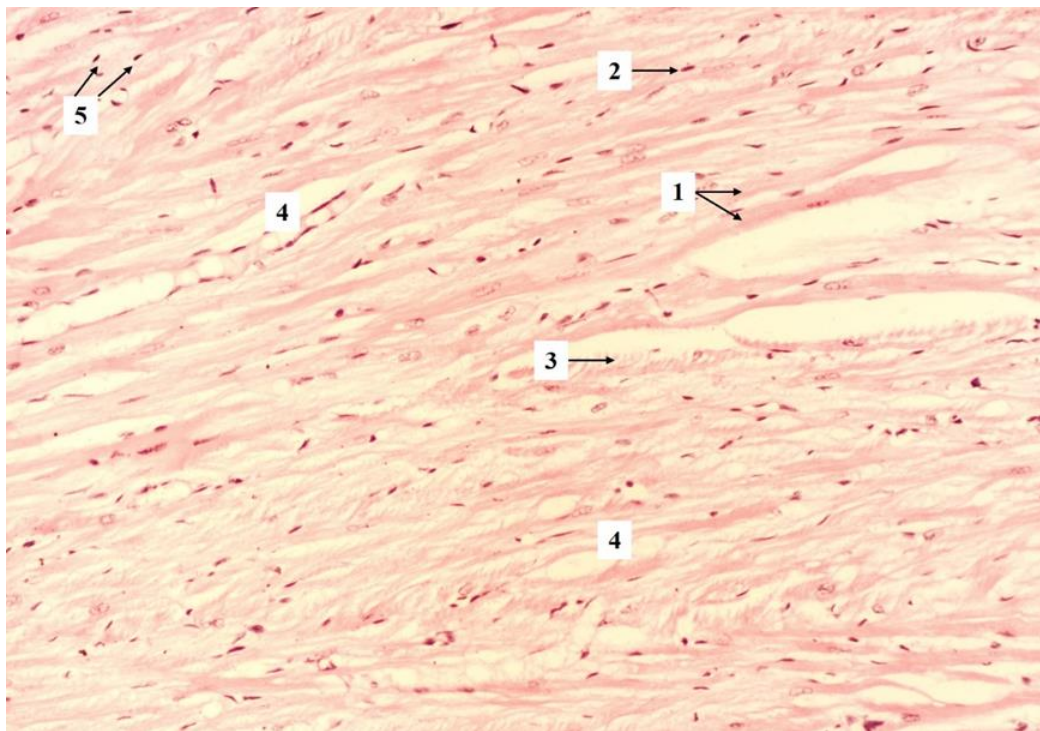


Рис. 5.10 Гістологічна організація міокарда щура з ЕО за умов введення NaHS (група 4). Скоротливі кардіоміоцити (1), ядра скоротливих кардіоміоцитів (2), м'язові волокна міокарда у вигляді «частоколів» (3), краплі жиру в інтерстиційному просторі (4), фібробласти (5). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200.

Проміжки між м'язовими волокнами були переважно розширеними з набряком інтерстицію (див. рис. 5.10). Окремі волокна міокарда підлягали розшаруванню та мали вигляд частоколів, що направлялись у бік інтерстиційного простору. Подекуди виявлялась вакуольна дистрофія

скоротливих кардіоміоцитів, що може свідчити про наявність в їх структурі крапель жиру. В проміжках між м'язовими волокнами виявлялись фібробласти, що мали більш темне забарвлення, але чисельність їх зменшувалась в порівнянні з групами 2 та 3. Просвіти кровоносних судин міокарда були розширеними, помірно повнокривними, вміщували еритроцити. Проміжки між ендотеліоцитами судинної стінки розширювались, міжклітинні контакти були подекуди зруйновані. Клітини провідної системи серця у щурів з ЕО, що отримували NaHS, були збільшені в розмірах, переважно видовженої форми. Цитоплазма цих клітин просвітлена, вакуолізована (див. рис. 5.11).

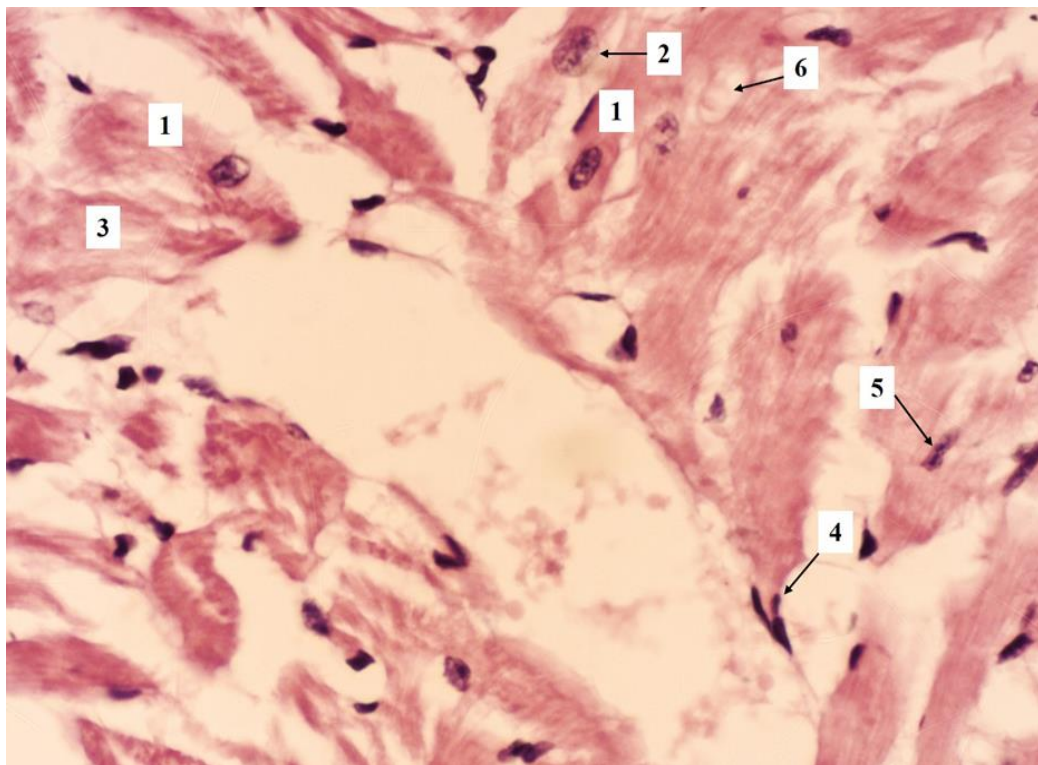


Рис. 5.11 Гістологічні зміни міокарда щура з ЕО за умов введення NaHS (група 4). Провідні кардіоміоцити (1), ядра провідних кардіоміоцитів (2), «хімерні» провідні кардіоміоцити (3), фібробласти (4), каріопікноз (5), вакуольна дистрофія (6). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 600.

Ядра провідних кардіоміоцитів в більшості випадків розміщувались в центрі клітин або зміщувались до апікальних її відділів. Ядра мали ознаки набряку, містили одне ядерце. Каріолема мала нечіткі контури з чергуванням ділянок просвітлень та зон більш інтенсивного зафарбовування. В ядрах переважав конденсований, дифузно розміщений хроматин. Окремі ядра

погано візуалізувались в провідних кардіоміоцитах та піддавались каріопікнозу. В деяких полях зору клітини провідної системи серця мали химерну форму та структуру. Відмічали наявність фіброblastів в міжклітинних проміжках. Останні були значно розширеними, містили округлі вакуолі (ймовірно краплі жиру).

Застосування α -ЛК сприяло відновленню нормальної структури міокарда за умов ЕО (рис. 5.12). Зокрема, у щурів групи 5 (ЕО + α -ЛК) значно рідше спостерігались розриви та руйнування м'язових волокон, які мали різнобічне спрямування, однак виявляли і ділянки їх поздовжньої орієнтації. У даної групи щурів м'язові волокна часто були хвилястими. В деяких полях зору знаходили поодинокі вогнища лізису волокон серцевого м'яза.

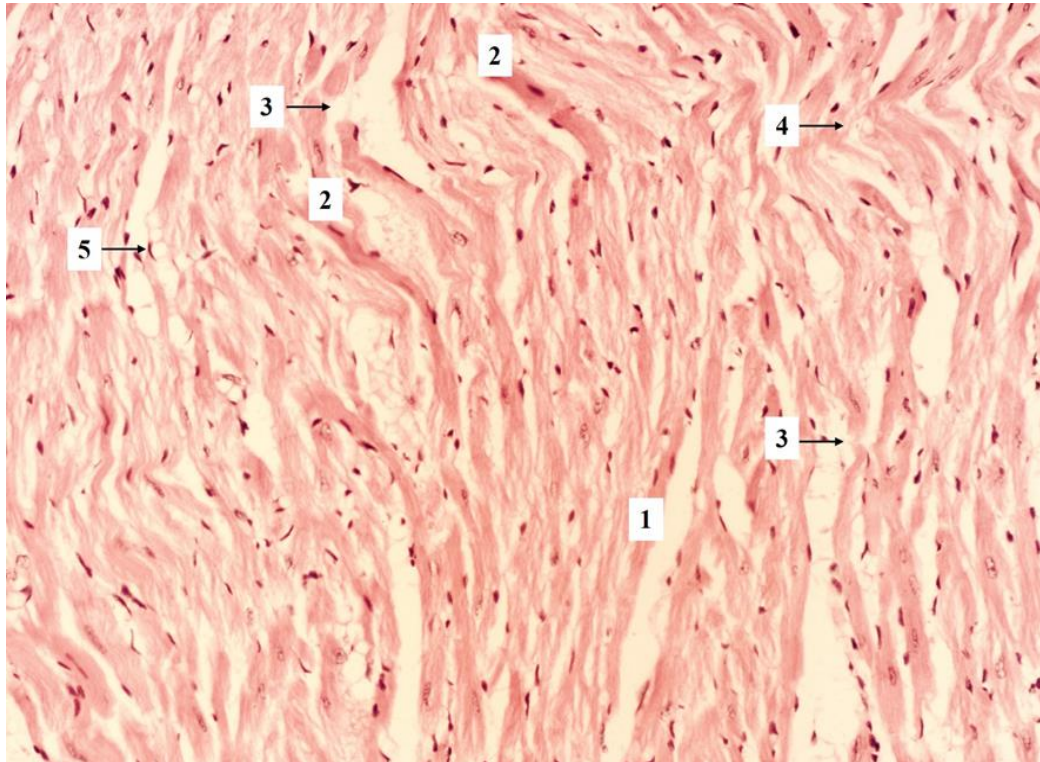


Рис. 5.12 Мікроскопічна організація міокарда щура з ЕО за умов введення α -ліпоєвої кислоти (група 5). М'язове волокно (1), міоцитоліз (2), фрагментація м'язового волокна (3), «хвилясті» м'язові волокна (4), краплі жиру (5). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200.

Скоротливі кардіоміоцити мали переважно видовжену форму, цитоплазма їх була світлою, еозинофільною. Ядра скоротливих кардіоміоцитів характеризувались гіперхромністю, містили одне ядро, форма їх була

овальна, переважав дифузно розміщений гетерохроматин. Ядра окремих скоротливих кардіоміоцитів були набряклими, в них чітко візуалізувалась ядерна оболонка, що не мала проявів деструктивних змін. В міокарді щурів з ЕО, що отримували α -ЛК, все ще виявлялись розволокнення та набряк окремих м'язових волокон. Деякі з них мали вигляд так званих торочок, які спрямовувались в міжміофібрилярні проміжки. Інтерстиційні простори були розширеними, набряклими, в переважній більшості містили вакуолі та помірну кількість фіброblastів, що фарбувались інтенсивно, мали видовжену форму (див. рис. 5.12).

Провідні кардіоміоцити у щурів групи 5 (ЕО + α -ЛК) характеризувались проявами набряку цитоплазми, її вакуольної дистрофії, мали неправильну форму, збільшувались в розмірах (рис. 5.13). Ядра їх розміщувались переважно центроцентрично, деякі з них зміщувались до полюсів клітин.

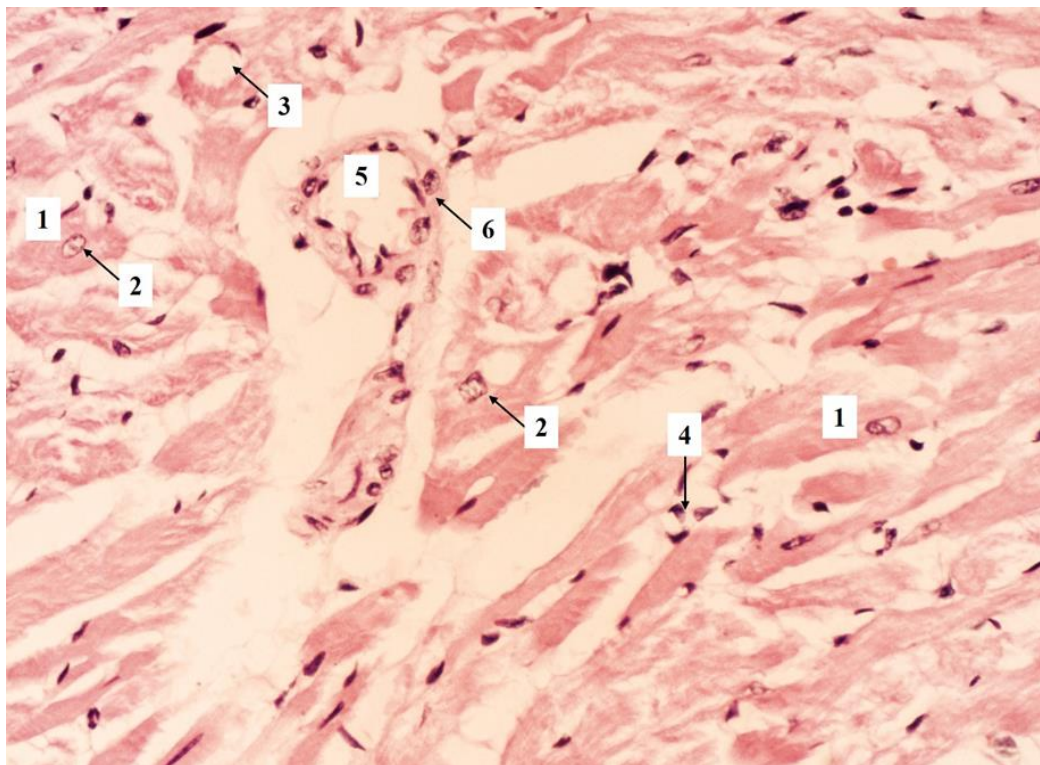


Рис. 5.13 Гістоструктура міокарда щура з ЕО за умов введення α -ліпоєвої кислоти (група 5). Провідні кардіоміоцити (1), ядра провідних кардіоміоцитів (2), вакуольна дистрофія (3), фіброblastи (4), просвіт кровоносної судини міокарда (5), ендотеліоцити стінки кровоносної судини (6). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 400.

Вони були просвітленими, округлими, містили 1-2 ядерця. Гетерохроматин у вигляді грудочок розміщувався по периферії внутрішньої ядерної оболонки. Подекуди спостерігали каріопікноз в провідних кардіоміоцитах. В міжклітинних проміжках відмічали наявність фібробластів. Кровоносні судини на гістологічних зразках мали розширені просвіти, всередині їх визначались формені елементи крові. Внутрішня оболонка судинної стінки характеризувалась розпушенням ендотеліального вистилення, відшаруванням ендотеліоцитів від базальної мембрани. Ядра цих клітин були базофільними, гіперхромними. Адвентиційна оболонка подекуди зазнавала структурних змін у вигляді розшарування. Виявлявся периваскулярний набряк.

Дослідження гістологічних зразків міокарда щурів з ЕО, яким вводили цинк сульфат, показало наявність певних позитивних зрушень структури органу (рис. 5.14, 5.15). У щурів групи 6 (ЕО + $ZnSO_4$) м'язові волокна були більш чітко впорядкованими, зменшувалась ширина інтерстиційних проміжків. Скоротливі кардіоміоцити мали видовжену форму, набрякові зміни їх цитоплазми характеризувались помірним ступенем вираженості. Цитоплазма цих клітин була оксифільною.

Ядра скоротливих кардіоміоцитів мали видовжену овальну форму, містили одне ядерце, каріоплазма їх просвітлена, набрякла, гетерохроматин займав крайове положення біля внутрішньої ядерної оболонки. Окремі ядра піддавались каріопікнозу чи каріолізісу. Все ще відмічали розшарування м'язових волокон, їх фрагментацію. Спостерігали також вогнища їх лізісу та міоцитолізу. В проміжках між м'язовими волокнами знайдені краплі жиру. В ділянках порушення цілісності волокон характерним було накопичення клітин пухкої сполучної тканини, переважно фібробластів, що свідчить про активність процесів регенерації пошкоджених структур (див. рис. 5.14).

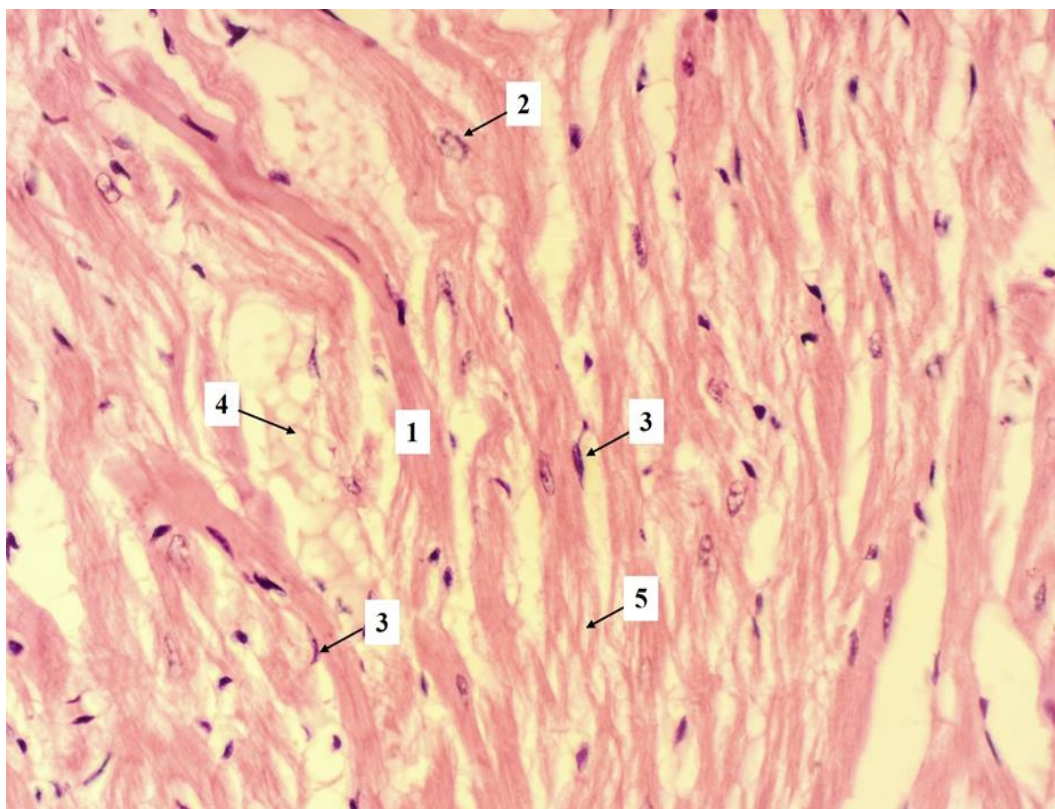


Рис. 5.14 Мікроскопічна будова міокарда щура з ЕО за умов введення $ZnSO_4$ (група 6). М'язове волокно міокарда (1), ядро скоротливого кардіоміоцита (2), фібробласти (3), вакуолі в інтерстиційному просторі (4), розшарування м'язових волокон (5). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 400.

Клітини Пуркінє за зазначених умов мали округлу форму, деякі з них збільшувались в розмірах. Цитоплазма їх світла, оксифільна. Для даних клітин характерним був перинуклеарний набряк. Ядра провідних кардіоміоцитів були поліморфними, набряклими. В окремих клітинах ядра мали вигляд тіней та не підлягали чіткій ідентифікації їх структурних компонентів, інші ж перебували у стані пікнозу. Хроматин в ядрах розміщувався біля каріолеми у вигляді грудочок. Міжклітинні проміжки були розширеними, з ознаками набряку, подекуди в них виявляли скупчення фібробластів (див. рис. 5.15).

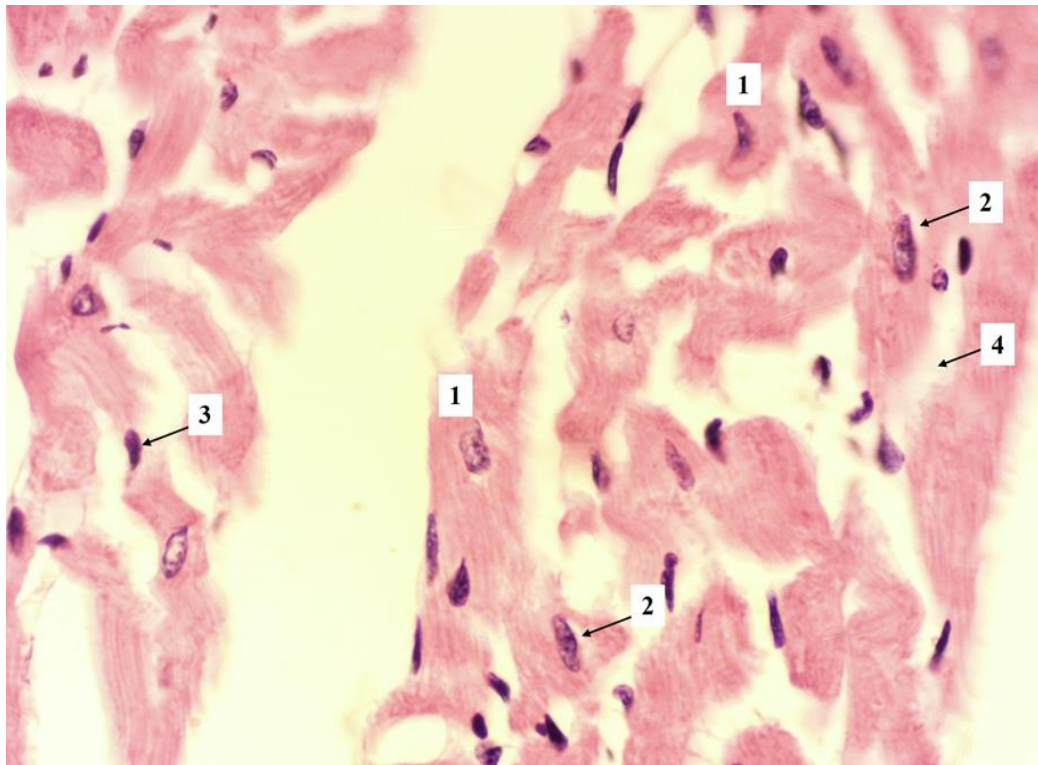


Рис. 5.15 Мікроскопічна організація міокарда щура з ЕО за умов введення $ZnSO_4$ (група 6). Провідні кардіоміоцити (1), ядра провідних кардіоміоцитів (2), фібробласти (3), розширені міжклітинні простори (4). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 600.

Введення тіосульфату натрію характеризувалось незначними покращеннями структурної організації міокарда щурів з ЕО (рис. 5.16, 5.17). У На окремих гістологічних зразках тканини міокарда щурів групи 7 (ЕО + $Na_2S_2O_3$) спостерігали відновлення поздовжнього розміщення та впорядкованості м'язових волокон, однак в більшості полів зору вони були хаотичними. Деструкцію їх відмічали на всіх препаратах міокарда. Крім того, наявним був міоцитоліз, вогнища некрозу. Скоротливі кардіоміоцити мали видовжену форму, цитоплазма їх оксифільна, місцями просвітлена. Деякі волокна міокарда збільшувались в розмірах, між ними часто виявляли великі округлі вакуолі, ймовірно краплі жиру. Ядра скоротливих кардіоміоцитів розташовувались в центрі клітин чи зміщувались до сарколеми. Вони мали вигляд видовжених, паличкоподібних структур, гетерохроматин в них розподілявся дифузно. Значна кількість ядер скоротливих кардіоміоцитів

перебували в стані пікнозу, часом ядра виходили за межі клітин, піддавались деградації. Характерним був перинуклеарний набряк. В ділянках фрагментації волокон міокарда відмічали зони крововиливів та значну кількість формених елементів крові, переважно еритроцитів. В розширених інтерстиційних проміжках та особливо у вогнищах руйнування виявляли фіброblastи і поодинокі макрофаги (див. рис. 5.16).

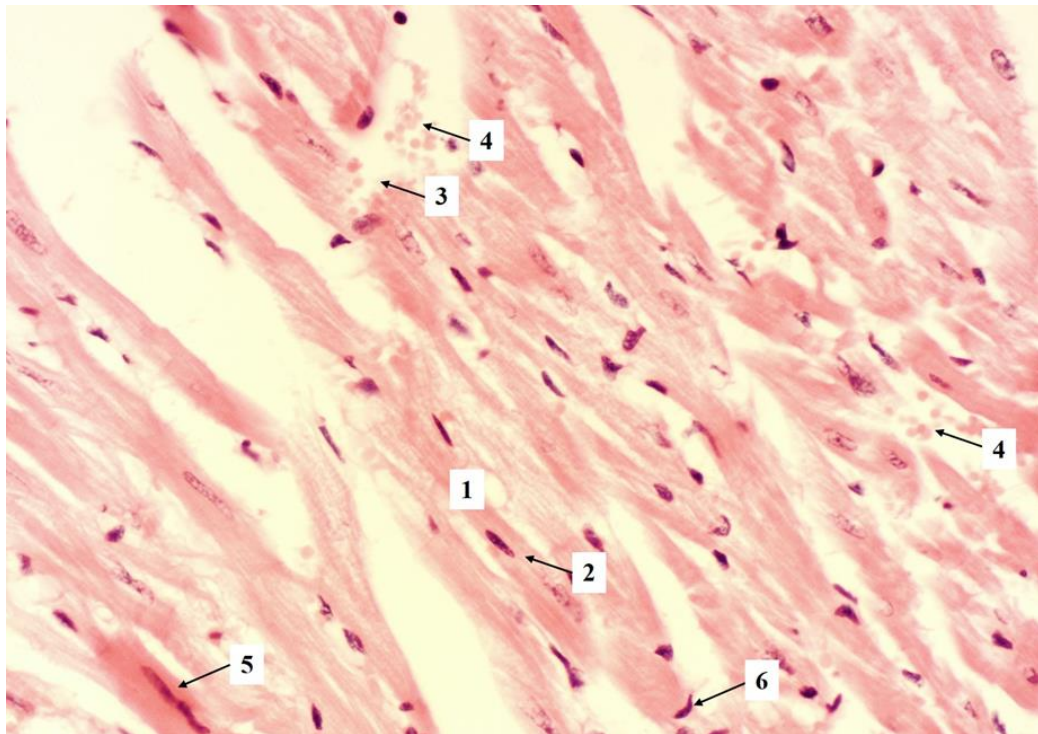


Рис. 5.16 Гістологічна будова міокарда щура з ЕО за умов введення $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (група 7). Скоротливі кардіоміоцити (1), ядра скоротливих кардіоміоцитів (2), деструкція м'язового волокна (3), крововиливи (4), міоцитоліз (5), фіброblastи (6). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 400.

Клітини провідної системи серця у щурів з ЕО, які отримували $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, характеризувались поліморфністю. Цитоплазма їх була світлою, деякі клітини проявляли ознаки набряку, однак для даної групи тварин більш властивим був екстрацелюлярний набряк. Ядра провідних кардіоміоцитів розміщувались в центрі, в деяких випадках втрачали зв'язок з клітинами чи розміщувались ближче до її полюсів. Кровоносні судини міокарда були виражено повнокривними зі значним вмістом в їх просвітах еритроцитів (рис. 5.17).

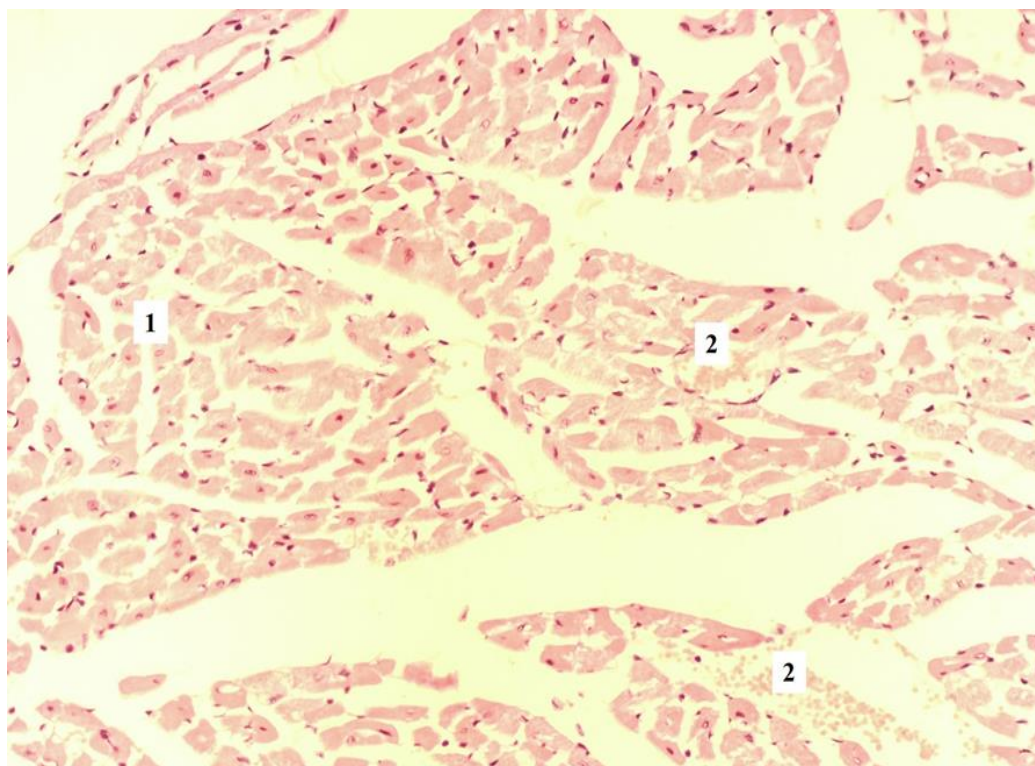


Рис. 5.17 Гістологічна організація міокарда щура з ЕО за умов введення $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (група 7). Провідні кардіоміоцити (1), крововиливи в інтерстиційному просторі (2). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200.

Таким чином, довготривала ВКД індукує розвиток морфологічних ознак кардіоміопатії ожиріння. За умов ЕО ППГ посилює прояви кардіоміопатії, у той час як NaHS , α -ЛК та ZnSO_4 ефективно стримують прогресування морфологічних змін в серці, але $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ забезпечує менш виразний протективний ефект

Резюме. Результати наведені у даному розділі засвідчують, що система H_2S залучена до регуляції продукування медіаторів запалення та фіброгенезу (вісфатину, ФНПа, ендотеліну-1) в серці та судинах за умов ЕО. ВКД індукує підвищення рівня вісфатину та ФНПа в міокарді та рівня ендотеліну-1 в сироватці крові щурів. Інгібування системи H_2S / ЦГЛ за дії ППГ поглиблює зростання рівнів цих прозапальних, профіброгенних та проліпогенних медіаторів в серцево-судинній системі, у той час як введення NaHS справляє протизапальний та антифіброгенний ефект. Кофактори мітохондріальних шляхів сульфідного обміну (α -ЛК, ZnSO_4) більш ефективно, ніж NaHS коригують рівні вісфатину і ФНПа в міокарді та сироватковий рівень

ендотеліну-1. Введення $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ справляє менш виразний коригуючий вплив на вказані медіатори у щурів з ЕО. Між медіаторами запалення та фіброгенезу і соматометричними показниками, сироватковим рівнем адипокінів, показниками сульфідного обміну (зокрема, з рівнем мРНК CSE / β -актин і H_2S в міокарді та аорті) з виявляються статистично значущі кореляційні зв'язки. Це підтверджує залученість системи H_2S / ЦГЛ до регуляції продукції медіаторів запалення та фіброгенезу в серці та судинах за ЕО.

Мікроскопічне дослідження міокарда щурів підтвердило негативний ефект ППГ та кардіопротективний ефект NaHS і інших коректорів за ЕО. У щурів з ЕО спостерігали ознаки кардіоміопатії (ділянки деструкції та розшарування волокон міокарду; набряк оточуючої пухкої сполучної тканини; зростання чисельності фібробластів у сполучній тканині між кардіоміоцитами; ознаки вакуольної дистрофії в скоротливих та провідних кардіоміоцитах), порушення стану кровоносних судин (нерівність просвіту, розпушення епітеліального шару, вогнищами його десквамації, набряк ендотеліоцитів). Введення ППГ поглиблювало виразність асоційованої з ЕО кардіоміопатії (поява вогнищ міоцитолізу, ознак каріопікнозу чи каріолізису у значної частини ядер кардіоміоцитів; посилення екстрацелюлярного набряку; збільшення чисельності елементів пухкої сполучної тканини, молодих колагенових волокон та фібробластів; посилення лейкоцитарої інфільтрації), порушення цілісності стінок судин із відшаруванням епітеліоцитів інтими. NaHS , α -ЛК, ZnSO_4 і, меншою мірою, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ зменшували мікроскопічні зміни тканин міокарда та судин, асоційованих з ЕО.

На підставі біохімічних та морфологічних досліджень «позитивні» модулятори обміну H_2S можна розташувати наступним чином (у порядку зменшення ефекту) α -ЛК \geq ZnSO_4 > NaHS > $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях: [6; 20; 58].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ожиріння є визнаним чинником серцево-судинної патології – артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, метаболічної кардіоміопатії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності [162]. За останні роки накопичилось чимало доказів щодо вагомій ролі сірковмісних амінокислот (гомоцистеїну, цистеїну) та їх низькомолекулярного метаболіту – H_2S у патогенезі серцево-судинних захворювань, у тому числі асоційованих з ожирінням [64; 167; 189; 228]. Відомо, що H_2S володіє широким спектром фізіологічних ефектів: регулює скоротливість гладеньких міоцитів та кардіоміоцитів, впливає на провідну систему серця, забезпечує адаптацію міокарду до гіпоксії та ішемії, справляє антиоксидантну, протизапальну, протиапоптичну дію [167; 268]. Порушення продукування ендogenous H_2S є чинником розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, дисфункції лівого шлуночка, фіброзування міокарду [156; 268].

H_2S володіє низкою власних метаболічних ефектів – впливає на метаболізм глюкози та ліпідів, модифікує чутливість органів-мішеней до дії інсуліну (підвищує чутливість до інсуліну гепатоцитів та скелетних м'язів, регулює чутливість адипоцитів до глюкози), підвищує секрецію інсуліну підшлунковою залозою, посилює захоплення та утилізацію глюкози гепатоцитами, скелетними м'язами та адипоцитами (через активацію PI3K та Akt сигнальних шляхів), впливає на адипогенез [84]. Відомо, що вісцеральна та периваскулярна жирова тканина експресують ЦГЛ та ЦАТ/3-МСТ, а донори H_2S стимулюють проліферацію адипоцитів *in vitro* [333]. Роль різних шляхів обміну H_2S в механізмах ушкодження серцево-судинної системи за ожиріння активно досліджується. З'являється все більше інформації, що окремі біологічні ефекти H_2S реалізує тіосульфат-аніон, а тіосульфатсульфур-трансферази залучені у механізми ініціації метаболічних розладів [170; 348]. Таким чином, пошук ефективних та безпечних коректорів різних шляхів

обміну H_2S в серцево-судинній системі за ожиріння залишається актуальним. Гіпотетично, такі властивості можуть мати кофактори та косубстрати сульфуртрансфераз – ліпоєва кислота, натрій тіосульфат, цинк сульфат, однак їх вплив на обмін H_2S в серці та судинах за ожиріння не визначено. Тому метою роботи було з'ясувати роль модуляторів обміну гідроген сульфід у механізмах ушкодження серцево-судинної системи за ЕО і на цій основі обґрунтувати нові патогенетичні підходи до метаболічної кардіопротекції.

Досліди проведені на 140 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях (із початковою масою 150-180 г) із дотриманням біоетичних принципів відповідно до міжнародних і національних директив, положень, норм та правил (див. розділ 2), що засвідчено комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 8 від 25.10.2018, № 4 від 01.04.2024). У дослідженні була використана загально відома модель ЕО у білих лабораторних щурів популяції Вістар, що відтворюється застосуванням висококалорійної дієти (ВКД) з підвищеним вмістом жирів [24; 27; 54; 159; 267]. Така модель ЕО у лабораторних гризунів за біохімічними змінами вважається найбільш наближеною до аліментарного ожиріння у людини. В умовах дисертаційного дослідження дослідні тварини отримували ВКД з енергетичною цінністю 4,33 ккал/г (39,5 % жирів калоражем), а тварини контрольної групи отримували основну дієту з енергетичною цінністю 2,71 ккал/г (10,8 % жирів за калоражем). Стан ЕО визначали за зміною соматометричних параметрів – приростом маси тіла та індексу маси тіла (понад 20 %), індексу Лі $\geq 0,310$. Загальний термін досліду становив 10 тижнів. Модулятори обміну H_2S – «еталонні» – ППГ (інгібітор ЦГЛ) і $NaHS$ (неорганічний донор H_2S), а також «потенційні» – α -ЛК, $ZnSO_4$ (кофактори шляху ЦАТ/3-МСТ) та $Na_2S_2O_3$ (альтернативний субстрат для синтезу H_2S за участі сульфуртрансфераз) вводили з 8-го по 10-й тиждень. Дози та шляхи введення модуляторів сульфідного обміну були обрані з літератури [126; 257; 265] і апробовані у процесі виконання планової НДР «Роль екзогенних та ендогенних

сірковмісних сполук в механізмах ураження внутрішніх органів та цитопротекції за різних патологічних станів» (№ ДР 0119U001142).

Дисертаційне дослідження включало 3 основних етапи: 1) характеристика стану системи H_2S в серцево-судинній системі щурів за ЕО та за дії модуляторів сульфідного обміну (розділ 3); 2) встановлення впливу модуляторів обміну H_2S на кардіометаболічні чинники за ЕО (розділ 4); 3) з'ясування впливу модуляторів обміну H_2S на рівні профіброгенних, прозапальних медіаторів та морфологічні зміни в серці щурів за ЕО (розділ 5). Слід відзначити, що на початку експерименту усі групи щурів були репрезентативними за масо-ростовими параметрами. Станом на 10-й тиждень у контрольних щурів спостерігалось фізіологічне збільшення маси тіла без суттєвих відмінностей за ІМТ, що свідчить про пропорційність змін масо-ростових параметрів у процесі зростання тварин. Застосування ВКД упродовж 10 тижнів викликало ЕО у всіх дослідних групах з відповідними змінами соматометричних параметрів – підвищенням ІМТ, індексу Лі, зростанням маси внутрішнього жиру та індексу ожиріння (у 1,3-1,4 рази, $p < 0,001$ порівняно з показниками в групі контролю). Модулятори мітохондріальних шляхів сульфідного обміну (α -ЛК, $ZnSO_4$) сповільнювали приріст жирової маси, донори H_2S ($NaHS$ та $Na_2S_2O_3$) не викликали значущих змін, а ППГ викликав тенденцію до підвищення ІМТ, маси вісцерального жиру та ІО у щурів з ЕО.

Отримані нами результати узгоджуються з даними інших науковців, адже коригуючий вплив α -ЛК та мікроелементу цинку щодо вуглеводного та ліпідного обміну при ожирінні відмічався в експериментальних та клінічних дослідженнях. Наприклад, у щурів з ожирінням, індукованим високожировою та високофруктозною дієтою, прийом цинку підвищував чутливість до інсуліну, зменшував оксидативний стрес, сприяв нормалізації рівня лептину, інсуліну та ліпідів в плазмі крові, зменшував масу тіла [290], а у пацієнтів з ожирінням сприяв зниженню маси тіла та покращував когнітивні функції [94]. За результатами клінічного рандомізованого контрольованого лінійного дослідження, довготривалий прийом α -ЛК (600 мг на добу) викликав зниження

маси тіла у осіб з ожирінням та надлишковою вагою, покращував клітинну біоенергетику та посилював експресію антиоксидантних ензимів у клітинах крові [56]. У щурів з ожирінням, індукованим високожировою дієтою (45 % жирів, 41 % вуглеводів, 19 % білків), прийом α -ЛК (100 мг /кг 30 днів) сприяв зниженню ІМТ (з 0,76 до 0,65 г/см²), викликав підвищення антиоксидантної активності в тканинах печінки та нирок та зменшував ознаки оксидативного стресу [261]. Питання щодо впливу неорганічних донорів H₂S на масу тіла за ожиріння залишається відкритим через їх різноспрямовану дію на метаболічні процеси [361]. Зокрема, у роботі Beltowski J. & Wiórkowski K. (2022) показано, що із донорів H₂S (Na₂S та Na₂S₄) лише Na₂S викликав посилення ліполізу у мезентеріальній жировій тканині, підвищував рівень вільних жирних кислот та гліцеролу у плазмі крові щурів у гострому досліді (в/в введення Na₂S та Na₂S₄ у дозі 100 мкмоль/кг маси), і цей ефект реалізувався через активацію протеїнкінази A та підвищення рівня цАМФ [50]. Ймовірно, що H₂S, синтезований жировою тканиною, буде посилювати асоційований з ожирінням ліполіз [50]. Beltowski J. & Wiórkowski K. (2022) показали, що у жировій тканині синтез H₂S переважно забезпечує ЦГЛ в присутності ПАЛФ, у той час як 3-МСТ більшою мірою відповідає за продукцію полісульфідів [50]. Очевидно, що за умов ожиріння модулятори цього шляху можуть підвищувати депонування H₂S у складі мітохондріальних полісульфідів і посилювати адаптаційні резерви різних тканин. Comas F. et al. (2021) уперше встановили, що екзогенний H₂S і активація синтезу H₂S в жировій тканині спричиняє підвищення адипогенезу, посилює дію інсуліну, у той час як блокування генів H₂S-синтезуючих ензимів в культурі адипоцитів (*CSE*, *CBS*, *3-MST*) викликає порушення диференціації клітин, прискорює клітинне старіння та посилює запальну реакцію [85]. Натомість інгібування системи 3-МСТ / H₂S підвищує акумуляцію ліпідів в адипоцитах, стимулює диференціацію адипоцитів і посилює адипогенез [65; 161]. Ймовірно, система 3-МСТ / H₂S обмежує акумуляцію ліпідів і лімітує адипогенез в жировій тканині [65].

Застосування ВКД спричинило формування дефіциту H_2S в серцево-судинній системі: рівень H_2S в міокарді та аорті щурів з ЕО був нижчим (на 42,4 та 37,2 %, $p < 0,001$), ніж в контролі. Дефіцит H_2S в серцево-судинній системі щурів з ЕО поглиблювався за дії ППГ (на 27,6-50,3 %, $p < 0,05$), і зменшувався за дії NaHS (на 26,7-30,8 %, $p < 0,05$). Усі «потенційні» модулятори викликали статистично значуще підвищення рівня H_2S в міокарді та аорті щурів з ЕО, яке було більш виразним за дії α -ЛК та $ZnSO_4$ (на 40-58 %, $p < 0,01$) і дещо меншим за дії $Na_2S_2O_3$ (на 19,3-32,4 %, $p < 0,05$). Зниження рівня H_2S в серцево-судинній системі щурів асоціювалось з пригніченням активності ПАЛФ-залежного десульфурування L-цистеїну. Зокрема, активність ЦГЛ в міокарді та аорті щурів з ЕО була нижчою на 24,6 і 35,7 % ($p < 0,001$), ніж в групі контролю. Введення ППГ викликало більш виразне зниження (на 19,2 та 31,7 %, $p < 0,05$) десульфуразної активності ЦГЛ в міокарді та аорті щурів з ЕО, натомість при введенні NaHS активність цього ензиму підвищувалась (на 26,9 та 46 %, $p < 0,01$). За дії α -ЛК та $ZnSO_4$ у щурів з ЕО також виявлялась вища активність ЦГЛ в міокарді та аорті (на 21,1-39,6 %, $p < 0,01$), що відповідало коригуючому ефекту NaHS. Проте, введення $Na_2S_2O_3$ не викликало суттєвих змін активності ЦГЛ в серцево-судинній системі щурів з ЕО.

Дослідження рівня експресії гена *CSE* підтвердило виявлені закономірності: відносний рівень мРНК *CSE* / β -актин в міокарді та аорті в щурів з ЕО виявився нижчим (на 53,2 та 47,5 %, $p < 0,001$), ніж в групі контролю. ППГ потенціював депримуєчий вплив ЕО на експресію гена *CSE*, у той час як NaHS справляв протилежний ефект: рівень мРНК *CSE* / β -актин в міокарді та аорті в групі ЕО+ППГ був на 45,5 та 51,6 % ($p < 0,05$) нижчим, а в групі ЕО+ NaHS – на 36,4 та 25,8 % вищим ($p < 0,05$), ніж в групі ЕО (без модуляторів). α -ЛК та $ZnSO_4$ викликали підвищення рівня мРНК *CSE* / β -актин у щурів з ЕО: в міокарді – на 54,5 та 68,1 % ($p < 0,01$), в аорті – на 54,8 та 45,2 % ($p < 0,01$) порівняно з групою ЕО, але $Na_2S_2O_3$ не спричинив такого ефекту.

Оскільки зміни в системі H_2S / ЦГЛ в міокарді та аорті за умов ЕО та за дії модуляторів сульфідного обміну були майже співставними, то дослідження інших шляхів обміну H_2S було здійснено лише в міокарді. У щурів з ЕО в міокарді спостерігалось зниження H_2S -синтезуючої активності ЦАТ/3-МСТ та ТСТ (на 39,7 та 40,2 %, $p < 0,001$) порівняно з контролем. При введенні ППГ пригнічення активності ЦАТ/3-МСТ та ТСТ було більш виразним (на 43,0 та 49,2 %, $p < 0,001$ відносно контролю), однак відмінності щодо щурів з ЕО, яким не вводили модулятори, не були значущими. Введення NaHS викликало підвищення активності ЦАТ/3-МСТ та ТСТ (на 24,5 та 54,1 %, $p < 0,05$) в міокарді щурів з ЕО. Аналогічний коригувальний ефект спостерігався і при застосуванні α -ЛК і ZnSO_4 – за їх дії міокардіальна активність ЦАТ/3-МСТ зросла на 40,4 та 54,2 % ($p < 0,05$), а ТСТ на 23,9 % та 66 % ($p < 0,05$), відповідно. За умов ЕО застосування $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ викликало помірне підвищення активності ЦАТ/3-МСТ (на 20,2 %, $p < 0,05$) та значне зростання активності ТСТ (на 79,8 %, $p < 0,05$). За ЕО в міокарді знижувалась (на 30-40 %, $p < 0,001$) активність ензимів депонування та утилізації сульфідів (тіоредоксинредуктази та сульфітооксидази). Цей ефект посилювався за дії ППГ (на рівні тенденції) і достовірно зменшувався за дії NaHS (на 38,4-39,0 %, $p < 0,01$). Введення α -ЛК, ZnSO_4 та $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ефективно підвищувало активність мітохондріальних ензимів, залучених у процеси окиснення та депонування H_2S в міокарді: зросла активність тіоредоксинредуктази (на 46,1; 61,9 та 32,7 %, $p < 0,01$) і сульфітооксидази (на 32,1; 48,9 та 65 %, $p < 0,01$).

Кореляційний аналіз засвідчив наявність обернених асоціацій між соматометричними маркерами ожиріння (ІМТ, масою вісцерального жиру, індексом ожиріння) та показниками сульфідного обміну в серцево-судинній системі ($r = |0,37-0,64|$, $p < 0,001$). При цьому більш сильні асоціації виявлялись між індексом ожиріння та рівнем H_2S ($r = -0,58; -0,64$; $p < 0,001$), активністю ЦГЛ ($r = -0,57; -0,59$; $p < 0,001$) в міокарді та аорті. Також статистично значущі зв'язки виявлялись між індексом ожиріння та активністю

ензимів мітохондріального обміну H_2S – ЦАТ/3-МСТ і ТСТ ($r = -0,53; -0,47; p < 0,001$), тіоредоксинредуктази і сульфітоксидази ($r = -0,55; -0,57; p < 0,001$).

Виникає питання щодо механізмів, через які може реалізуватись розвиток змін в обміні H_2S в серцево-судинній системі за ЕО. Як відомо, ожиріння характеризується оксидативним стресом та персистуючим запаленням [205], що може викликати зміни конформації та нативних властивостей редокс-чутливих ензимів обміну H_2S , розвиток дефіциту їх кофакторів та субстратів. Існують дані, що довготривале (9-ти тижневе) введення $NaSH$ в дозах 0,56 та 1,6 мг/кг в/оч збільшувало міокардіальну експресію ЦГЛ та eNOS, знижувало експресію iNOS, підвищувало стійкість міокарду до ішемічно-реперфузійного ушкодження у щурів із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням [146]. Зокрема, цинк, α -ЛК та $Na_2S_2O_3$ є визнаними антиоксидантами і за оксидативного стресу потреба в них може зростати. Так, у пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом часто виявляється гіпоцинкемія, а прийом препаратів цинку зменшує метаболічні розлади та сприяє зниженню маси тіла [34]. α -ЛК також зменшує явища оксидативного стресу, запалення та сприяє зниженню маси тіла у осіб з ожирінням та надлишковою вагою [108]. Інтерес до ролі тіосульфату та тіосульфатсульфуртрансфераз у патогенезі метаболічних розладів суттєво посилюється в останні роки [170]. Встановлено, що експресія роданези (ТСТ, КФ 2.8.1.1) в жировій тканині прямо корелює з чутливістю адипоцитів до інсуліну і негативно корелює з жировою масою [223]. Введення мишам з цукровим діабетом $Na_2S_2O_3$ (субстрату ТСТ) покращувало засвоєння глюкози і зменшувало інсулінорезистентність адипоцитів 3T3-L1 [223].

Результати наших досліджень щодо впливу кофакторів на обмін H_2S узгоджуються з даними інших авторів. Dugbartey G. J. et al. (2022) виявили здатність α -ЛК підвищувати експресію ЦГЛ в серці та рівень H_2S в плазмі крові у щурів з стрептозотоциновим діабетом і засвідчили зменшення цього ефекту при введенні ППГ [105]. Li Y. et al. (2020) показали, що ППГ пригнічує, а $NaHS$, навпаки, стимулює експресію гена *CSE* в культурі кардіоміоцитів

H9c2 [186]. Існують докази, що α -ЛК може підвищувати експресію гена тіоредоксинредуктази [172], а цинк – збільшувати відновлювальні властивості тіоредоксину [109]. ТСТ впливає на пул антиоксидантів – викликає персульфідацію глутатіону, який може відновлювати тіоредоксин, забезпечувати сульфонування ціанідів та інтерконверсію сульфане сульфур [170]. Інформації щодо впливу $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ та ZnSO_4 на експресію досліджуваних ензимів сульфідного обміну в серцево-судинній системі нами не виявлено і, очевидно, це питання є доцільним для подальшого вивчення. Введення $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 мг/мл з питною водою упродов 4 тижнів) викликало підвищення ЦГЛ-залежного синтезу H_2S в тканинах серця у щурів з серцевою недостатністю [263]. Існують дані, що $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ зменшує VEGF-індуковану експресію ЦГЛ та пригнічує VEGF-індуковану проліферацію HUVEC у нормоксичних і гіпоксичних умовах, що може впливати на судинну продукцію H_2S та ангіонегез [180]. На моделі ішемії-реперфузії на ізольованому серці щурів було показано, що кардіопротекторний ефект $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ частково зменшується за дії ППГ [157]. Отже, за ЕО відбувається формування дефіциту H_2S в серцево-судинній системі щурів, що асоціюється зі зниженням активності ключових H_2S -синтезуючих ензимів та пригніченням активності мітохондріальних ензимів, залучених у процеси окиснення та депонування H_2S . Зростання маси внутрішньої жирової тканини більш суттєво впливає на продукування H_2S з L-цистеїну, ніж на його можливий синтез з тіосульфат-аніону. NaHS , кофактори сульфідного обміну (α -ЛК, ZnSO_4) та $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ зменшують депримуєчий вплив ВКД на процеси десульфурування L-цистеїну та тіосульфат-залежні реакції утворення H_2S , підвищують активність тіоредоксинредуктази та сульфітоксидази. За здатністю комплексно коригувати різні шляхи обміну H_2S в серцево-судинній системі за ЕО модулятори можна розташувати так: α -ЛК \geq ZnSO_4 $>$ NaHS \geq $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

Формування несприятливого кардіометаболічного патерну за ожиріння пов'язано з низкою чинників, серед яких провідну роль відіграють порушення ліпідного та вуглеводного обміну та зміни адипокінового профілю. Для

характеристики адипокінового профілю нами були обрані 2 адипокіни – прозапальний, проатерогенний вісфатин та протизапальний, антиатерогенний адипонектин. За результатами наших досліджень, 10-тижнева ВКД індукувала розвиток дисбалансу в системі адипокінів з підвищенням рівня вісфатину (на 222 %, $p < 0,001$), зниженням рівня адипонектину (на 50,2 %, $p < 0,001$) і значним зростанням індексу В/А (3,66 [2,55; 3,84] проти 0,50 [0,47; 0,63] ум.од. в контролі, $p < 0,001$) в сироватці крові. За дії ППГ ознаки дисадипокінемії поглиблювались: рівень вісфатину був вищим, а рівень адипонектину нижчим (на 12,6 та 25,5 %, $p < 0,05$) порівняно з групою ЕО, що не отримувала модуляторів. Введення NaHS вірогідно зменшувало ознаки гіпервісфатинемії та гіпоадипонектинемії (на 49,3 та 115,4 %, $p < 0,01$) у щурів з ЕО. Введення «потенційних» модуляторів (α -ЛК, $ZnSO_4$, $Na_2S_2O_3$) також коригувало рівні адипокінів в сироватці крові щурів з ЕО, при цьому найкращий ефект спостерігався за дії α -ЛК та $ZnSO_4$, які практично нормалізували індекс В/А. Кореляційний аналіз засвідчив наявність статистично значущих зв'язків між рівнями адипокінів та соматометричними параметрами: між рівнем вісфатину та масою внутрішнього жиру, індексом ожиріння, ІМТ виявлялись прямі зв'язки ($r = 0,68-0,72$, $p < 0,001$), у той час як рівень адипонектину обернено корелював з вказаними параметрами ($r = | 0,52-0,60 |$, $p < 0,001$), між індексом В/А та соматометричними параметрами також виявлялись статистично значущі прямі зв'язки ($r = 0,64-0,69$, $p < 0,001$). Як відомо, рівень вісфатину в плазмі крові прямо корелює з його вмістом у периваскулярній жировій тканині [35], а збільшення маси вісцеральної жирової тканини асоціюється зі зниженням сироваткового рівня адипонектину та розвитком інсулінорезистентності [220]. Отже, в механізми цитопротекторної дії α -ЛК та $ZnSO_4$ за ожиріння інтегрований вплив на систему адипокінів, що може реалізуватись через H_2S -залежний сигналінг.

Оцінка ліпідного спектру сироватки крові виявила ознаки дисліпідемії у щурів з ЕО: підвищення рівня ЗХС, ТГ, ЛПНЩ (на 43,6; 85,7; 141,7 %, $p < 0,001$) та зниження рівня ЛПВЩ (на 32,4 %, $p < 0,01$) порівняно з групою контролю.

За інгібування синтезу H_2S ознаки дисліпідемії поглиблювались, у той час як введення $NaHS$ та метаболічних коректорів сприяло нормалізації ліпідного профілю сироватки крові (зі збільшенням рівня ЛПВЩ та зниженням рівнів ТГ, ЛПНЩ). При цьому найкращий ефект за дії α -ЛК та $ZnSO_4$.

Серед відносно нових кардіометаболічних чинників все більшу увагу привертає гіперцистеїнемія, яка вірогідно відіграє більш важливу роль в ураженні серцево-судинної системи, ніж гіпергомоцистеїнемія [64; 189; 190]. За ЕО в сироватці крові спостерігалось помірне зростання рівня цистеїну (на 39,7 %, $p < 0,01$) і зниження рівня H_2S (на 33,1 %, $p < 0,05$) зі зниженням індексу H_2S / цистеїн (0,33 [0,22; 0,44] проти 0,71 [0,51; 0,86] ум. од., $p < 0,001$) порівняно з контролем. ППГ викликав одночасне зниження рівня цистеїну та H_2S (на 38,7 та 37,4 %, $p < 0,05$ порівняно з групою ЕО) в сироватці крові. Введення α -ЛК та $ZnSO_4$ сприяло нормалізації сироваткових рівнів цистеїну та H_2S за ЕО, у той час як введення $NaHS$ та $Na_2S_2O_3$ не впливало на рівень цистеїну і коригувало лише рівень H_2S . Додаткові докази щодо особливостей впливу модуляторів на сульфідний обмін були отримані при аналізі індексу H_2S / цистеїн, який за дії ППГ залишався зниженим, але практично нормалізувався під впливом α -ЛК та $ZnSO_4$. За здатністю зменшувати дисбаланс рівнів цистеїну та H_2S модулятори сульфідного обміну можна розташувати наступним чином (у порядку зменшення ефекту) α -ЛК \geq $ZnSO_4$ \geq $NaHS$ \gg $Na_2S_2O_3$.

Слід відзначити, що інформація щодо спрямованості змін показників сульфідного обміну в плазмі крові за умов ожиріння виявилась неоднозначною. За результатами нашого дослідження, ЕО асоціювалось з помірним зниження сироваткового рівня H_2S . Подібні зміни відмічались в одному з досліджень: високожирова дієта викликала розвиток артеріальної гіпертензії та зниження рівня H_2S в плазмі крові, що супроводжувалось підвищенням рівня 4-гідроксиноненаля, експресії прозапальних медіаторів (ФНПа, IL-6) і вазоконстрикторних протеїнів в мезентеріальних судинах щурів [150]. Whiteman M. et al. (2010) засвідчили, що у пацієнтів з ожирінням,

пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу рівень H_2S в плазмі крові є значно нижчим порівняно із «стрункими» волонтерами групи контролю, а окружність талії є незалежним предиктором зниження плазмового рівня H_2S ($R^2 = 0,423$, $\beta = -0,650$, $p < 0,001$) [312]. В іншому дослідженні, навпаки, у пацієнтів з морбідним ожирінням було виявлено підвищення концентрації сульфідів в сироватці крові, що прямо корелювало з ІМТ та жировою масою, і обернено корелювало – з рівнем загального холестеролу, феритину, гемоглобіну [86]. За цих умов, рівень експресії генів H_2S -синтезуючих ензимів (*CSE*, *CBS*, *3-MST*) в цільній крові не корелював з плазмовим рівнем сульфідів [86]. Індуковане ППГ зниження рівня H_2S і цистеїну в сироватці крові щурів з ЕО може бути наслідком пригнічення цистатіоназної та десульфуразної активності ЦГЛ [75]. За цих умов в клітинах та плазмі крові накопичується проміжний метаболіт – цистатіонін, пригнічується синтез відновленого глутатіону і порушується тіол-дисульфідна рівновага [75]. Механізми розвитку гіперцистеїнемії за ожиріння пов'язують з пригніченням споживання L-цистеїну для синтезу H_2S , однак це питання потребує окремого вивчення [64].

Між показниками сульфідного обміну та рівнями адипокінів в сироватці крові були виявлені статистично значущі асоціації: рівень адипонектину прямо, а рівень вісфатину обернено, корелювали з рівнем H_2S , індексом H_2S / цистеїн ($r = |0,64-0,68|$, $p < 0,001$). Сильні асоціації виявлені між індексом В/А і рівнем H_2S , цистеїну та індексом H_2S / цистеїн ($r = |0,60-0,70|$, $p < 0,001$). Таким чином, H_2S залучений до регуляції рівня адипокінів у плазмі крові за аліментарного ожиріння. Пригнічення активності системи H_2S / ЦГЛ за дії ППГ справляє депримууючий вплив на продукування адипонектину і стимулюючий вплив на продукування вісфатину, що асоціюється зі збільшенням ІМТ, індексу ожиріння та поглибленням ознак атерогенної дисліпідемії. Натомість, $NaHS$, α -ЛК, $ZnSO_4$ і, меншою мірою, $Na_2S_2O_3$ зменшують виразність кардіометаболічних розладів за умов ЕО.

Молекулярні механізми впливу модуляторів обміну H_2S на систему адипокінів за ожиріння потребують остаточно не визначені. Однак, отримані

нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень. Зокрема, відмічена здатність цинку глюконату підвищувати сироваткові рівнів адипонектину та ЛПВЩ у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [42]. Показано, що прийом α -ЛК викликає зменшення рівня лептину та підвищення рівня адипонектину у молодих осіб з ожирінням [132]. Тіосульфат натрію зменшував секрецію лептину адипоцитами за експериментальної кальцифілаксії [69]. Qiu X. et al. (2018) продемонстрували здатність α -ЛК підвищувати рівень H_2S в плазмі крові у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та тварин з експериментальним діабетом, індукованим стрептозотоцином та високожировою дієтою [243]. Показано, що тіосульфат натрію може підвищувати рівень ендogenous H_2S в міокарді за експериментальної серцевої недостатності [263], а також стимулює секрецію адипонектину адипоцитами в культурі тканин [223]. В останні роки активно досліджується участь тіосульфатсульфуртрансфераз та ендogenous тіосульфату (як прекурсору H_2S) у механізмах ожиріння, цукрового діабету 2 типу, інсулінорезистентності [170]. Кардіопротекторний ефект модуляторів різних шляхів обміну H_2S може реалізуватись через їх здатність регулювати продукування адипокінів і, відповідно, коригувати залежні від них процеси периваскулярного та вісцерального адипогенезу, обміну ліпідів, атерогенезу тощо. Адже відомо, що вісфатин через активацію чисельних прозапальних сигнальних систем (PI3K, JNK, NF- κ B, MAPK) стимулює продукцію медіаторів запалення, ліпогенезу та фіброгенезу [Dakroub, A., A Nasser, S., (2020)]. Високий сироватковий рівень вісфатину є незалежним предиктором прогресування атеросклеротичного ураження судин у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [360] та ішемічною хворобою серця [246]. Нещодавно показано, що адипонектин безпосередньо впливає на біогенез ЛПВЩ: підвищує спорідненість протеїну апоА-I до холестерину, акселерує його вихід з плазматичної мембрани клітин і включення у ЛПВЩ [131]; детермінує здатність ЛПВЩ забезпечувати ефлюкс холестеролу у пацієнтів з атеросклерозом [122], виявляє протизапальні, антиатерогенні, антидіабетичні властивості [112].

Для більш детальної оцінки впливу модуляторів обміну H_2S на стан серця та судин були досліджені рівні біохімічних медіаторів – міокардіальний вісфатин і ФНПа – як адипокіни, що крім вісцеральних адипоцитів, безпосередньо експресуються кардіоміоцитами і володіють проліпогенними, профіброгенними, прозапальними властивостями [66; 70; 269; 305], а також ендотелін-1 – чутливий індикатор ендотеліальної дисфункції із вазоконстрикторною, прозапальною, проатерогенною дією [44].

В умовах ЕО спостерігалось суттєве зростання міокардіальних рівнів вісфатину та ФНПа та сироваткового рівня ендотеліну-1 (на 104; 177 та 107 %, $p < 0,001$ порівняно з контролем). ППГ поглиблював виявлені зміни, а NaHS справляв протилежний ефект: в групі ЕО+ППГ рівні вісфатину, ФНПа та ендотеліну-1 були вищими (на 72; 28,9 та 101 %, $p < 0,05$), а в групі ЕО + NaHS, навпаки, нижчими (на 17,9; 31,2 та 38,1 %, $p < 0,05$), ніж в групі ЕО (без модуляторів). Введення α -ЛК, $ZnSO_4$ та $Na_2S_2O_3$ забезпечувало зниження рівнів вісфатину (на 37,2; 32,2 та 14,8 %, $p < 0,05$), ФНПа (на 47,5; 48,1 та 22,0 %, $p < 0,05$) та ендотеліну-1 (на 43,2; 37,2 та 24,5 %, $p < 0,05$) у щурів з ЕО. Кореляційний аналіз виявив наявність оберненого зв'язку між рівнем мРНК *CSE* / β -актин в міокарді та рівнем вісфатину та ФНПа ($r = -0,69$; $-0,67$, $p < 0,01$), а також між рівнем мРНК *CSE* / β -актин в аорті та сироватковим рівнем ендотеліну-1 ($r = -0,73$, $p < 0,01$). Це підтверджує залученість системи H_2S / *CSE* до регуляції продукції медіаторів запалення та фіброгенезу в серці та судинах.

Мікроскопічне дослідження міокарда щурів підтвердило негативний ефект ППГ та кардіопротективний ефект NaHS та «потенційних» модуляторів обміну H_2S за ЕО. Так, у щурів з ЕО спостерігали ділянки деструкції та розшарування волокон міокарду; набряк оточуючої пухкої сполучної тканини; зростання чисельності фіброblastів у сполучній тканині між кардіоміоцитами; в окремих скоротливих та провідних кардіоміоцитах виявлялись ознаки вакуольної дистрофії (ймовірно жирової); кровоносні судини мали нерівні просвіти, із розпушеним епітеліальним шаром інтими та вогнищами його десквамації, збільшеними в об'ємі ендотеліоцитами із ознаками набряку.

Введення ППГ поглиблювало зміни в міокарді щурів з ЕО: скоротливі кардіоміоцити мали різну спрямованість, спостерігались вогнища міоцитолізу, значна частина ядер кардіоміоцитів мала ознаки каріопікнозу чи каріолізісу; посилювався екстрацелюлярний набряк; зросла чисельність елементів пухкої сполучної тканини, зокрема молодих колагенових волокон та фібробластів; виявлялась лейкоцитарна інфільтрація, була порушена цілісність стінок судин міокарду із відшаруванням епітеліоцитів інтими, збільшенням проміжків між ендотеліоцитами, наявністю геморагічного вмісту та ниток фібрину в просвітах судин. NaHS, α -ЛК, ZnSO₄ і, меншою мірою, Na₂S₂O₃ зменшували мікроскопічні зміни тканин міокарду за ЕО: були менш виразними ознаки фрагментації та деструкції м'язових волокон, набряку та вакуольної дистрофії кардіоміоцитів, знизилась чисельність фібробластів, покращився стан судин.

Отже, ЕО характеризується підвищенням рівнів прозапальних та профіброгенних медіаторів (вісфатину, ФНП α , ендотеліну-1) та морфологічними ознаками кардіоміопатії, що асоціюється зі зниженням експресії гена *CSE* в серці та судинах, розладами сульфідного обміну. Донор H₂S (NaHS), α -ЛК та ZnSO₄ підвищують експресію гена *CSE*, коригують біохімічні та морфологічні зміни в серці та судинах, Na₂S₂O₃ забезпечує менш виразний протекторний ефект, а ППГ, навпаки, посилює прояви кардіоміопатії ожиріння. Негативний вплив ППГ на стан серцево-судинної системи є відомим. Так, у мишей введення ППГ знижувало аутофагію гладком'язових клітин судин, пригнічувало секрецію колагену, активувало апоптоз, що супроводжувалось посиленням атерогенезу [72]; викликало ремоделювання судин із посиленням активним і пасивним скороченням, в аорті – сприяло потовщенню стінок шляхом відкладення колагену, викликало збільшення фосфорилування STAT3 та зниження експресії PPAR δ і SOCS3 у гладких міоцитах судин, збільшувало утворення запальних молекул і швидкість проліферації [291]; призупиняло регенерацію серця та проліферацію кардіоміоцитів із збільшенням утворення ROS після травми міокарда (інфаркт міокарда або резекція верхівки) [236]; збільшувало кількість запальних

клітинних інфільтратів, інтерстиціальних набряків і підвищувало рівень запальних цитокінів при вірус-індукованому міокардиті [231]; збільшувало розмір інфаркту і кількість апоптичних клітин у перинфарктній області та знижувало серцеву функцію у відповідь на інфаркт міокарду [268]. У щурів з цукровим діабетом 2 типу введення ППГ сприяло значному пошкодженню міокарда, про що свідчить вакуолізація, апоптоз кардіоміоцитів, фіброз, запалення та підвищення рівня маркерів пошкодження серця [105].

Натомість, лікування NaHS протягом 8 тижнів щурів з атеросклерозом, спричиненого високожировою дієтою, викликало підвищення рівнів H_2S , передсердного натрійуретичного пептиду, адренomedуліну у плазмі крові [184]. У щурів з стретозотозин-індукованим діабетом введення NaHS зменшувало рівень профіброгенного галектину-3 в плазмі крові та міокарді, зменшувало фрагментацію ДНК кардіоміоцитів [213; 229].

Існують дані, що кардіопротекторні властивості α -ЛК реалізуються через H_2S та активацію КАТФ-каналів [101; 102; 103], протизапальну та антиоксидантну дію [272]. Так, за ліпосахарид-індукованого оксидативного стресу α -ЛК викликала зниження рівнів ФНПа, IL-6, ТБК-активних продуктів, підвищення активності СОД, рівня SH-груп та GSH у в тканинах серця щурів [272]. Введення α -ЛК відновило нормоінсулемію, нормоглікемію, запобігло діабетичній кардіоміопатії, покращило ліпідний і антиоксидантний статус, міокарда за стретозотозин-індукованого діабету у щурів [105]. У щурів з ожирінням, індукованим високожировою дієтою, застосування Zn призвело до зниження маси тіла та ІМТ; знижувало в плазмі крові рівні холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, глюкози, індекс резистентності до інсуліну (НОМА-IR), рівні тропоніну I, лептину, резистину, MCP-1, білка 78, що активує епітеліальні нейтрофіли (ENA78), ФНПа, IL-6, С-реактивного білка, активність креатинфосфокінази-МВ (КФК-МВ), лактатдегідрогенази (ЛДГ); підвищувало в плазмі крові рівні адипонектину та NO; підвищувало вміст GSH, активність СОД та знижувало вміст МДА [45]. Цинк регулює гомеостаз ендотелію і виявляє кардіопротекторні властивості [165], а $Na_2S_2O_3$ діє як H_2S -

міметик і запобігає гіперплазії інтима-медіа каротидних артерій, підвищує утворення полісульфідів та персульфідацію білків, що асоціюється з деполімеризацією тубуліна, зупинкою клітинного циклу, зниженням міграції та проліферації гладеньких міоцитів судин у мишей з нокаутом гена *CSE* [204].

Таким чином, α -ЛК, $ZnSO_4$ та $Na_2S_2O_3$ здатні коригувати обмін H_2S в серці та судинах за ожиріння і можуть бути застосовані з цією метою в клінічних умовах, адже, на відміну від класичного донору $NaHS$, ці речовини входять до складу готових лікарських форм і дозволені до застосування в практичній медицині. Узагальнюючи наукові дані з проблеми ожиріння та результати власного дослідження була розроблена наступна схема (рис. 6.1).



Рис. 6.1 Патобіохімія ушкодження серцево-судинної системи за умов ожиріння та роль модуляторів обміну H_2S у метаболічній кардіопротекції (знаком « - » позначено зменшення порушень, зазначених у відповідному боксі, знаком « + » показано стимулюючий вплив на сульфідний обмін).

ВИСНОВКИ

У дисертації розглянуто та вирішено наукове завдання, яке полягало у встановленні ролі модуляторів обміну гідроген сульфідом (H_2S) в механізмах ушкодження серцево-судинної системи за експериментального ожиріння (ЕО) і обґрунтуванні нових патогенетичних підходів до метаболічної кардіопротекції.

1. В серцево-судинній системі щурів з ЕО формується дефіцит H_2S , знижується активність десульфурування L-цистеїну за участі цистатіонін- γ -ліази, цистеїнамінотрансферази / 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази (на 25-40 %, $p < 0,001$); зменшується активність мітохондріальних ензимів сульфідного обміну – тіосульфатсульфуртрансферази, тіоредоксинредуктази, сульфітоксидази; пригнічується експресія гена *CSE* (на 53,2 та 47,5 %, $p < 0,001$) в міокарді та аорті. Асоційовані з ЕО порушення обміну H_2S посилюються при введенні пропаргілгілцину (на 40-50 %, $p < 0,05$) і зменшуються при введенні $NaHS$ (на 25-46 %, $p < 0,05$). α -Ліпоєва кислота (α -ЛК) і $ZnSO_4$ за коригувальним ефектом не поступаються $NaHS$: зменшують дефіцит H_2S (на 40-58 %, $p < 0,01$), збільшують активність різних ланок сульфідного обміну (на 23-40 %, $p < 0,05$), підвищують експресію гена *CSE* (на 45-68 %, $p < 0,05$) в міокарді та аорті щурів з ЕО. $Na_2S_2O_3$ також підвищує рівень H_2S в міокарді та аорті (на 32,4 та 19,3 %, $p < 0,05$), збільшує активність тіосульфат-залежного синтезу H_2S (на 79,8 %, $p < 0,05$), але на інші ланки впливає менш суттєво.

2. За ЕО формуються кардіометаболічні розлади: гіпервісфатинемія, гіпоадипонектинемія зі збільшенням індексу В/А (3,66 [2,55; 3,84] проти 0,50 [0,47; 0,63] ум. од. в контролі, $p < 0,001$); проатерогенна дисліпідемія (зі збільшенням рівнів триацилгліцеролів і ЛПНЩ, зниженням рівня ЛПВЩ); гіперцистеїнемія зі зниженням індексу H_2S / цистеїн (0,33 [0,22; 0,44] проти 0,71 [0,51; 0,86] ум. од. в контролі, $p < 0,001$). Пропаргілгілцин поглиблює асоційовані з ЕО зміни рівнів адипокінів та ліпідного спектру, суттєво знижує рівні H_2S та цистеїну в сироватці крові (на 37,4 та 38,7 %, $p < 0,05$). $NaHS$, α -ЛК,

ZnSO₄ зменшують ознаки дисадипокінемії (зі зниженням рівня вісфатину, підвищенням рівня адипонектину, зниженням індексу В/А), дисліпідемії (з підвищенням рівня ЛПВЩ, зниженням рівня ЛПНЩ та триацилгліцеролів), коригують рівні цистеїну та H₂S з підвищенням індексу H₂S / цистеїн (на 64,7; 79,4; 73,5 %, p<0,05 відносно групи ЕО). Na₂S₂O₃ не спричиняє значущого ефекту щодо кардіометаболічних чинників.

3. За умов ЕО в серцево-судинній системі щурів зростають рівні медіаторів запалення, фіброгенезу, ендотеліальної дисфункції – вісфатину і ФНП α в міокарді та ендотеліну-1 в сироватці крові (на 104; 177; 107 %, p<0,001). Пропаргілгліцин посилює вищевказані порушення, а NaHS справляє протилежний ефект. α -ЛК, ZnSO₄, Na₂S₂O₃ забезпечують зниження рівнів вісфатину (на 37,2; 32,2; 14,8 %, p<0,05), ФНП α (на 47,5; 48,1; 22,0 %, p<0,05) та ендотеліну-1 (на 43,2; 37,2 та 24,5 %, p<0,05) у щурів з ЕО.

4. Між показниками сульфідного обміну та соматометричними параметрами, кардіометаболічними чинниками, медіаторами запалення і фіброгенезу встановлені статистично значущі зв'язки. Найбільш сильні асоціації виявлені між рівнем H₂S в серцево-судинній системі та масою внутрішнього жиру, індексом ожиріння, рівнем вісфатину, ФНП α , ендотеліну-1 ($r = |0,58-0,79|$, p<0,001). Статистично значущі зв'язки виявлені між рівнями адипокінів та показниками сульфідного обміну в сироватці крові: рівень адипонектину прямо, а рівень вісфатину обернено, корелювали з рівнем H₂S, індексом H₂S / цистеїн ($r = |0,64-0,68|$, p<0,001). Сильні асоціації виявлені між індексом В/А і рівнем H₂S, цистеїну та індексом H₂S/ цистеїн ($r = |0,60-0,70|$, p<0,001).

5. У щурів з ЕО виявлені мікроскопічні ознаки ушкодження тканин міокарда та судин (ділянки деструкції та розшарування волокон міокарду; ознаки вакуольної дистрофії в скоротливих та провідних кардіоміоцитах; набряк пухкої сполучної тканини; зростання чисельності фіброblastів між кардіоміоцитами), порушення стану кровоносних судин (нерівність просвіту, розпушення епітеліального шару, вогнища десквамації та набряк

ендотеліоцитів). Пропаргілгліцин посилював ознаки кардіоміопатії (поява вогнищ міоцитолізу, явища каріопікнозу та каріолізісу у частини ядер кардіоміоцитів; посилення екстрацелюлярного набряку; збільшення чисельності молодих колагенових волокон та фібробластів; посилення лейкоцитарої інфільтрації) у щурів з ЕО. NaHS, α -ЛК, ZnSO₄ і, меншою мірою, Na₂S₂O₃ зменшували мікроскопічні ознаки ушкодження кардіоміоцитів та ендотелію за ЕО. На підставі біохімічних та морфологічних досліджень за виразністю кардіопротекторного ефекту при ЕО модулятори обміну H₂S можна розташувати таким чином: α -ЛК \geq ZnSO₄ > NaHS > Na₂S₂O₃.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бенца, Т. (2023). Терапевтичні аспекти ожиріння (Огляд літератури). *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (3), 88–92. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.3.2023.289357>
2. Блажченко, В. В., & Заїчко, Н. В. (2022). Вплив цинк сульфату, тіосульфату натрію, ліпоєвої кислоти та таурину на обмін гідроген сульфід у нирках щурів з дієтіндукованим ожирінням. *Медична та клінічна хімія*, 24(1), 46–52. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i1.13036>
3. Блажченко, В. В., Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2019). Вплив тіосульфату натрію на рівень гідроген сульфід та показники тіол-дисульфідного обміну в нирках та міокарді щурів за експериментального ожиріння. У М. М. Рожко, & Л. М. Шафран (Гол.), *Бабенківські читання: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 жовтня, 2019* (с. 26) ІФНМУ. https://www.ifnmu.edu.ua/images/diyalnist_universitetu/konferencii/2019/%D0%91%D0%B0%D0%B1%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D1%96%D0%B2%D1%81%D1%8C%D0%BA%D1%96%20%D1%87%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8F%202019.pdf
4. Блажченко, В. В., Бобецька, О.П., & Заїчко, Н. В. (2020). Вплив таурину на рівень гідроген сульфід та маркери оксидативного стресу в міокарді та нирках щурів з експериментальним ожирінням. У В. М. Мороз, О. В. Власенко, & Н. І. Волощук (Ред.), *Перший крок в науку – 2020: матеріали XVII міжнародної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Вінниця, 8-10 квітня 2020*, (с.482-483). ВНМУ. <https://dspace.vnmu.edu.ua/handle/123456789/5537>
5. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну H₂S на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння. *Медична та клінічна хімія*, 4(98), 5-13. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14362>

6. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на експресїю гена CSE, рївнї прозапальних та профїброгенних медїаторів, морфологїчні змїни в серцево-судиннїй системї щурів за експериментального ожирїння. *Експериментальна та клїнічна фізіологія і біохїмія*, 4(98), 13–20. <https://doi.org/10.25040/ecpb2023.04>
7. Бобецька, О. П., Заїчко, Н. В. & Блажченко, В. В. (2023). Вплив цинк сульфату, тїосульфату натрію та таурину на експресїю цистатїонїн-гамалїази в серцево-судиннїй системї щурів за експериментального ожирїння. У М. М. Рожко, & Л. М. Шафран (Гол.), *Бабенкївські читання: матерїали науково-практичної конференції з мїжнародною участю, м. Івано-Франкївськ, 26-27 жовтня, 2023* (с. 18) ІФНМУ. <https://www.ifnmu.edu.ua/images/icagenda/files/Babenko.pdf>
8. Бобецька, О.П., & Заїчко, Н. В. (2019). Вплив довготривалої висококалорїйної дієти на рївень вісфатину в сироватцї кровї щурів. У В. М. Мороз, О. В. Власенко, & Н. І. Волощук (Ред.), *Першїй крок в науку – 2019: матерїали XVI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з мїжнародною участю, м. Вінниця, 18-19 квітня, 2019* (с. 427-428). ВНМУ. <https://dspace.vnmu.edu.ua/handle/123456789/4436>
9. Бобецька, О.П., Остренюк, Р.С., Заїчко, Н.В., Самборська, І.А. & Блажченко, В.В. (2023). Методика моделювання кардіомїопатїї за експериментального ожирїння (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №122462 від 28 грудня 2023 р.). Міністерство економіки України. Національний орган інтелектуальної власності. Державна організація «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій»
10. Волощук Н.І., Руденко К.В., Матїяш О.Р., & Денисюк О.М. (2022). Патобїохїмічні аспекти алкогольної кардіомїопатїї. Роль сірководню в механїзмі кардіоцитопротекції (огляд). *Запорїзький медичний журнал*, 24 (2), 219–229. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.2.242826>
11. Волощук, Н. І., & Таран, І. В. (2011). Гостра токсичнїсть гідроген сульфїду та його вплив на протизапальний ефект диклофенаку в експериментї.

Медична хімія, 13(4), 88–90. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/med-chem/article/view/385>

12. Державна служба статистики України (2021). *Соціально-демографічні характеристики домогосподарств України у 2021 році (за даними вибіркового обстеження умов життя домогосподарств України)*. https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2021/zb/07/zb_cdhd_21.pdf

13. Домбровська, Н. С. (2017). Адипонектин і його біологічні ефекти. *Лікарська справа*, (5-6), 32-38. [https://doi.org/10.31640/LS-2017\(5-6\)04](https://doi.org/10.31640/LS-2017(5-6)04)

14. Європейське регіональне бюро ВООЗ. (2020). *Дослідження STEPS: поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні у 2019 році*. (WHO/EURO:2020-1468-41218-56059). <https://www.who.int/ukraine/uk/publications/WHO-EURO-2020-1468-41218-56060>

15. Заїчко, Н. В. & Бобецька, О. П. (2024). Сучасні уявлення про вісфатин як метаболічний чинник кардіоваскулярної дисфункції (огляд літератури). *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 1(28), 151-155. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-26](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-26)

16. Заїчко, Н. В., Блажченко, В. В. & Бобецька, О. П. (2020). Вплив таурину на продукцію гідроген сульфід у міокарді та нирках щурів з експериментальним ожирінням. У А. А. Котвіцька, В. А. Капустник, Г. Б. Кравченко, О. А. Наконечна, & Т. О. Брюханова (Ред.), *Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 2 жовтня 2020 (с. 11)*. НФаУ. <https://biochem.nuph.edu.ua/naukovo-praktichna-konferencija-z-mizhn/>

17. Заїчко, Н. В., Блажченко, В. В., Бобецька, О. П., & Штатко, О. І. (2020). *Спосіб корекції обміну гідрогену сульфід за аліментарного ожиріння в експерименті* (Патент України № 143134). Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=269727>

18. Заїчко, Н. В., Блажченко, В. В., Бобецька, О. П., Штатко, О. І., & Остренюк, Р. С. (2020). *Спосіб корекції обміну гідрогену сульфїду за алїментарного ожиріння в експерименті* (Патент України № 143133). Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=269726>

19. Заїчко, Н. В., Бобецька, О. П., & Блажченко, В. В. (2019). Вплив ліпоєвої кислоти на продукцію гідроген сульфїду в міокарді та нирках щурів з експериментальним ожирінням. В. М. Мороз & О. О. Яковлева (Ред.), *Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини: матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції за участі міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології, м. Вінниця 7-8 листопада, 2019* (с. 77-78). Нілан-ЛТД

20. Заїчко, Н. В., Бобецька, О. П., Остренюк, Р. С. & Блажченко, В. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на продукцію медіаторів ліпогенезу в серцево-судинній системі щурів за дієт-індукованого ожиріння. *Львівські хімічні читання-2023: збірник наукових праць XIX наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства ім. Шевченка, м. Львів, 29-30 травня 2023* (с.19). ЛНУ

21. Заїчко, Н. В., Йолтухівський, М. М., Ольховський, О. С., & Паламарчук, І. В. (2013). Вікові особливості впливу пропаргілгліцину та натрій гідрогенсульфїду на показники обміну H₂S в міокарді щурів. *Вісник проблем біології і медицини*, 4(2), 105–110. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2013_4\(2\)_23](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2013_4(2)_23)

22. Заїчко, Н. В., Мельник, А. В., Ольховський, О. С., & Заїчко, К. О. (2012). *Спосіб визначення H₂S-продукуючої активності міокарду тварин* (Патент України № 75683). Державна служба інтелектуальної власності України. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=180881>

23. Заїчко, Н. В., Пентюк, Н. О., Мельник, А. В., Штатко, О. І., & Андрушко, І. І. (2009). Утворення гідроген сульфїду в органах щурів. *Медицна хїмїя*, 11(4), 7–13

24. Мазур, О. Ю. (2020). Модель експериментального алїментарного ожирїння у статевозрілих щурів-самцїв з використанням моделї пасивного тютюнопалїння. *Morphologia*, 14(3), 45–51. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.45-51>

25. Мельник, А. В., & Волощук, Н. І. (2017). Вплив біофлавоноїдів на індукованї гіпергомоцистеїнемією змїни метаболїзму гідроген сульфїду в мїокардї та аортї самцїв та самок щурів. *Світ медицини та біологїї*, 1(59), 129–133. <https://womab.com.ua/ua/smb-2017-01/6492>

26. Паламарчук, І. В., Струтинська, О. Б., Мельник, А. В., & Заїчко, Н. В. (2020). Вплив метформїну та його поєднання з натрїй гідрогенсульфїдом на стан системи H₂S та асоційованї біохїмічні порушення в мїокардї та нирках щурів за стрептозотозин-їндукованого діабету. *Вїсник проблем біологїї і медицини*, 157(3), 133-137. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-133-137>

27. Посохова, К. А., Зозуляк, Н. Б., Стечишин, І. П., & Черняшова, В. В. (2014). *Спосїб моделювання експериментального ожирїння* (Патент України № 92289). Державна служба їнтеллектуальної власності України. <https://uapatents.com/4-92289-sposib-modelyuvannya-eksperimentalnogo-ozhirinnya.html>

28. Струтинська, О. Б., & Мельник, А. В. (2023). Роль системи гідроген сульфїду в механїзмах нефропротекторної дїї метформїну за стрептозотозинїндукованого діабету. *Вїсник медичних і біологїчних досліджень*, (1), 15–21. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2023.1.13352>

29. Фїленко, Я. М. (2020). Адипокїни та гїпертонїчна хвороба: клїнічне та терапевтичне значення. *Здобутки клїнічної і експериментальної медицини*, (2), 35–40. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11301>

30. Швед, М. І., Ястремська, І. О., & Овсійчук, Р. М. (2023). Інсулінорезистентність та гіперглікемія – основні предиктори ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих із коморбідним метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2-го типу: (огляд літератури та власні дані). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 42–52. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13496>
31. Шиманська, Т. В., Гошовська, Ю. В., Семеніхіна, О. М., & Сагач, В. Ф. (2012). Вплив сірководню на ізольовану реакцію серця щурів при навантаженні об'ємном та ішемії-реперфузії. *Фізіологічний журнал*, 58(6), 57–66. <https://doi.org/10.15407/fz58.06.057>
32. Abdalla M. M. I. (2022). Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. *World journal of clinical cases*, 10(30), 10840–10851. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i30.10840>
33. Abdel Hamid, D. Z., Nienaa, Y. A., & Mostafa, T. M. (2022). Alpha-lipoic acid improved anemia, erythropoietin resistance, maintained glycemic control, and reduced cardiovascular risk in diabetic patients on hemodialysis: a multi-center prospective randomized controlled study. *European review for medical and pharmacological sciences*, 26(7), 2313–2329. https://doi.org/10.26355/eurrev_202204_28461
34. Abdollahi, S., Toupchian, O., Jayedi, A., Meyre, D., Tam, V., & Soltani, S. (2020). Zinc Supplementation and Body Weight: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 11(2), 398–411. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz084>
35. Akcabag, E., Bayram, Z., Kucukcetin, I. O., Uzun, G., Ozdem, S., & Ozdem, S. S. (2021). Functional effects of visfatin in isolated rat mesenteric small resistance arteries. *European journal of pharmacology*, 908, 174333. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174333>
36. Al-Ghamdi, M. A., Choudhry, H., Al-Doghather, H. A., Huwait, E. H., Kumosani, T. A., & Moselhy, S. S. (2016). Potential administration of lipoic acid

and coenzyme q against adipogenesis: target for weight reduction. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM*, 14(1), 272–277.

<https://doi.org/10.21010/ajtcam.v14i1.29>

37. Al-Harhi, S., Chandra, K., & Jaremko, Ł. (2022). Lipoic Acid Restores Binding of Zinc Ions to Human Serum Albumin. *Frontiers in chemistry*, 10, 942585.

<https://doi.org/10.3389/fchem.2022.942585>

38. Andreadou, I., Schulz, R., Papapetropoulos, A., Turan, B., Ytrehus, K., Ferdinandy, P., Daiber, A., & Di Lisa, F. (2020). The role of mitochondrial reactive oxygen species, NO and H₂S in ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(12), 6510–6522.

<https://doi.org/10.1111/jcmm.15279>

39. Ansari, S., Haboubi, H., & Haboubi, N. (2020). Adult obesity complications: challenges and clinical impact. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 11, 2042018820934955.

<https://doi.org/10.1177/2042018820934955>

40. Araki, S., Takata, T., Ono, K., Sawa, T., Kasamatsu, S., Ihara, H., Kumagai, Y., Akaike, T., Watanabe, Y., & Tsuchiya, Y. (2023). Cystathionine γ -Lyase Self-Inactivates by Polysulfidation during Cystine Metabolism. *International journal of molecular sciences*, 24(12), 9982. <https://doi.org/10.3390/ijms24129982>

41. Arriaza, K., Brito, J., Siques, P., Flores, K., Ordenes, S., Aguayo, D., López, M. D. R., & Arribas, S. M. (2023). Effects of Zinc on the Right Cardiovascular Circuit in Long-Term Hypobaric Hypoxia in Wistar Rats. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9567.

<https://doi.org/10.3390/ijms24119567>

42. Asghari, S., Hosseinzadeh-Attar, M. J., Alipoor, E., Sehat, M., & Mohajeri-Tehrani, M. R. (2019). Effects of zinc supplementation on serum adiponectin concentration and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 55, 20–25.

<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.05.007>

43. Baltaci, A. K., Mogulkoc, R., & Baltaci, S. B. (2019). Review: The role of zinc in the endocrine system. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 32(1), 231–239.
44. Banecki, K. M. R. M., & Dora, K. A. (2023). Endothelin-1 in Health and Disease. *International journal of molecular sciences*, 24(14), 11295. <https://doi.org/10.3390/ijms241411295>
45. Bashandy, S. A. E., El-Seidy, A. M. A., Ibrahim, F. A. A., Abdelrahman, S. S., Abdelmottaleb Moussa, S. A., & ElBaset, M. A. (2023). Zinc nanoparticles ameliorated obesity-induced cardiovascular disease: role of metabolic syndrome and iron overload. *Scientific reports*, 13(1), 16010. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42550-y>
46. Bays, H. E., Bindlish, S., & Clayton, T. L. (2023). Obesity, diabetes mellitus, and cardiometabolic risk: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2023. *Obesity Pillars (Online)*, 5, 100056. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2023.100056>
47. Bełtowski J. (2013). Endogenous hydrogen sulfide in perivascular adipose tissue: role in the regulation of vascular tone in physiology and pathology. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 91(11), 889–898. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0001>
48. Bełtowski, J., & Jamroz-Wiśniewska, A. (2016). Hydrogen Sulfide in the Adipose Tissue-Physiology, Pathology and a Target for Pharmacotherapy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(1), 63. <https://doi.org/10.3390/molecules22010063>
49. Bełtowski, J., & Kowalczyk-Bołtuć, J. (2023). Hydrogen sulfide in the experimental models of arterial hypertension. *Biochemical pharmacology*, 208, 115381. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115381>
50. Bełtowski, J., & Wiórkowski, K. (2022). Role of Hydrogen Sulfide and Polysulfides in the Regulation of Lipolysis in the Adipose Tissue: Possible Implications for the Pathogenesis of Metabolic Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1346. <https://doi.org/10.3390/ijms23031346>

51. Berezin, A. E., Berezin, A. A., & Lichtenauer, M. (2020). Emerging Role of Adipocyte Dysfunction in Inducing Heart Failure Among Obese Patients With Prediabetes and Known Diabetes Mellitus. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 583175. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.583175>

52. Betrie, A. H., Brock, J. A., Harraz, O. F., Bush, A. I., He, G. W., Nelson, M. T., Angus, J. A., Wright, C. E., & Ayton, S. (2021). Zinc drives vasorelaxation by acting in sensory nerves, endothelium and smooth muscle. *Nature communications*, 12(1), 3296. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23198-6>

53. Bilska-Wilkosz, A., Iciek, M., Kowalczyk-Pachel, D., Górny, M., Sokołowska-Jeżewicz, M., & Włodek, L. (2017). Lipoic Acid as a Possible Pharmacological Source of Hydrogen Sulfide/Sulfane Sulfur. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(3), 388. <https://doi.org/10.3390/molecules22030388>

54. Blazhchenko, V. V., & Zaichko, N. V. (2022). The effect of zinc sulfate, sodium thiosulfate, lipoic acid, taurine on the expression of enzymes of hydrogen sulfide synthesis, mediators of inflammation, fibrogenesis in the kidneys of rats with diet-induced obesity. *Bulletin of problems biology and medicine*, 1(2), 114–125. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-114-125>

55. Blüher M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Endocrinology*, 15(5), 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>

56. Bobe, G., Michels, A. J., Zhang, W. J., Purnell, J. Q., Woffendin, C., Pereira, C., Vita, J. A., Thomas, N. O., Traber, M. G., Frei, B., & Hagen, T. M. (2020). A Randomized Controlled Trial of Long-Term (R)- α -Lipoic Acid Supplementation Promotes Weight Loss in Overweight or Obese Adults without Altering Baseline Elevated Plasma Triglyceride Concentrations. *The Journal of nutrition*, 150(9), 2336–2345. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa203>

57. Bobetska O. P., & Zaichko N. V. (2023). The effect of lipoic acid, zinc sulfate and sodium thiosulfate on H₂S metabolism in cardiovascular system of rats in experimental obesity. *Bulletin of problems in biology and medicine*, 4(171), 134–145. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-134-145>

58. Bobetska, O. P., Zaichko, N.V., & Shtatko, O.I. (2019). The influence of hydrogen sulfide metabolism modulators on visfatin production in rats with experimental obesity. *Матеріали XII Українського біохімічного конгресу, м. Тернопіль, 30 вересня - 4 жовтня 2019 (с. 186-187). Медична та клінічна хімія, 21 (3, додаток). ТДМУ «Укрмедкнига».*
<http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/ubs-society-newsua/5590-11-10-2019-30-04-2019>

59. Boutari, C., & Mantzoros, C. S. (2022). A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism: clinical and experimental, 133*, 155217.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155217>

60. Cai, J., Shi, X., Wang, H., Fan, J., Feng, Y., Lin, X., Yang, J., Cui, Q., Tang, C., Xu, G., & Geng, B. (2016). Cystathionine γ lyase-hydrogen sulfide increases peroxisome proliferator-activated receptor γ activity by sulfhydration at C139 site thereby promoting glucose uptake and lipid storage in adipocytes. *Biochimica et biophysica acta, 1861(5)*, 419–429.
<https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2016.03.001>

61. Caprnda, M., Qaradakhi, T., Hart, J. L., Kobyljak, N., Opratilova, R., Kruzliak, P., & Zulli, A. (2017). H₂S causes contraction and relaxation of major arteries of the rabbit. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 89*, 56–60. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.057>

62. Carbone, F., Liberale, L., Bonaventura, A., Vecchiè, A., Casula, M., Cea, M., Monacelli, F., Caffa, I., Bruzzone, S., Montecucco, F., & Nencioni, A. (2017). Regulation and Function of Extracellular Nicotinamide Phosphoribosyltransferase/Visfatin. *Comprehensive Physiology, 7(2)*, 603–621.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c160029>

63. Carbone, S., Lavie, C. J., Elagizi, A., Arena, R., & Ventura, H. O. (2020). The Impact of Obesity in Heart Failure. *Heart failure clinics, 16(1)*, 71–80.
<https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.008>

64. Carter, R. N., & Morton, N. M. (2016). Cysteine and hydrogen sulphide in the regulation of metabolism: insights from genetics and pharmacology. *The Journal of pathology*, 238(2), 321–332. <https://doi.org/10.1002/path.4659>
65. Casili, G., Randi, E., Panagaki, T., Zuhra, K., Petrosino, M., & Szabo, C. (2022). Inhibition of the 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase-hydrogen sulfide system promotes cellular lipid accumulation. *GeroScience*, 44(4), 2271–2289. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00600-9>
66. Chang, L., Yang, R., Wang, M., Liu, J., Wang, Y., Zhang, H., & Li, Y. (2012). Angiotensin II type-1 receptor-JAK/STAT pathway mediates the induction of visfatin in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *The American journal of the medical sciences*, 343(3), 220–226. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31822993ff>
67. Chasapis, C. T., Ntoupa, P. A., Spiliopoulou, C. A., & Stefanidou, M. E. (2020). Recent aspects of the effects of zinc on human health. *Archives of toxicology*, 94(5), 1443–1460. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02702-9>
68. Chen, H. J., Qian, L., Li, K., Qin, Y. Z., Zhou, J. J., Ji, X. Y., & Wu, D. D. (2022). Hydrogen sulfide-induced post-translational modification as a potential drug target. *Genes & diseases*, 10(5), 1870–1882. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.03.022>
69. Chen, N. X., O'Neill, K., Akl, N. K., & Moe, S. M. (2014). Adipocyte induced arterial calcification is prevented with sodium thiosulfate. *Biochemical and biophysical research communications*, 449(1), 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.005>
70. Chen, Y., Pat, B., Zheng, J., Cain, L., Powell, P., Shi, K., Sabri, A., Husain, A., & Dell'italia, L. J. (2010). Tumor necrosis factor-alpha produced in cardiomyocytes mediates a predominant myocardial inflammatory response to stretch in early volume overload. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 49(1), 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.12.013>

71. Chen, Y., Zhang, F., Yin, J., Wu, S., & Zhou, X. (2020). Protective mechanisms of hydrogen sulfide in myocardial ischemia. *Journal of cellular physiology*, 235(12), 9059–9070. <https://doi.org/10.1002/jcp.29761>
72. Chen, Z., Ouyang, C., Zhang, H., Gu, Y., Deng, Y., Du, C., Cui, C., Li, S., Wang, W., Kong, W., Chen, J., Cai, J., & Geng, B. (2022). Vascular smooth muscle cell-derived hydrogen sulfide promotes atherosclerotic plaque stability via TFEB (transcription factor EB)-mediated autophagy. *Autophagy*, 18(10), 2270–2287. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2026097>
73. Cheng, J. X., & Yu, K. (2022). New Discovered Adipokines Associated with the Pathogenesis of Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 15, 2381–2389. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S376163>
74. Chmielewski, J. P., Bowlby, S. C., Wheeler, F. B., Shi, L., Sui, G., Davis, A. L., Howard, T. D., D'Agostino, R. B., Jr, Miller, L. D., Sirintrapun, S. J., Cramer, S. D., & Kridel, S. J. (2018). CD38 Inhibits Prostate Cancer Metabolism and Proliferation by Reducing Cellular NAD⁺ Pools. *Molecular cancer research : MCR*, 16(11), 1687–1700. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0526>
75. Cho, E. S., Hovanec-Brown, J., Tomanek, R. J., & Stegink, L. D. (1991). Propargylglycine infusion effects on tissue glutathione levels, plasma amino acid concentrations and tissue morphology in parenterally-fed growing rats. *The Journal of nutrition*, 121(6), 785–794. <https://doi.org/10.1093/jn/121.6.785>
76. Choi, S., Liu, X., & Pan, Z. (2018). Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta pharmacologica Sinica*, 39(7), 1120–1132. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.25>
77. Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism: clinical and experimental*, 92, 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
78. Ciccone, V., Genah, S., & Morbidelli, L. (2021). Endothelium as a source and target of H₂S to improve its trophism and function. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(3), 486. <https://doi.org/10.3390/antiox10030486>

79. Citi, V., Martelli, A., Gorica, E., Brogi, S., Testai, L., & Calderone, V. (2020). Role of hydrogen sulfide in endothelial dysfunction: Pathophysiology and therapeutic approaches. *Journal of advanced research*, 27, 99–113. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.05.015>
80. Claesson-Welsh, L., Dejana, E., & McDonald, D. M. (2021). Permeability of the Endothelial Barrier: Identifying and Reconciling Controversies. *Trends in molecular medicine*, 27(4), 314–331. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.11.006>
81. Clemente-Suárez, V. J., Redondo-Flórez, L., Beltrán-Velasco, A. I., Martín-Rodríguez, A., Martínez-Guardado, I., Navarro-Jiménez, E., Laborde-Cárdenas, C. C., & Tornero-Aguilera, J. F. (2023). The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*, 11(5), 1290. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051290>
82. Cohen, H. J., & Fridovich, I. (1971). Hepatic sulfite oxidase. Purification and properties. *The Journal of biological chemistry*, 246(2), 359–366. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)62499-8/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)62499-8/pdf)
83. Cohen, J. B., Schrauben, S. J., Zhao, L., Basso, M. D., Cvijic, M. E., Li, Z., Yarde, M., Wang, Z., Bhattacharya, P. T., Chirinos, D. A., Prener, S., Zamani, P., Seiffert, D. A., Car, B. D., Gordon, D. A., Margulies, K., Cappola, T., & Chirinos, J. A. (2020). Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC. Heart failure*, 8(3), 172–184. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.009>
84. Comas, F., & Moreno-Navarrete, J. M. (2021). The Impact of H₂S on Obesity-Associated Metabolic Disturbances. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(5), 633. <https://doi.org/10.3390/antiox10050633>
85. Comas, F., Latorre, J., Ortega, F., Arnoriaga Rodríguez, M., Kern, M., Lluch, A., Ricart, W., Blüher, M., Gotor, C., Romero, L. C., Fernández-Real, J. M., & Moreno-Navarrete, J. M. (2021). Activation of Endogenous H₂S Biosynthesis or Supplementation with Exogenous H₂S Enhances Adipose Tissue Adipogenesis and

Preserves Adipocyte Physiology in Humans. *Antioxidants & redox signaling*, 35(5), 319–340. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8206>

86. Comas, F., Latorre, J., Ortega, F., Arnoriaga Rodríguez, M., Lluch, A., Sabater, M., Rius, F., Ribas, X., Costas, M., Ricart, W., Lecube, A., Fernández-Real, J. M., & Moreno-Navarrete, J. M. (2021). Morbidly obese subjects show increased serum sulfide in proportion to fat mass. *International journal of obesity (2005)*, 45(2), 415–426. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00696-z>

87. Correction to: Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. (2023). *Circulation*, 147(8), e622. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001137>

88. Corsello, T., Komaravelli, N., & Casola, A. (2018). Role of Hydrogen Sulfide in NRF2- and Sirtuin-Dependent Maintenance of Cellular Redox Balance. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 7(10), 129. <https://doi.org/10.3390/antiox7100129>

89. Cuenoud, B., Ipek, Ö., Shevlyakova, M., Beaumont, M., Cunnane, S. C., Gruetter, R., & Xin, L. (2020). Brain NAD Is Associated With ATP Energy Production and Membrane Phospholipid Turnover in Humans. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 609517. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.609517>

90. Cuevasanta, E., Denicola, A., Alvarez, B., & Möller, M. N. (2012). Solubility and permeation of hydrogen sulfide in lipid membranes. *PloS one*, 7(4), e34562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034562>

91. Cuevasanta, E., Möller, M. N., & Alvarez, B. (2017). Biological chemistry of hydrogen sulfide and persulfides. *Archives of biochemistry and biophysics*, 617, 9–25. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.09.018>

92. Dakroub, A., A Nasser, S., Younis, N., Bhagani, H., Al-Dhaheri, Y., Pintus, G., Eid, A. A., El-Yazbi, A. F., & Eid, A. H. (2020). Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells*, 9(11), 2444. <https://doi.org/10.3390/cells9112444>

93. Dakroub, A., Nasser, S. A., Kobeissy, F., Yassine, H. M., Orekhov, A., Sharifi-Rad, J., Iratni, R., El-Yazbi, A. F., & Eid, A. H. (2021). Visfatin: An

emerging adipocytokine bridging the gap in the evolution of cardiovascular diseases. *Journal of cellular physiology*, 236(9), 6282–6296.

<https://doi.org/10.1002/jcp.30345>

94. de Vargas, L. D. S., Jantsch, J., Fontoura, J. R., Dorneles, G. P., Peres, A., & Guedes, R. P. (2023). Effects of Zinc Supplementation on Inflammatory and Cognitive Parameters in Middle-Aged Women with Overweight or Obesity. *Nutrients*, 15(20), 4396. <https://doi.org/10.3390/nu15204396>

95. Ding, Y., Wang, H., Geng, B., & Xu, G. (2020). Sulfhydration of perilipin 1 is involved in the inhibitory effects of cystathionine gamma lyase/hydrogen sulfide on adipocyte lipolysis. *Biochemical and biophysical research communications*, 521(3), 786–790.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.10.192>

96. Dombkowski, R. A., Russell, M. J., & Olson, K. R. (2004). Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 286(4), R678–R685. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00419.2003>

97. Donnarumma, E., Trivedi, R. K., & Lefer, D. J. (2017). Protective Actions of H₂S in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Comprehensive Physiology*, 7(2), 583–602. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160023>

98. D'Oria, R., Genchi, V. A., Caccioppoli, C., Calderoni, I., Marrano, N., Biondi, G., Borrelli, A., Di Gioia, L., Giorgino, F., & Laviola, L. (2022). Impact of Dysfunctional Adipose Tissue Depots on the Cardiovascular System. *International journal of molecular sciences*, 23(22), 14296.

<https://doi.org/10.3390/ijms232214296>

99. Dramé, M., & Godaert, L. (2023). The Obesity Paradox and Mortality in Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients*, 15(7), 1780.

<https://doi.org/10.3390/nu15071780>

100. Du, C., Lin, X., Xu, W., Zheng, F., Cai, J., Yang, J., Cui, Q., Tang, C., Cai, J., Xu, G., & Geng, B. (2019). Sulfhydrated Sirtuin-1 Increasing Its Deacetylation Activity Is an Essential Epigenetics Mechanism of Anti-

Atherogenesis by Hydrogen Sulfide. *Antioxidants & redox signaling*, 30(2), 184–197. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7195>

101. Dudek, M., Bilaska-Wilkosz, A., Knutelska, J., Mogilski, S., Bednarski, M., Zygmunt, M., Iciek, M., Sapa, J., Bugajski, D., Filipek, B., & Włodek, L. (2013). Are anti-inflammatory properties of lipoic acid associated with the formation of hydrogen sulfide?. *Pharmacological reports : PR*, 65(4), 1018–1024. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71084-3](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71084-3)

102. Dudek, M., Knutelska, J., Bednarski, M., Nowiński, L., Zygmunt, M., Bilaska-Wilkosz, A., Iciek, M., Otto, M., Żytka, I., Sapa, J., Włodek, L., & Filipek, B. (2014). Alpha lipoic acid protects the heart against myocardial post ischemia-reperfusion arrhythmias via KATP channel activation in isolated rat hearts. *Pharmacological reports : PR*, 66(3), 499–504. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2013.11.001>

103. Dudek, M., Razny, K., Bilaska-Wilkosz, A., Iciek, M., Sapa, J., Włodek, L., & Filipek, B. (2016). Hypotensive effect of alpha-lipoic acid after a single administration in rats. *Anatolian journal of cardiology*, 16(5), 306–309. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2015.6217>

104. Dugani, S. B., Moorthy, M. V., Li, C., Demler, O. V., Alsheikh-Ali, A. A., Ridker, P. M., Glynn, R. J., & Mora, S. (2021). Association of Lipid, Inflammatory, and Metabolic Biomarkers With Age at Onset for Incident Coronary Heart Disease in Women. *JAMA cardiology*, 6(4), 437–447. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7073>

105. Dugbartey, G. J., Wonje, Q. L., Alornyo, K. K., Adams, I., & Diaba, D. E. (2022). Alpha-lipoic acid treatment improves adverse cardiac remodelling in the diabetic heart - The role of cardiac hydrogen sulfide-synthesizing enzymes. *Biochemical pharmacology*, 203, 115179. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115179>

106. Duman, H., Özyıldız, A. G., Bahçeci, İ., Duman, H., Uslu, A., & Ergül, E. (2019). Serum visfatin level is associated with complexity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris. *Therapeutic advances in*

cardiovascular disease, 13, 1753944719880448.
<https://doi.org/10.1177/1753944719880448>

107. Dunn, W. R., Alexander, S. P., Ralevic, V., & Roberts, R. E. (2016). Effects of hydrogen sulphide in smooth muscle. *Pharmacology & therapeutics, 158*, 101–113. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.007>

108. El Amrousy, D., & El-Afify, D. (2020). Effects of alpha lipoic acid as a supplement in obese children and adolescents. *Cytokine, 130*, 155084. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155084>

109. El Hajjaji, H., Dumoulin, M., Matagne, A., Colau, D., Roos, G., Messens, J., & Collet, J. F. (2009). The zinc center influences the redox and thermodynamic properties of Escherichia coli thioredoxin 2. *Journal of molecular biology, 386*(1), 60–71. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.11.046>

110. Erten M. (2021). Visfatin as a Promising Marker of Cardiometabolic Risk. *Acta Cardiologica Sinica, 37*(5), 464–472. [https://doi.org/10.6515/ACS.202109_37\(5\).20210323B](https://doi.org/10.6515/ACS.202109_37(5).20210323B)

111. Fang, H., & Judd, R. L. (2018). Adiponectin Regulation and Function. *Comprehensive Physiology, 8*(3), 1031–1063. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170046>

112. Farkhondeh, T., Llorens, S., Pourbagher-Shahri, A. M., Ashrafizadeh, M., Talebi, M., Shakibaei, M., & Samarghandian, S. (2020). An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland), 25*(21), 5218. <https://doi.org/10.3390/molecules25215218>

113. Feijóo-Bandín, S., Aragón-Herrera, A., Moraña-Fernández, S., Anido-Varela, L., Tarazón, E., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Moscoso, I., Gualillo, O., González-Juanatey, J. R., & Lago, F. (2020). Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases. *International journal of molecular sciences, 21*(20), 7711. <https://doi.org/10.3390/ijms21207711>

114. Fekri, N., Khaloo, P., Ramezankhani, A., Mansournia, M. A., Azizi, F., & Hadaegh, F. (2020). Association of body mass index with life expectancy with

and without cardiovascular disease. *International journal of obesity* (2005), 44(1), 195–203. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0464-3>

115. Fitch, A. K., & Bays, H. E. (2022). Obesity definition, diagnosis, bias, standard operating procedures (SOPs), and telehealth: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obesity Pillars (Online)*, 1, 100004. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2021.100004>

116. Flori, L., Piragine, E., Calderone, V., & Testai, L. (2024). Role of hydrogen sulfide in the regulation of lipid metabolism: Implications on cardiovascular health. *Life sciences*, 341, 122491. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122491>

117. Frangogiannis N. G. (2019). Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Molecular aspects of medicine*, 65, 70–99. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.001>

118. Gaitonde M. K. (1967). A spectrophotometric method for the direct determination of cysteine in the presence of other naturally occurring amino acids. *The Biochemical journal*, 104(2), 627–633. <https://doi.org/10.1042/bj1040627>

119. Galley, J. C., Singh, S., Awata, W. M. C., Alves, J. V., & Bruder-Nascimento, T. (2022). Adipokines: Deciphering the cardiovascular signature of adipose tissue. *Biochemical pharmacology*, 206, 115324. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115324>

120. Gao, L., Xu, Z., Yin, Z., Chen, K., Wang, C., & Zhang, H. (2015). Association of hydrogen sulfide with alterations of monocyte chemokine receptors, CCR2 and CX3CR1 in patients with coronary artery disease. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 64(8), 627–635. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0844-7>

121. Garten, A., Schuster, S., Penke, M., Gorski, T., de Giorgis, T., & Kiess, W. (2015). Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. *Nature reviews. Endocrinology*, 11(9), 535–546. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.117>

122. Gasbarrino, K., Hafiane, A., Gianopoulos, I., Zheng, H., Mantzoros, C. S., & Daskalopoulou, S. S. (2023). Relationship between circulating adipokines and cholesterol efflux in subjects with severe carotid atherosclerosis. *Metabolism: clinical and experimental*, *140*, 155381. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155381>
123. Gasparini, M., Mazzola, F., Cuccioloni, M., Sorci, L., Audrito, V., Zamporlini, F., Fortunato, C., Amici, A., Cianci, M., Deaglio, S., Angeletti, M., & Raffaelli, N. (2022). Molecular insights into the interaction between human nicotinamide phosphoribosyltransferase and Toll-like receptor 4. *The Journal of biological chemistry*, *298*(3), 101669. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101669>
124. Gautam, D., Purandare, N., Maxwell, C. V., Rosser, M. L., O'Brien, P., Mocanu, E., McKeown, C., Malhotra, J., McAuliffe, F. M., & FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology and Infertility (2023). The challenges of obesity for fertility: A FIGO literature review. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, *160 Suppl 1*(Suppl 1), 50–55. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14538>
125. Geng, B., Cai, B., Liao, F., Zheng, Y., Zeng, Q., Fan, X., Gong, Y., Yang, J., Cui, Q. H., Tang, C., & 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073892>
126. Ghelani, H., Razmovski-Naumovski, V., & Nammi, S. (2017). Chronic treatment of (R)- α -lipoic acid reduces blood glucose and lipid levels in high-fat diet and low-dose streptozotocin-induced metabolic syndrome and type 2 diabetes in Sprague-Dawley rats. *Pharmacology research & perspectives*, *5*(3), e00306. <https://doi.org/10.1002/prp2.306>
127. Giannakopoulou, E., Konstantinou, F., Ragia, G., Gerontitis, Z., Tavridou, A., Papapetropoulos, A., Mikroulis, D., & Manolopoulos, V. G. (2019). Association study of the CTH 1364 G>T polymorphism with coronary artery disease

in the Greek population. *Drug metabolism and personalized therapy*, 34(1), 10.1515/dmpt-2018-0033. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2018-0033>

128. Giuffrè, A., & Vicente, J. B. (2018). Hydrogen Sulfide Biochemistry and Interplay with Other Gaseous Mediators in Mammalian Physiology. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 6290931. <https://doi.org/10.1155/2018/6290931>

129. Gomes, M. B., & Negrato, C. A. (2014). Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetology & metabolic syndrome*, 6(1), 80. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-80>

130. Gradinaru, D., Margina, D., Borsa, C., Ionescu, C., Ilie, M., Costache, M., Dinischiotu, A., & Prada, G. I. (2017). Adiponectin: possible link between metabolic stress and oxidative stress in the elderly. *Aging clinical and experimental research*, 29(4), 621–629. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0629-z>

131. Hafiane, A., & Daskalopoulou, S. S. (2020). Adiponectin's mechanisms in high-density lipoprotein biogenesis and cholesterol efflux. *Metabolism: clinical and experimental*, 113, 154393. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154393>

132. Haghghatdoost, F., Gholami, A., & Hariri, M. (2020). Alpha-lipoic acid effect on leptin and adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of clinical pharmacology*, 76(5), 649–657. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02844-w>

133. Hao, J., Xi, Y., Jiao, L., Wen, X., Wu, R., Chang, G., Sun, F., Wei, C., & Li, H. (2022). Exogenous hydrogen sulfide inhibits the senescence of cardiomyocytes through modulating mitophagy in rats. *Cellular signalling*, 100, 110465. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110465>

134. Hara, T., Yoshigai, E., Ohashi, T., & Fukada, T. (2023). Zinc in Cardiovascular Functions and Diseases: Epidemiology and Molecular Mechanisms for Therapeutic Development. *International journal of molecular sciences*, 24(8), 7152. <https://doi.org/10.3390/ijms24087152>

135. Hartle, M. D., & Pluth, M. D. (2016). A practical guide to working with H₂S at the interface of chemistry and biology. *Chemical Society reviews*, *45*(22), 6108–6117. <https://doi.org/10.1039/c6cs00212a>
136. Hine, C., Harputlugil, E., Zhang, Y., Ruckenstuhl, C., Lee, B. C., Brace, L., Longchamp, A., Treviño-Villarreal, J. H., Mejia, P., Ozaki, C. K., Wang, R., Gladyshev, V. N., Madeo, F., Mair, W. B., & Mitchell, J. R. (2015). Endogenous hydrogen sulfide production is essential for dietary restriction benefits. *Cell*, *160*(1-2), 132–144. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.048>
137. Hine, C., Kim, H. J., Zhu, Y., Harputlugil, E., Longchamp, A., Matos, M. S., Ramadoss, P., Bauerle, K., Brace, L., Asara, J. M., Ozaki, C. K., Cheng, S. Y., Singha, S., Ahn, K. H., Kimmelman, A., Fisher, F. M., Pissios, P., Withers, D. J., Selman, C., Wang, R., ... Mitchell, J. R. (2017). Hypothalamic-Pituitary Axis Regulates Hydrogen Sulfide Production. *Cell metabolism*, *25*(6), 1320–1333.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.003>
138. Hipólito, A., Nunes, S. C., Vicente, J. B., & Serpa, J. (2020). Cysteine Aminotransferase (CAT): A Pivotal Sponsor in Metabolic Remodeling and an Ally of 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase (MST) in Cancer. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *25*(17), 3984. <https://doi.org/10.3390/molecules25173984>
139. Holland, W. L., Xia, J. Y., Johnson, J. A., Sun, K., Pearson, M. J., Sharma, A. X., Quittner-Strom, E., Tippetts, T. S., Gordillo, R., & Scherer, P. E. (2017). Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. *Molecular metabolism*, *6*(3), 267–275. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.01.002>
140. Hosseinpour-Arjmand, S., Amirkhizi, F., & Ebrahimi-Mameghani, M. (2019). The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory markers and body composition in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, *44*(2), 258–267. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12784>

141. Hu, H. J., Jiang, Z. S., Zhou, S. H., & Liu, Q. M. (2016). Hydrogen sulfide suppresses angiotensin II-stimulated endothelin-1 generation and subsequent cytotoxicity-induced endoplasmic reticulum stress in endothelial cells via NF- κ B. *Molecular medicine reports*, 14(5), 4729–4740. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5827>
142. Huang, P., Shen, Z., Yu, W., Huang, Y., Tang, C., Du, J., & Jin, H. (2017). Hydrogen Sulfide Inhibits High-Salt Diet-Induced Myocardial Oxidative Stress and Myocardial Hypertrophy in Dahl Rats. *Frontiers in pharmacology*, 8, 128. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00128>
143. Hughes, M. N., Centelles, M. N., & Moore, K. P. (2009). Making and working with hydrogen sulfide: The chemistry and generation of hydrogen sulfide in vitro and its measurement in vivo: a review. *Free radical biology & medicine*, 47(10), 1346–1353. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.09.018>
144. Iwabu, M., Okada-Iwabu, M., Yamauchi, T., & Kadowaki, T. (2015). Adiponectin/adiponectin receptor in disease and aging. *NPJ aging and mechanisms of disease*, 1, 15013. <https://doi.org/10.1038/npjamd.2015.13>
145. Jeddi, S., Gheibi, S., Kashfi, K., Carlström, M., & Ghasemi, A. (2020). Dose-Dependent Effects of Long-Term Administration of Hydrogen Sulfide on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Male Wistar Rats: Modulation of RKIP, NF- κ B, and Oxidative Stress. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1415. <https://doi.org/10.3390/ijms21041415>
146. Jeddi, S., Gheibi, S., Kashfi, K., Carlström, M., & Ghasemi, A. (2020). Protective effect of intermediate doses of hydrogen sulfide against myocardial ischemia-reperfusion injury in obese type 2 diabetic rats. *Life sciences*, 256, 117855. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117855>
147. Jia, Q., Mehmood, S., Liu, X., Ma, S., & Yang, R. (2020). Hydrogen sulfide mitigates myocardial inflammation by inhibiting nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome activation in diabetic rats. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 245(3), 221–230. <https://doi.org/10.1177/1535370219899899>

148. Jiang, S., Xu, W., Chen, Z., Cui, C., Fan, X., Cai, J., Gong, Y., & Geng, B. (2021). Hydrogen sulphide reduces hyperhomocysteinaemia-induced endothelial ER stress by sulfhydrating protein disulphide isomerase to attenuate atherosclerosis. *Journal of cellular and molecular medicine*, 25(7), 3437–3448. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16423>
149. Jung, H. I., Lim, H. W., Kim, B. C., Park, E. H., & Lim, C. J. (2004). Differential thioredoxin reductase activity from human normal hepatic and hepatoma cell lines. *Yonsei medical journal*, 45(2), 263–272. <https://doi.org/10.3349/ymj.2004.45.2.263>
150. Jung, J. K., Yoon, G. E., Jang, G., Park, K. M., Kim, I., & Kim, J. I. (2021). Inhibition of HDACs (Histone Deacetylases) Ameliorates High-Fat Diet-Induced Hypertension Through Restoration of the MsrA (Methionine Sulfoxide Reductase A)/Hydrogen Sulfide Axis. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 78(4), 1103–1115. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17149>
151. Jurowski, K., Szewczyk, B., Nowak, G., & Piekoszewski, W. (2014). Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. *Journal of biological inorganic chemistry : JBIC : a publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry*, 19(7), 1069–1079. <https://doi.org/10.1007/s00775-014-1139-0>
152. Kabil, O., Yadav, V., & Banerjee, R. (2016). Heme-dependent Metabolite Switching Regulates H₂S Synthesis in Response to Endoplasmic Reticulum (ER) Stress. *The Journal of biological chemistry*, 291(32), 16418–16423. <https://doi.org/10.1074/jbc.C116.742213>
153. Kajikawa, M., & Higashi, Y. (2022). Obesity and Endothelial Function. *Biomedicines*, 10(7), 1745. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071745>
154. Kanagy, N. L., Szabo, C., & Papapetropoulos, A. (2017). Vascular biology of hydrogen sulfide. *American journal of physiology. Cell physiology*, 312(5), C537–C549. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00329.2016>

155. Kane, A. E., & Sinclair, D. A. (2018). Sirtuins and NAD⁺ in the Development and Treatment of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Circulation research*, 123(7), 868–885. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312498>
156. Kang, S. C., Sohn, E. H., & Lee, S. R. (2020). Hydrogen Sulfide as a Potential Alternative for the Treatment of Myocardial Fibrosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 4105382. <https://doi.org/10.1155/2020/4105382>
157. Kannan, S., Boovarahan, S. R., Rengaraju, J., Prem, P., & Kurian, G. A. (2019). Attenuation of cardiac ischemia-reperfusion injury by sodium thiosulfate is partially dependent on the effect of cystathione beta synthase in the myocardium. *Cell biochemistry and biophysics*, 77(3), 261–272. <https://doi.org/10.1007/s12013-019-00871-8>
158. Kar, S., Kambis, T. N., & Mishra, P. K. (2019). Hydrogen sulfide-mediated regulation of cell death signaling ameliorates adverse cardiac remodeling and diabetic cardiomyopathy. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 316(6), H1237–H1252. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00004.2019>
159. Karpovets, T. P., Shabanova, N. V., Konopelnyuk, V. V., Savchuk, O. M., & Ostapchenko L. I. (2014). High-calorie diet as a factor of obesity development in rats. *Біологічні системи*, 6(2), 139–142. http://ibhb.chnu.edu.ua/uploads/files/vb/BS_T6_V2_2014.pdf
160. Katsouda, A., Bibli, S. I., Pyriochou, A., Szabo, C., & Papapetropoulos, A. (2016). Regulation and role of endogenously produced hydrogen sulfide in angiogenesis. *Pharmacological research*, 113(Pt A), 175–185. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.026>
161. Katsouda, A., Valakos, D., Dionellis, V. S., Bibli, S. I., Akoumianakis, I., Karaliota, S., Zuhra, K., Fleming, I., Nagahara, N., Havaki, S., Gorgoulis, V. G., Thanos, D., Antoniadis, C., Szabo, C., & Papapetropoulos, A. (2022). MPST sulfurtransferase maintains mitochondrial protein import and cellular bioenergetics to attenuate obesity. *The Journal of experimental medicine*, 219(7), e20211894. <https://doi.org/10.1084/jem.20211894>

162. Katta, N., Loethen, T., Lavie, C. J., & Alpert, M. A. (2021). Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Current problems in cardiology*, *46*(3), 100655. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100655>
163. Kimura H. (2014). Production and physiological effects of hydrogen sulfide. *Antioxidants & redox signaling*, *20*(5), 783–793. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5309>
164. Kitala, K., Tanski, D., Godlewski, J., Krajewska-Włodarczyk, M., Gromadziński, L., & Majewski, M. (2023). Copper and Zinc Particles as Regulators of Cardiovascular System Function-A Review. *Nutrients*, *15*(13), 3040. <https://doi.org/10.3390/nu15133040>
165. Knez, M., & Glibetic, M. (2021). Zinc as a Biomarker of Cardiovascular Health. *Frontiers in nutrition*, *8*, 686078. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.686078>
166. Koliaki, C., Liatis, S., & Kokkinos, A. (2019). Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism: clinical and experimental*, *92*, 98–107. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.011>
167. Kolluru, G. K., Shackelford, R. E., Shen, X., Dominic, P., & Kevil, C. G. (2023). Sulfide regulation of cardiovascular function in health and disease. *Nature reviews. Cardiology*, *20*(2), 109–125. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00741-6>
168. Kolluru, G. K., Shen, X., & Kevil, C. G. (2020). Reactive Sulfur Species: A New Redox Player in Cardiovascular Pathophysiology. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *40*(4), 874–884. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314084>
169. Kong, F., Huang, J., Xu, C., Huang, T., Wen, G., & Cheng, W. (2023). System inflammation response index: a novel inflammatory indicator to predict all-cause and cardiovascular disease mortality in the obese population. *Diabetology & metabolic syndrome*, *15*(1), 195. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01178-8>

170. Kruithof, P. D., Lunev, S., Aguilar Lozano, S. P., de Assis Batista, F., Al-Dahmani, Z. M., Joles, J. A., Dolga, A. M., Groves, M. R., & van Goor, H. (2020). Unraveling the role of thiosulfate sulfurtransferase in metabolic diseases. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866(6), 165716. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165716>
171. LaPenna, K. B., Polhemus, D. J., Doiron, J. E., Hidalgo, H. A., Li, Z., & Lefer, D. J. (2021). Hydrogen Sulfide as a Potential Therapy for Heart Failure—Past, Present, and Future. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(3), 485. <https://doi.org/10.3390/antiox10030485>
172. Larghero, P., Venè, R., Minghelli, S., Travaini, G., Morini, M., Ferrari, N., Pfeffer, U., Noonan, D. M., Albin, A., & Benelli, R. (2007). Biological assays and genomic analysis reveal lipoic acid modulation of endothelial cell behavior and gene expression. *Carcinogenesis*, 28(5), 1008–1020. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl233>
173. Lau, W. B., Ohashi, K., Wang, Y., Ogawa, H., Murohara, T., Ma, X. L., & Ouchi, N. (2017). Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 81(7), 920–928. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0458>
174. Lazar-Poloczek, E., Romuk, E., Jacheć, W., Stanek, W., Stanek, B., Szoltyś, M., Techmański, T., Hasterok, M., & Wojciechowska, C. (2022). Levels of TNF- α and Soluble TNF Receptors in Normal-Weight, Overweight and Obese Patients with Dilated Non-Ischemic Cardiomyopathy: Does Anti-TNF Therapy Still Have Potential to Be Used in Heart Failure Depending on BMI?. *Biomedicines*, 10(11), 2959. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112959>
175. Lechner, K., McKenzie, A. L., Kränkel, N., Von Schacky, C., Worm, N., Nixdorff, U., Lechner, B., Scherr, J., Weingärtner, O., & Krauss, R. M. (2020). High-Risk Atherosclerosis and Metabolic Phenotype: The Roles of Ectopic Adiposity, Atherogenic Dyslipidemia, and Inflammation. *Metabolic syndrome and related disorders*, 18(4), 176–185. <https://doi.org/10.1089/met.2019.0115>

176. Lechner, K., von Schacky, C., McKenzie, A. L., Worm, N., Nixdorff, U., Lechner, B., Kränkel, N., Halle, M., Krauss, R. M., & Scherr, J. (2020). Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *European journal of preventive cardiology*, *27*(4), 394–406. <https://doi.org/10.1177/2047487319869400>

177. Lechuga, T. J., Qi, Q. R., Kim, T., Magness, R. R., & Chen, D. B. (2019). E2 β stimulates ovine uterine artery endothelial cell H₂S production in vitro by estrogen receptor-dependent upregulation of cystathionine β -synthase and cystathionine γ -lyase expression†. *Biology of reproduction*, *100*(2), 514–522. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy0207>

178. Lee, M. O. (1929). Determination Of The Surface Area Of The White Rat With Its Application To The Expression Of Metabolic Results. *American Journal Of Physiology-Legacy Content*, *89*(1), 24–33. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1929.89.1.24>

179. Leopoldo, A. S., Lima-Leopoldo, A. P., Nascimento, A. F., Luvizotto, R. A., Sugizaki, M. M., Campos, D. H., da Silva, D. C., Padovani, C. R., & Cicogna, A. C. (2016). Classification of different degrees of adiposity in sedentary rats. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, *49*(4), e5028. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20155028>

180. Leskova, A., Pardue, S., Glawe, J. D., Kevil, C. G., & Shen, X. (2017). Role of thiosulfate in hydrogen sulfide-dependent redox signaling in endothelial cells. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, *313*(2), H256–H264. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00723.2016>

181. Leucker, T. M., Nomura, Y., Kim, J. H., Bhatta, A., Wang, V., Wecker, A., ... Pandey, D. (2017). Cystathionine γ -lyase protects vascular endothelium: a role for inhibition of histone deacetylase 6. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, *312*(4), H711–H720. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00724.2016>

182. Li, H., Mani, S., Wu, L., Fu, M., Shuang, T., Xu, C., & Wang, R. (2017). The interaction of estrogen and CSE/H₂S pathway in the development of atherosclerosis. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 312(3), H406–H414. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00245.2016>
183. Li, S., & Yang, G. (2015). Hydrogen Sulfide Maintains Mitochondrial DNA Replication via Demethylation of TFAM. *Antioxidants & redox signaling*, 23(7), 630–642. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.6186>
184. Li, W., Du, J. B., & Jin, H. F. (2015). Effects of hydrogen sulfide donor on production of adrenomedullin and atrial natriuretic peptide in rats with atherosclerosis. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 17(10), 1119-1123
185. Li, W., Yin, L., Sun, X., Wu, J., Dong, Z., Hu, K., Sun, A., & Ge, J. (2020). Alpha-lipoic acid protects against pressure overload-induced heart failure via ALDH2-dependent Nrf1-FUNDC1 signaling. *Cell death & disease*, 11(7), 599. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02805-2>
186. Li, Y., Liu, M., Song, X., Zheng, X., Yi, J., Liu, D., Wang, S., Chu, C., & Yang, J. (2020). Exogenous Hydrogen Sulfide Ameliorates Diabetic Myocardial Fibrosis by Inhibiting Cell Aging Through SIRT6/AMPK Autophagy. *Frontiers in pharmacology*, 11, 1150. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01150>
187. Li, Z., Xia, H., Sharp, T. E., 3rd, LaPenna, K. B., Katsouda, A., Elrod, J. W., Pfeilschifter, J., Beck, K. F., Xu, S., Xian, M., Goodchild, T. T., Papapetropoulos, A., & Lefer, D. J. (2023). Hydrogen Sulfide Modulates Endothelial-Mesenchymal Transition in Heart Failure. *Circulation research*, 132(2), 154–166. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321326>
188. Libiad, M., Motl, N., Akey, D. L., Sakamoto, N., Fearon, E. R., Smith, J. L., & Banerjee, R. (2018). Thiosulfate sulfurtransferase-like domain-containing 1 protein interacts with thioredoxin. *The Journal of biological chemistry*, 293(8), 2675–2686. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000826>
189. Lima, A., Ferin, R., Bourbon, M., Baptista, J., & Pavão, M. L. (2019). Hypercysteinemia, A Potential Risk Factor for Central Obesity and Related

- Disorders in Azores, Portugal. *Journal of nutrition and metabolism*, 2019, 1826780. <https://doi.org/10.1155/2019/1826780>
190. Lima, A., Ferin, R., Fontes, A., Santos, E., Martins, D., Baptista, J., & Pavão, M. L. (2020). Cysteine is a better predictor of coronary artery disease than conventional homocysteine in high-risk subjects under preventive medication. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 30(8), 1281–1288. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.04.010>
191. Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in endocrinology*, 12, 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
192. Ling, K., Zhou, W., Guo, Y., Hu, G., Chu, J., Xie, F., Li, Y., & Wang, W. (2021). H₂S attenuates oxidative stress via Nrf2/NF-κB signaling to regulate restenosis after percutaneous transluminal angioplasty. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 246(2), 226–239. <https://doi.org/10.1177/1535370220961038>
193. Liu, J., Mesfin, F. M., Hunter, C. E., Olson, K. R., Shelley, W. C., Brokaw, J. P., Manohar, K., & Markel, T. A. (2022). Recent Development of the Molecular and Cellular Mechanisms of Hydrogen Sulfide Gasotransmitter. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 11(9), 1788. <https://doi.org/10.3390/antiox11091788>
194. Liu, J., Wang, H., & Li, J. (2016). Inflammation and Inflammatory Cells in Myocardial Infarction and Reperfusion Injury: A Double-Edged Sword. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*, 10, 79–84. <https://doi.org/10.4137/CMC.S33164>
195. Liu, X. Y., Qian, L. L., & Wang, R. X. (2022). Hydrogen Sulfide-Induced Vasodilation: The Involvement of Vascular Potassium Channels. *Frontiers in pharmacology*, 13, 911704. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.911704>
196. Lopez-Jimenez, F., Almahmeed, W., Bays, H., Cuevas, A., Di Angelantonio, E., le Roux, C. W., Sattar, N., Sun, M. C., Wittert, G., Pinto, F. J., & Wilding, J. P. H. (2022). Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights

and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. *European journal of preventive cardiology*, 29(17), 2218–2237. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac187>

197. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of biological chemistry*, 193(1), 265–275. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)52451-6/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)52451-6/pdf)

198. Luchkova, A. Y., Hoshovs'ka, Y. V., Fedichkina, R. A., Strutynska, N. A., & Sagach, V. F. (2018). Inhibition of Mitochondrial Hydrogen Sulfide Production Worsens Heart Contractility and Enhances Sensitivity of Mitochondrial Permeability Transition Pore to Calcium. *International Journal of Physiology and Pathophysiology*, 9(2), 135–142. <https://doi.org/10.1615/IntJPhysPathophys.v9.i2.50>

199. Luo, H., Zhang, Q., Yu, K., Meng, X., Kan, H., & Chen, R. (2022). Long-term exposure to ambient air pollution is a risk factor for trajectory of cardiometabolic multimorbidity: A prospective study in the UK Biobank. *EBioMedicine*, 84, 104282. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104282>

200. Luo, J., He, Z., Li, Q., Lv, M., Cai, Y., Ke, W., Niu, X., & Zhang, Z. (2023). Adipokines in atherosclerosis: unraveling complex roles. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 10, 1235953. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1235953>

201. Luo, L., & Liu, M. (2016). Adipose tissue in control of metabolism. *The Journal of endocrinology*, 231(3), R77–R99. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0211>

202. Lüscher, B., Bütepage, M., Ecke, L., Krieg, S., Verheugd, P., & Shilton, B. H. (2018). ADP-Ribosylation, a Multifaceted Posttranslational Modification Involved in the Control of Cell Physiology in Health and Disease. *Chemical reviews*, 118(3), 1092–1136. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00122>

203. Lv, B., Chen, S., Tang, C., Jin, H., Du, J., & Huang, Y. (2020). Hydrogen sulfide and vascular regulation - An update. *Journal of advanced research*, 27, 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.05.007>

204. Macabrey, D., Longchamp, A., MacArthur, M. R., Lambelet, M., Urfer, S., Deglise, S., & Allagnat, F. (2022). Sodium thiosulfate acts as a hydrogen sulfide mimetic to prevent intimal hyperplasia via inhibition of tubulin polymerisation. *EBioMedicine*, 78, 103954. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103954>
205. Man, A. W. C., Zhou, Y., Xia, N., & Li, H. (2023). Perivascular Adipose Tissue Oxidative Stress in Obesity. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1595. <https://doi.org/10.3390/antiox12081595>
206. Marangoni, R. G., Masui, Y., Fang, F., Korman, B., Lord, G., Lee, J., Lakota, K., Wei, J., Scherer, P. E., Otvos, L., Yamauchi, T., Kubota, N., Kadowaki, T., Asano, Y., Sato, S., Tourtellotte, W. G., & Varga, J. (2017). Adiponectin is an endogenous anti-fibrotic mediator and therapeutic target. *Scientific reports*, 7(1), 4397. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04162-1>
207. Marutani, E., & Ichinose, F. (2020). Emerging pharmacological tools to control hydrogen sulfide signaling in critical illness. *Intensive care medicine experimental*, 8(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40635-020-0296-4>
208. Materazzi, S., Zagli, G., Nassini, R., Bartolini, I., Romagnoli, S., Chelazzi, C., Benemei, S., Coratti, A., De Gaudio, A. R., & Patacchini, R. (2017). Vasodilator activity of hydrogen sulfide (H₂S) in human mesenteric arteries. *Microvascular research*, 109, 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2016.11.001>
209. McGeer, P. L., McGeer, E. G., & Lee, M. (2016). Medical uses of Sodium thiosulfate. *Journal of Neurology & Neuromedicine*, 1(3). <https://doi.org/10.29245/2572.942X/2016/3.1032>
210. Mechanick, J. I., Farkouh, M. E., Newman, J. D., & Garvey, W. T. (2020). Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Adiposity and Dysglycemia Drivers: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(5), 525–538. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.044>
211. Mechanick, J. I., Zhao, S., & Garvey, W. T. (2016). The Adipokine-Cardiovascular-Lifestyle Network: Translation to Clinical Practice. *Journal of the*

- American College of Cardiology*, 68(16), 1785–1803.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.072>
212. Mechanick, J. I., Zhao, S., & Garvey, W. T. (2018). Leptin, An Adipokine With Central Importance in the Global Obesity Problem. *Global heart*, 13(2), 113–127. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2017.10.003>
213. Melnyk, A. V., Zaichko, N. V., Palamarchuk, I. V., & Strutynska, O. B. (2020). Effect of H₂S metabolism modulators on the level of galectin-3 in aorta, heart and kidneys of rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *European Journal of 11 Biomedical and Life Sciences*, 4, 29-36, <https://doi.org/10.29013/ELBLS-20-4-29-36>
214. Mendes Garrido Abregú, F., Caniffi, C., Arranz, C. T., & Tomat, A. L. (2022). Impact of Zinc Deficiency During Prenatal and/or Postnatal Life on Cardiovascular and Metabolic Diseases: Experimental and Clinical Evidence. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 13(3), 833–845. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac012>
215. Meng, G., Ma, Y., Xie, L., Ferro, A., & Ji, Y. (2015). Emerging role of hydrogen sulfide in hypertension and related cardiovascular diseases. *British journal of pharmacology*, 172(23), 5501–5511. <https://doi.org/10.1111/bph.12900>
216. Meng, G., Zhao, S., Xie, L., Han, Y., & Ji, Y. (2018). Protein S-sulfhydration by hydrogen sulfide in cardiovascular system. *British journal of pharmacology*, 175(8), 1146–1156. <https://doi.org/10.1111/bph.13825>
217. Merz, T., Stenzel, T., Nußbaum, B., Wepler, M., Szabo, C., Wang, R., Radermacher, P., & McCook, O. (2017). Cardiovascular disease and resuscitated septic shock lead to the downregulation of the H₂S-producing enzyme cystathionine- γ -lyase in the porcine coronary artery. *Intensive care medicine experimental*, 5(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0131-8>
218. Mikami, Y., Shibuya, N., Kimura, Y., Nagahara, N., Ogasawara, Y., & Kimura, H. (2011). Thioredoxin and dihydrolipoic acid are required for 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase to produce hydrogen sulfide. *The Biochemical journal*, 439(3), 479–485. <https://doi.org/10.1042/BJ20110841>

219. Mistry, R. K., Murray, T. V. A., Prysyazhna, O., Martin, D., Burgoyne, J. R., Santos, C., Eaton, P., Shah, A. M., & Brewer, A. C. (2016). Transcriptional Regulation of Cystathionine- γ -Lyase in Endothelial Cells by NADPH Oxidase 4-Dependent Signaling. *The Journal of biological chemistry*, *291*(4), 1774–1788. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.685578>
220. Moon, H. U., Ha, K. H., Han, S. J., Kim, H. J., & Kim, D. J. (2018). The Association of Adiponectin and Visceral Fat with Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction. *Journal of Korean medical science*, *34*(1), e7. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e7>
221. Morales-Loredo, H., Barrera, A., Garcia, J. M., Pace, C. E., Naik, J. S., Gonzalez Bosc, L. V., & Kanagy, N. L. (2019). Hydrogen sulfide regulation of renal and mesenteric blood flow. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, *317*(5), H1157–H1165. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00303.2019>
222. Morosanu, A., & Morosanu, M. (2022). Relations between food intake, weight status and cardio-metabolic disturbances in area representative group. *Metabolism-Clinical and Experimental*, *128*. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.155022>
223. Morton, N. M., Beltram, J., Carter, R. N., Michailidou, Z., Gorjanc, G., McFadden, C., Barrios-Llerena, M. E., Rodriguez-Cuenca, S., Gibbins, M. T., Aird, R. E., Moreno-Navarrete, J. M., Munger, S. C., Svenson, K. L., Gastaldello, A., Ramage, L., Naredo, G., Zeyda, M., Wang, Z. V., Howie, A. F., Saari, A., ... Horvat, S. (2016). Genetic identification of thiosulfate sulfurtransferase as an adipocyte-expressed antidiabetic target in mice selected for leanness. *Nature medicine*, *22*(7), 771–779. <https://doi.org/10.1038/nm.4115>
224. Nguyen, I. T. N., Wiggenhauser, L. M., Bulthuis, M., Hillebrands, J. L., Feelisch, M., Verhaar, M. C., van Goor, H., & Joles, J. A. (2021). Cardiac Protection by Oral Sodium Thiosulfate in a Rat Model of L-NNA-Induced Heart Disease. *Frontiers in pharmacology*, *12*, 650968. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.650968>

225. Novelli, E. L., Diniz, Y. S., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M., Rodrigues, H. G., Mani, F., Fernandes, A. A., Cicogna, A. C., & Novelli Filho, J. L. (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals*, 41(1), 111–119. <https://doi.org/10.1258/00236770779399518>
226. Olechnowicz, J., Tinkov, A., Skalny, A., & Suliburska, J. (2018). Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The journal of physiological sciences : JPS*, 68(1), 19–31. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7>
227. 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. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 305(6), R592–R603. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00421.2012>
228. Paganelli, F., Mottola, G., Fromonot, J., Marlinge, M., Deharo, P., Guieu, R., & Ruf, J. (2021). Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease: Is the Adenosinergic System the Missing Link?. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1690. <https://doi.org/10.3390/ijms22041690>
229. Palamarchuk, I., Zaichko, N., Melnyk, A., Nechiporuk, V., & Yurchenko, P. (2020). Cardiomyocyte DNA content and its link to CSE/H₂S system in the heart of experimental diabetic rats. *Georgian medical news*, (301), 147–152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535580/>
230. Pan, L. L., Qin, M., Liu, X. H., & Zhu, Y. Z. (2017). The Role of Hydrogen Sulfide on Cardiovascular Homeostasis: An Overview with Update on Immunomodulation. *Frontiers in pharmacology*, 8, 686. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00686>
231. Pan, L., Zhang, Y., Lu, J., Geng, Z., Jia, L., Rong, X., Wang, Z., Zhao, Q., Wu, R., Chu, M., & Zhang, C. (2015). Panax Notoginseng Saponins Ameliorates Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis by Activating the Cystathionine- γ -Lyase/Hydrogen Sulfide Pathway. *Journal of cardiovascular translational research*, 8(9), 536–544. <https://doi.org/10.1007/s12265-015-9659-8>

232. Para, I., Albu, A., & Porojan, M. D. (2021). Adipokines and Arterial Stiffness in Obesity. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *57*(7), 653. <https://doi.org/10.3390/medicina57070653>
233. Pardue, S., Kolluru, G. K., Shen, X., Lewis, S. E., Saffle, C. B., Kelley, E. E., & Kevil, C. G. (2020). Hydrogen sulfide stimulates xanthine oxidoreductase conversion to nitrite reductase and formation of NO. *Redox biology*, *34*, 101447. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101447>
234. Paul, B. D., & Snyder, S. H. (2015). Protein sulfhydration. *Methods in enzymology*, *555*, 79–90. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2014.11.021>
235. Payahoo, L., Ostadrahimi, A., Mobasser, M., Khaje Bishak, Y., Farrin, N., Asghari Jafarabadi, M., & Mahluji, S. (2013). Effects of zinc supplementation on the anthropometric measurements, lipid profiles and fasting blood glucose in the healthy obese adults. *Advanced pharmaceutical bulletin*, *3*(1), 161–165. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.027>
236. Pei, J., Wang, F., Pei, S., Bai, R., Cong, X., Nie, Y., & Chen, X. (2020). Hydrogen Sulfide Promotes Cardiomyocyte Proliferation and Heart Regeneration via ROS Scavenging. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2020*, 1412696. <https://doi.org/10.1155/2020/1412696>
237. Peng, S., Wang, M., Zhang, S., Liu, N., Li, Q., Kang, J., Chen, L., Li, M., Pang, K., Huang, J., Lu, F., Zhao, D., & Zhang, W. (2023). Hydrogen sulfide regulates SERCA2a SUMOylation by S-Sulfhydration of SENP1 to ameliorate cardiac systole-diastole function in diabetic cardiomyopathy. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, *160*, 114200. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114200>
238. Pham, D. V., & Park, P. H. (2020). Recent insights on modulation of inflammasomes by adipokines: a critical event for the pathogenesis of obesity and metabolism-associated diseases. *Archives of pharmacal research*, *43*(10), 997–1016. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01274-7>
239. Polito, R., Nigro, E., Pecoraro, A., Monaco, M. L., Perna, F., Sanduzzi, A., Genovese, A., Spadaro, G., & Daniele, A. (2019). Adiponectin Receptors and

Pro-inflammatory Cytokines Are Modulated in Common Variable Immunodeficiency Patients: Correlation With Ig Replacement Therapy. *Frontiers in immunology*, 10, 2812. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02812>

240. Pollack, L. M., Wang, M., Leung, M. Y. M., Colditz, G., Herrick, C., & Chang, S. H. (2020). Obesity-related multimorbidity and risk of cardiovascular disease in the middle-aged population in the United States. *Preventive medicine*, 139, 106225. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106225>

241. Polyzos, S. A., & Mantzoros, C. S. (2019). Obesity: seize the day, fight the fat. *Metabolism: clinical and experimental*, 92, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.011>

242. Pouokam, E., & Althaus, M. (2016). Epithelial Electrolyte Transport Physiology and the Gasotransmitter Hydrogen Sulfide. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 4723416. <https://doi.org/10.1155/2016/4723416>

243. Qiu, X., Liu, K., Xiao, L., Jin, S., Dong, J., Teng, X., Guo, Q., Chen, Y., & Wu, Y. (2018). Alpha-lipoic acid regulates the autophagy of vascular smooth muscle cells in diabetes by elevating hydrogen sulfide level. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1864(11), 3723–3738. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.09.005>

244. Quarona, V., Zaccarello, G., Chillemi, A., Brunetti, E., Singh, V. K., Ferrero, E., Funaro, A., Horenstein, A. L., & Malavasi, F. (2013). CD38 and CD157: a long journey from activation markers to multifunctional molecules. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*, 84(4), 207–217. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21092>

245. Ragino, Y. I., Stakhneva, E. M., Polonskaya, Y. V., & Kashtanova, E. V. (2020). The Role of Secretory Activity Molecules of Visceral Adipocytes in Abdominal Obesity in the Development of Cardiovascular Disease: A Review. *Biomolecules*, 10(3), 374. <https://doi.org/10.3390/biom10030374>

246. Rajh Hamza Al-Kraity, W., & Jawad, M. M. (2019). Assessment of visfatin level in patients with coronary heart disease. *Journal of Physics: Conference Series*, 1294(6), 062033. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1294/6/062033>

247. Rajpal, S., Katikaneni, P., Deshotels, M., Pardue, S., Glawe, J., Shen, X., Akkus, N., Modi, K., Bhandari, R., Dominic, P., Reddy, P., Kolluru, G. K., & Kevil, C. G. (2018). Total sulfane sulfur bioavailability reflects ethnic and gender disparities in cardiovascular disease. *Redox biology*, *15*, 480–489. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.01.007>
248. Rao, X., Huang, X., Zhou, Z., & Lin, X. (2013). An improvement of the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. *Biostatistics, bioinformatics and biomathematics*, *3*(3), 71–85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4280562>
249. Ravindran, S., Gopalakrishnan, S., & Kurian, G. A. (2020). Beneficial effect of sodium thiosulfate extends beyond myocardial tissue in isoproterenol model of infarction: Implication for nootropic effects. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, *34*(12), e22606. <https://doi.org/10.1002/jbt.22606>
250. Ravindran, S., Jahir Hussain, S., Boovarahan, S. R., & Kurian, G. A. (2017). Sodium thiosulfate post-conditioning protects rat hearts against ischemia reperfusion injury via reduction of apoptosis and oxidative stress. *Chemico-biological interactions*, *274*, 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.07.002>
251. Ren, J., Wu, N. N., Wang, S., Sowers, J. R., & Zhang, Y. (2021). Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Physiological reviews*, *101*(4), 1745–1807. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2020>
252. Ren, Y., Zhao, H., Yin, C., Lan, X., Wu, L., Du, X., Griffiths, H. R., & Gao, D. (2022). Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Frontiers in endocrinology*, *13*, 873699. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873699>
253. Revenko, O., Zaichko, N., Wallace, J., & Zayachkivska, O. (2020). Exogenous hydrogen sulfide for the treatment of mesenteric damage associated with fructose-induced malfunctions via inhibition of oxidative stress. *Ukr. Biochem. J*, *92*(2), 86–97. <https://doi.org/10.15407/ubj92.02.086>

254. Rodríguez, A., Ezquerro, S., Méndez-Giménez, L., Becerril, S., & Frühbeck, G. (2015). Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 309(8), E691–E714. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00297.2015>
255. Romacho, T., Valencia, I., Ramos-González, M., Vallejo, S., López-Esteban, M., Lorenzo, O., Cannata, P., Romero, A., San Hipólito-Luengo, A., Gómez-Cerezo, J. F., Peiró, C., & Sánchez-Ferrer, C. F. (2020). Visfatin/eNAMPT induces endothelial dysfunction in vivo: a role for Toll-Like Receptor 4 and NLRP3 inflammasome. *Scientific reports*, 10(1), 5386. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62190-w>
256. Ruggiero, A. D., Key, C. C., & Kavanagh, K. (2021). Adipose Tissue Macrophage Polarization in Healthy and Unhealthy Obesity. *Frontiers in nutrition*, 8, 625331. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.625331>
257. Sacan, O., Turkyilmaz, I. B., Bayrak, B. B., Mutlu, O., Akev, N., & Yanardag, R. (2016). Zinc supplementation ameliorates glycoprotein components and oxidative stress changes in the lung of streptozotocin diabetic rats. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*, 29(2), 239–248. <https://doi.org/10.1007/s10534-016-9911-y>
258. Salehi, B., Berkay Yılmaz, Y., Antika, G., Boyunegmez Tumer, T., Fawzi Mahomoodally, M., Lobine, D., Akram, M., Riaz, M., Capanoglu, E., Sharopov, F., Martins, N., Cho, W. C., & Sharifi-Rad, J. (2019). Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*, 9(8), 356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>
259. Salvator, H., Grassin-Delyle, S., Brollo, M., Couderc, L. J., Abrial, C., Victoni, T., Naline, E., & Devillier, P. (2021). Adiponectin Inhibits the Production of TNF- α , IL-6 and Chemokines by Human Lung Macrophages. *Frontiers in pharmacology*, 12, 718929. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.718929>
260. Sarfraz, A., Sarfraz, Z., Siddiqui, A., Totonchian, A., Bokhari, S. H. A. A., Hussain, H., Sarfraz, M., Patel, G., Amjad, M. H., Tebha, S. S., Cherrez-Ojeda,

I., Dreyer, P., Amin, H., & Michel, J. (2021). Hypercoagulopathy in Overweight and Obese COVID-19 Patients: a Single-Center Case Series. *Journal of critical care medicine (Universitatea de Medicina si Farmacie din Targu-Mures)*, 8(1), 41–48.

<https://doi.org/10.2478/jccm-2021-0032>

261. Sawie, H. G., Khadrawy, Y. A., El-Gizawy, M. M., Mourad, H. H., Omara, E. A., & Hosny, E. N. (2023). Effect of alpha-lipoic acid and caffeine-loaded chitosan nanoparticles on obesity and its complications in liver and kidney in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 396(11), 3017–3031.

<https://doi.org/10.1007/s00210-023-02507-4>

262. Sbodio, J. I., Snyder, S. H., & Paul, B. D. (2019). Regulators of the transsulfuration pathway. *British journal of pharmacology*, 176(4), 583–593.

<https://doi.org/10.1111/bph.14446>

263. Sen, U., Vacek, T. P., Hughes, W. M., Kumar, M., Moshal, K. S., Tyagi, N., Metreveli, N., Hayden, M. R., & Tyagi, S. C. (2008). Cardioprotective role of sodium thiosulfate on chronic heart failure by modulating endogenous H₂S generation. *Pharmacology*, 82(3), 201–213. <https://doi.org/10.1159/000156486>

264. Sethi, J. K., & Hotamisligil, G. S. (2021). Metabolic Messengers: tumour necrosis factor. *Nature metabolism*, 3(10), 1302–1312.

<https://doi.org/10.1038/s42255-021-00470-z>

265. Shekari, M., Gortany, N. K., Khalilzadeh, M., Abdollahi, A., Ghafari, H., Dehpour, A. R., & Ghazi-Khansari, M. (2022). Cardioprotective effects of sodium thiosulfate against doxorubicin-induced cardiotoxicity in male rats. *BMC pharmacology & toxicology*, 23(1), 32. [https://doi.org/10.1186/s40360-022-00569-](https://doi.org/10.1186/s40360-022-00569-3)

[3](https://doi.org/10.1186/s40360-022-00569-3)

266. Shen, D., Tian, L., Shen, T., Sun, H., & Liu, P. (2018). Alpha-Lipoic Acid Protects Human Aortic Endothelial Cells Against H₂O₂-Induced Injury and Inhibits Atherosclerosis in Ovariectomized Low Density Lipoprotein Receptor Knock-Out Mice. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 47(6), 2261–2277. <https://doi.org/10.1159/000491537>

267. Shen, X. H., Tang, Q. Y., Huang, J., & Cai, W. (2010). Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 235(1), 47–51. <https://doi.org/10.1258/ebm.2009.009122>

268. Shen, Y., Shen, Z., Luo, S., Guo, W., & Zhu, Y. Z. (2015). The Cardioprotective Effects of Hydrogen Sulfide in Heart Diseases: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Potential. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015, 925167. <https://doi.org/10.1155/2015/925167>

269. Shibata, R., Sato, K., Kumada, M., Izumiya, Y., Sonoda, M., Kihara, S., Ouchi, N., & Walsh, K. (2007). Adiponectin accumulates in myocardial tissue that has been damaged by ischemia-reperfusion injury via leakage from the vascular compartment. *Cardiovascular research*, 74(3), 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.02.010>

270. Shimizu, Y., Polavarapu, R., Eskla, K. L., Nicholson, C. K., Koczor, C. A., Wang, R., Lewis, W., Shiva, S., Lefer, D. J., & Calvert, J. W. (2018). Hydrogen sulfide regulates cardiac mitochondrial biogenesis via the activation of AMPK. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 116, 29–40. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.01.011>

271. Siegel-Axel, D. I., & Häring, H. U. (2016). Perivascular adipose tissue: An unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 17(1), 51–60. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9346-3>

272. Skibska, B., Goraca, A., Skibska, A., & Stanczak, A. (2022). Effect of Alpha-Lipoic Acid on Rat Ventricles and Atria under LPS-Induced Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(4), 734. <https://doi.org/10.3390/antiox11040734>

273. Snijder, P. M., Frenay, A. R., de Boer, R. A., Pasch, A., Hillebrands, J. L., Leuvenink, H. G., & van Goor, H. (2015). Exogenous administration of thiosulfate, a donor of hydrogen sulfide, attenuates angiotensin II-induced

hypertensive heart disease in rats. *British journal of pharmacology*, 172(6), 1494–1504. <https://doi.org/10.1111/bph.12825>

274. Solmonson, A., & DeBerardinis, R. J. (2018). Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation. *The Journal of biological chemistry*, 293(20), 7522–7530. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM117.000259>

275. Sørensen, T. I. A., Martinez, A. R., & Jørgensen, T. S. H. (2022). Epidemiology of Obesity. *Handbook of experimental pharmacology*, 274, 3–27. https://doi.org/10.1007/164_2022_581

276. Stern, J. H., Rutkowski, J. M., & Scherer, P. E. (2016). Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell metabolism*, 23(5), 770–784. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.011>

277. Stipanuk, M. H., & Beck, P. W. (1982). Characterization of the enzymic capacity for cysteine desulphhydration in liver and kidney of the rat. *The Biochemical journal*, 206(2), 267–277. <https://doi.org/10.1042/bj2060267>

278. Sun, H. J., Wu, Z. Y., Nie, X. W., & Bian, J. S. (2020). Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1568. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01568>

279. Sun, H. J., Wu, Z. Y., Nie, X. W., Wang, X. Y., & Bian, J. S. (2021). An Updated Insight Into Molecular Mechanism of Hydrogen Sulfide in Cardiomyopathy and Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Under Diabetes. *Frontiers in pharmacology*, 12, 651884. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.651884>

280. Sun, X., Zhao, D., Lu, F., Peng, S., Yu, M., Liu, N., Sun, Y., Du, H., Wang, B., Chen, J., Dong, S., Lu, F., & Zhang, W. (2020). Hydrogen sulfide regulates muscle RING finger-1 protein S-sulfhydration at Cys⁴⁴ to prevent cardiac structural damage in diabetic cardiomyopathy. *British journal of pharmacology*, 177(4), 836–856. <https://doi.org/10.1111/bph.14601>

281. Sun, Y., Huang, Y., Yu, W., Chen, S., Yao, Q., Zhang, C., Bu, D., Tang, C., Du, J., & Jin, H. (2017). Sulfhydration-associated phosphodiesterase 5A dimerization mediates vasorelaxant effect of hydrogen sulfide. *Oncotarget*, 8(19), 31888–31900. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16649>
282. Sun, Y., Zhang, L., Lu, B., Wen, J., Wang, M., Zhang, S., Li, Q., Shu, F., Lu, F., Liu, N., Peng, S., Zhao, Y., Dong, S., Lu, F., Zhang, W., & Wang, Y. (2021). Hydrogen sulphide reduced the accumulation of lipid droplets in cardiac tissues of db/db mice via Hrd1 S-sulfhydration. *Journal of cellular and molecular medicine*, 25(19), 9154–9167. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16781>
283. Sung, Y. Y., Kim, S. H., Yoo, B. W., & Kim, H. K. (2015). The nutritional composition and anti-obesity effects of an herbal mixed extract containing *Allium fistulosum* and *Viola mandshurica* in high-fat-diet-induced obese mice. *BMC complementary and alternative medicine*, 15, 370. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0875-1>
284. Swat, S., Tannu, M., Grinstein, J., & Upadhyya, B. (2023). The Hemodynamic Obesity Paradox: Decoupling of Hemodynamics and Congestive Symptoms in Patients with Heart Failure and Obesity. *Journal of cardiac failure*, 29(9), 1257–1260. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.03.026>
285. Syme, C., Shin, J., Richer, L., Gaudet, D., Paus, T., & Pausova, Z. (2019). Sex Differences in Blood Pressure Hemodynamics in Middle-Aged Adults With Overweight and Obesity. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 74(2), 407–412. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13058>
286. Sztolsztener, K., Hodun, K., & Chabowski, A. (2022). α -lipoic acid ameliorates inflammation state and oxidative stress by reducing the content of bioactive lipid derivatives in the left ventricle of rats fed a high-fat diet. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1868(9), 166440. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166440>
287. Tao, B., Wang, R., Sun, C., & Zhu, Y. (2017). 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase, Not Cystathionine β -Synthase Nor Cystathionine γ -Lyase,

Mediates Hypoxia-Induced Migration of Vascular Endothelial Cells. *Frontiers in pharmacology*, 8, 657. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00657>

288. Testai, L., Brancaleone, V., Flori, L., Montanaro, R., & Calderone, V. (2021). Modulation of EndMT by Hydrogen Sulfide in the Prevention of Cardiovascular Fibrosis. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(6), 910. <https://doi.org/10.3390/antiox10060910>

289. Thibault, L. (2013). Animal models of dietary-induced obesity. In P. M. Conn (Ed.), *Animal models for the study of human disease* (pp. 277–303). Academic Press, Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/C2011-0-05225-0>

290. Thoen, R. U., Barther, N. N., Schemitt, E., Bona, S., Fernandes, S., Coral, G., Marroni, N. P., Tovo, C., Guedes, R. P., & Porawski, M. (2019). Zinc supplementation reduces diet-induced obesity and improves insulin sensitivity in rats. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 44(6), 580–586. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0519>

291. Tian, D., Teng, X., Jin, S., Chen, Y., Xue, H., Xiao, L., & Wu, Y. (2020). Endogenous hydrogen sulfide improves vascular remodeling through PPAR δ /SOCS3 signaling. *Journal of advanced research*, 27, 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.06.005>

292. Travelli, C., Colombo, G., Mola, S., Genazzani, A. A., & Porta, C. (2018). NAMPT: A pleiotropic modulator of monocytes and macrophages. *Pharmacological research*, 135, 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.022>

293. Tripathi, A. K., Ray, A. K., Mishra, S. K., Bishen, S. M., Mishra, H., & Khurana, A. (2023). Molecular and Therapeutic Insights of Alpha-Lipoic Acid as a Potential Molecule for Disease Prevention. *Revista brasileira de farmacognosia : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Farmacognosia*, 33(2), 272–287. <https://doi.org/10.1007/s43450-023-00370-1>

294. Tromba, L., Perla, F. M., Carbotta, G., Chiesa, C., & Pacifico, L. (2019). Effect of alpha-lipoic acid supplementation on endothelial function and cardiovascular risk factors in overweight/obese youths: a double-blind, placebo-

- controlled randomized trial. *Nutrients*, 11(2), 375.
<https://doi.org/10.3390/nu11020375>
295. Tsai, C. Y., Peh, M. T., Feng, W., Dymock, B. W., & Moore, P. K. (2015). Hydrogen sulfide promotes adipogenesis in 3T3L1 cells. *PloS one*, 10(3), e0119511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119511>
296. Tutor, A. W., Lavie, C. J., Kachur, S., Milani, R. V., & Ventura, H. O. (2023). Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Progress in cardiovascular diseases*, 78, 2–10.
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.11.013>
297. Upadhyay, J., Farr, O., Perakakis, N., Ghaly, W., & Mantzoros, C. (2018). Obesity as a disease. *The Medical clinics of North America*, 102(1), 13–33.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.004>
298. Verdin E. (2015). NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science (New York, N.Y.)*, 350(6265), 1208–1213.
<https://doi.org/10.1126/science.aac4854>
299. Verma, R., Fu, M., Yang, G., Wu, L., & Wang, R. (2023) Hydrogen sulfide promotes adipocyte differentiation, hyperplasia, and hypertrophy. *Engineering*, 20, 36-48 <https://doi.org/10.1016/j.eng.2022.09.010>
300. Vityala, Y., Tagaev, T., Zhumabekova, A., & Mamatov, S. (2022). Evaluation of metabolic syndrome, insulin secretion and insulin resistance in adolescents with overweight and obesity. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 128. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.155011>
301. Wang, J., You, D., Wang, H., Yang, Y., Zhang, D., Lv, J., Luo, S., Liao, R., & Ma, L. (2021). Association between homocysteine and obesity: a meta-analysis. *Journal of evidence-based medicine*, 14(3), 208–217.
<https://doi.org/10.1111/jebm.12412>
302. Wang, R., Li, K., Wang, H., Jiao, H., Wang, X., Zhao, J., & Lin, H. (2019). Endogenous CSE/hydrogen sulfide system regulates the effects of glucocorticoids and insulin on muscle protein synthesis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 9752698. <https://doi.org/10.1155/2019/9752698>

303. Wang, R., Szabo, C., Ichinose, F., Ahmed, A., Whiteman, M., & Papapetropoulos, A. (2015). The role of H₂S bioavailability in endothelial dysfunction. *Trends in pharmacological sciences*, *36*(9), 568–578. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.05.007>
304. Wang, S., Gu, J., Xu, Z., Zhang, Z., Bai, T., Xu, J., Cai, J., Barnes, G., Liu, Q. J., Freedman, J. H., Wang, Y., Liu, Q., Zheng, Y., & Cai, L. (2017). Zinc rescues obesity-induced cardiac hypertrophy via stimulating metallothionein to suppress oxidative stress-activated BCL10/CARD9/p38 MAPK pathway. *Journal of cellular and molecular medicine*, *21*(6), 1182–1192. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13050>
305. Wang, Y., Lau, W. B., Gao, E., Tao, L., Yuan, Y., Li, R., Wang, X., Koch, W. J., & Ma, X. L. (2010). Cardiomyocyte-derived adiponectin is biologically active in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, *298*(3), E663–E670. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00663.2009>
306. Wang, Y., Wang, X., Lau, W. B., Yuan, Y., Booth, D., Li, J. J., Scalia, R., Preston, K., Gao, E., Koch, W., & Ma, X. L. (2014). Adiponectin inhibits tumor necrosis factor- α -induced vascular inflammatory response via caveolin-mediated ceramidase recruitment and activation. *Circulation research*, *114*(5), 792–805. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302439>
307. Wang, Y., Yu, R., Wu, L., & Yang, G. (2020). Hydrogen sulfide signaling in regulation of cell behaviors. *Nitric oxide : biology and chemistry*, *103*, 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2020.07.002>
308. Wang, Y., Zhao, Z., Shi, S., Gao, F., Wu, J., Dong, S., Zhang, W., Liu, Y., & Zhong, X. (2017). Calcium sensing receptor initiating cystathionine-gamma-lyase/hydrogen sulfide pathway to inhibit platelet activation in hyperhomocysteinemia rat. *Experimental cell research*, *358*(2), 171–181. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.06.013>
309. Wang, Z. J., Wu, J., Guo, W., & Zhu, Y. Z. (2017). Atherosclerosis and the hydrogen sulfide signaling pathway - therapeutic approaches to disease

prevention. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 42(3), 859–875.

<https://doi.org/10.1159/000478628>

310. Watson, C. J., Horgan, S., Neary, R., Glezeva, N., Tea, I., Corrigan, N., McDonald, K., Ledwidge, M., & Baugh, J. (2016). Epigenetic Therapy for the Treatment of Hypertension-Induced Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 21(1), 127–137.

<https://doi.org/10.1177/1074248415591698>

311. Wedmann, R., Onderka, C., Wei, S., Szijártó, I. A., Miljkovic, J. L., Mitrovic, A., Lange, M., Savitsky, S., Yadav, P. K., Torregrossa, R., Harrer, E. G., Harrer, T., Ishii, I., Gollasch, M., Wood, M. E., Galardon, E., Xian, M., Whiteman, M., Banerjee, R., & Filipovic, M. R. (2016). Improved tag-switch method reveals that thioredoxin acts as depersulfidase and controls the intracellular levels of protein persulfidation. *Chemical science*, 7(5), 3414–3426.

<https://doi.org/10.1039/c5sc04818d>

312. Whiteman, M., Gooding, K. M., Whatmore, J. L., Ball, C. I., Mawson, D., Skinner, K., Tooke, J. E., & Shore, A. C. (2010). Adiposity is a major determinant of plasma levels of the novel vasodilator hydrogen sulphide. *Diabetologia*, 53(8), 1722–1726. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1761-5>

313. Wickramasinghek, K., Williams, J., Rakovac, I., Grosso, G., & Heinen, M. (2022). Key Messages of the WHO European Regional Obesity Report. *European Journal of Public Health*, 32(Supplement_3), ckac129-354.

<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckac129.354>

314. Wilding, J. P. H., & Jacob, S. (2021). Cardiovascular outcome trials in obesity: A review. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 22(1), e13112.

<https://doi.org/10.1111/obr.13112>

315. Wiliński, B., Wiliński, J., Somogyi, E., Piotrowska, J., & Góralaska, M. (2011). Atorvastatin affects the tissue concentration of hydrogen sulfide in mouse

- kidneys and other organs. *Pharmacological reports: PR*, 63(1), 184–188.
[https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70414-5](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70414-5)
316. Winkler, G., Kiss, S., Keszthelyi, L., Sápi, Z., Ory, I., Salamon, F., Kovács, M., Vargha, P., Szekeres, O., Speer, G., Karádi, I., Sikter, M., Kaszás, E., Dworak, O., Gerö, G., & Cseh, K. (2003). Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *European journal of endocrinology*, 149(2), 129–135. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490129>
317. Wittig, J., Drekolia, M. K., Kyselova, A., Delgado Lagos, F., Bochenek, M. L., Hu, J., Schäfer, K., Fleming, I., & Bibli, S. I. (2023). Endothelial-dependent S-Sulfhydration of tissue factor pathway inhibitor regulates blood coagulation. *Redox biology*, 62, 102694. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102694>
318. World Health Organization (WHO). (2021, June 9). *Obesity and overweight*. Взято 18 січня 2024 з <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
319. World Health Organization (WHO). *Cardiovascular diseases*. Взято 25 січня 2024 з <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>
320. World Obesity Federation Global Obesity Observatory. *Ranking (% obesity by country)*. Взято 19 січня 2024 з <https://data.worldobesity.org/rankings>
321. Wu, D., Hu, Q., & Zhu, D. (2018). An Update on Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Interactions in the Cardiovascular System. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 4579140. <https://doi.org/10.1155/2018/4579140>
322. Wu, D., Sun, Y., Gu, Y., & Zhu, D. (2023). Cystathionine γ -lyase S-sulfhydrates SIRT1 to attenuate myocardial death in isoprenaline-induced heart failure. *Redox report : communications in free radical research*, 28(1), 2174649. <https://doi.org/10.1080/13510002.2023.2174649>
323. Wu, M. H., Tsai, C. H., Huang, Y. L., Fong, Y. C., & Tang, C. H. (2018). Visfatin Promotes IL-6 and TNF- α Production in Human Synovial

Fibroblasts by Repressing miR-199a-5p through ERK, p38 and JNK Signaling Pathways. *International journal of molecular sciences*, 19(1), 190.

<https://doi.org/10.3390/ijms19010190>

324. Wu, R., Mei, X., Wang, J., Sun, W., Xue, T., Lin, C., & Xu, D. (2019). Zn(ii)-Curcumin supplementation alleviates gut dysbiosis and zinc dyshomeostasis during doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Food & function*, 10(9), 5587–5604. <https://doi.org/10.1039/c9fo01034c>

325. Wu, X. T., Ansari, A. R., Pang, X. X., Li, H. Z., Zhang, Z. W., Luo, Y., Arshad, M., & Song, H. (2019). Visfatin Plays a Significant Role in Alleviating Lipopolysaccharide-Induced Apoptosis and Autophagy Through PI3K/AKT Signaling Pathway During Acute Lung Injury in Mice. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 67(4), 249–261. <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00544-7>

326. Xia, H., Li, Z., Sharp, T. E., 3rd, Polhemus, D. J., Carnal, J., Moles, K. H., Tao, Y. X., Elrod, J., Pfeilschifter, J., Beck, K. F., & Lefer, D. J. (2020). Endothelial Cell Cystathionine γ -Lyase Expression Level Modulates Exercise Capacity, Vascular Function, and Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Journal of the American Heart Association*, 9(19), e017544. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017544>

327. Xiao, Q., Ying, J., Xiang, L., & Zhang, C. (2018). The biologic effect of hydrogen sulfide and its function in various diseases. *Medicine*, 97(44), e13065. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013065>

328. Xie, L., Gu, Y., Wen, M., Zhao, S., Wang, W., Ma, Y., Meng, G., Han, Y., Wang, Y., Liu, G., Moore, P. K., Wang, X., Wang, H., Zhang, Z., Yu, Y., Ferro, A., Huang, Z., & Ji, Y. (2016). Hydrogen Sulfide Induces Keap1 S-sulfhydration and Suppresses Diabetes-Accelerated Atherosclerosis via Nrf2 Activation. *Diabetes*, 65(10), 3171–3184. <https://doi.org/10.2337/db16-0020>

329. Xiong, Y., Chang, L. L., Tran, B., Dai, T., Zhong, R., Mao, Y. C., & Zhu, Y. Z. (2020). ZYZ-803, a novel hydrogen sulfide-nitric oxide conjugated donor, promotes angiogenesis via cross-talk between STAT3 and CaMKII. *Acta*

pharmacologica Sinica, 41(2), 218–228. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0255-3>

330. Yanai, H., & Yoshida, H. (2019). Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 20(5), 1190. <https://doi.org/10.3390/ijms20051190>

331. Yang, F., Smith, M. J., Griffiths, A., Morrell, A., Chapple, S. J., Siow, R. C. M., Stewart, T., Maret, W., & Mann, G. E. (2023). Vascular protection afforded by zinc supplementation in human coronary artery smooth muscle cells mediated by NRF2 signaling under hypoxia/reoxygenation. *Redox biology*, 64, 102777. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102777>

332. Yang, G., & Wang, R. (2015). H₂S and Blood Vessels: An Overview. *Handbook of experimental pharmacology*, 230, 85–110. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18144-8_4

333. Yang, G., Ju, Y., Fu, M., Zhang, Y., Pei, Y., Racine, M., Baath, S., Merritt, T. J. S., Wang, R., & Wu, L. (2018). Cystathionine gamma-lyase/hydrogen sulfide system is essential for adipogenesis and fat mass accumulation in mice. *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*, 1863(2), 165–176. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.11.008>

334. Yang, H., Zhou, L., Shi, Q., Zhao, Y., Lin, H., Zhang, M., Zhao, S., Yang, Y., Ling, Z. Q., Guan, K. L., Xiong, Y., & Ye, D. (2015). SIRT3-dependent GOT2 acetylation status affects the malate-aspartate NADH shuttle activity and pancreatic tumor growth. *The EMBO journal*, 34(8), 1110–1125. <https://doi.org/10.15252/emj.201591041>

335. Yang, J., Minkler, P., Grove, D., Wang, R., Willard, B., Dweik, R., & Hine, C. (2019). Non-enzymatic hydrogen sulfide production from cysteine in blood is catalyzed by iron and vitamin B₆. *Communications biology*, 2, 194. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0431-5>

336. Yara, S., Lavoie, J. C., & Levy, E. (2015). Oxidative stress and DNA methylation regulation in the metabolic syndrome. *Epigenomics*, 7(2), 283–300. <https://doi.org/10.2217/epi.14.84>
337. Ye, X., Li, Y., Lv, B., Qiu, B., Zhang, S., Peng, H., Kong, W., Tang, C., Huang, Y., Du, J., & Jin, H. (2022). Endogenous Hydrogen Sulfide Persulfidates Caspase-3 at Cysteine 163 to Inhibit Doxorubicin-Induced Cardiomyocyte Apoptosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 6153772. <https://doi.org/10.1155/2022/6153772>
338. Ying, Z., Xie, X., Chen, M., Yi, K., & Rajagopalan, S. (2015). Alpha-lipoic acid activates eNOS through activation of PI3-kinase/Akt signaling pathway. *Vascular pharmacology*, 64, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2014.11.004>
339. Younus, I., Iqbal, S., Shahid, M., & Hassan, H. (2023). Serum visfatin levels in obese and non-obese individuals; A comparative cross-sectional study. *The Professional Medical Journal*, 30(01), 40-44. <https://doi.org/10.29309/TPMJ/2023.30.01.7169>
340. Yu, H., Gao, X., Ge, Q., Tai, W., Hao, X., Shao, Q., Fang, Z., Chen, M., Song, Y., Gao, W., Liu, G., Du, X., & Li, X. (2023). Tumor necrosis factor- α reduces adiponectin production by decreasing transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in calf adipocytes. *Journal of dairy science*, 106(7), 5182–5195. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22919>
341. Yu, P. L., Wang, C., Li, W., & Zhang, F. X. (2019). Visfatin Level and The Risk of Hypertension and Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 51(4), 220–229. <https://doi.org/10.1055/a-0867-1333>
342. Yu, W., Liao, Y., Huang, Y., Chen, S. Y., Sun, Y., Sun, C., Wu, Y., Tang, C., Du, J., & Jin, H. (2017). Endogenous Hydrogen Sulfide Enhances Carotid Sinus Baroreceptor Sensitivity by Activating the Transient Receptor Potential

Cation Channel Subfamily V Member 1 (TRPV1) Channel. *Journal of the American Heart Association*, 6(5), e004971. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004971>

343. Yuan, S., Pardue, S., Shen, X., Alexander, J. S., Orr, A. W., & Kevil, C. G. (2016). Hydrogen sulfide metabolism regulates endothelial solute barrier function. *Redox biology*, 9, 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.08.004>

344. Zaichko, N. V., Blazhchenko, V. V., Bobetska, O. P., & Filchukov, D.O. (2019). Effects of zinc sulfate, sodium thiosulfate and alpha ketoglutarate on hydrogen sulfide production in the kidney of obese rats. *Матеріали XII Українського біохімічного конгресу, м. Тернопіль, 30 вересня – 4 жовтня 2019* (с. 186). *Медична та клінічна хімія*, 21 (3, додаток). ТДМУ «Укрмедкнига». <http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/ubs-society-newsua/5590-11-10-2019-30-04-2019>

345. Zaichko, N. V., Melnik, A. V., Yoltukhivskyy, M. M., Olhovskiy, A. S., & Palamarchuk, I. V. (2014). Hydrogen sulfide: metabolism, biological and medical role. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 86(5), 5–25. <https://doi.org/10.15407/ubj86.05.005>

346. Zaichko, N. V., Palamarchuk, I. V., Blazhchenko, V. V., Ostrenyuk, R. S., & Bobetska O. P. (2019). Age related changes in hydrogen sulfide metabolism in rats organs: connection with mediators of angiogenesis. *Матеріали XII Українського біохімічного конгресу, м. Тернопіль, 30 вересня – 4 жовтня 2019* (с. 187–188). *Медична та клінічна хімія*, 21 (3, додаток). ТДМУ «Укрмедкнига». <http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/ubs-society-newsua/5590-11-10-2019-30-04-2019>

347. Zhang, J., Xia, L., Zhang, F., Zhu, D., Xin, C., Wang, H., Zhang, F., Guo, X., Lee, Y., Zhang, L., Wang, S., Guo, X., Huang, C., Gao, F., Liu, Y., & Tao, L. (2017). A novel mechanism of diabetic vascular endothelial dysfunction: Hypoadiponectinemia-induced NLRP3 inflammasome activation. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1863(6), 1556–1567. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.02.012>

348. Zhang, M. Y., Dugbartey, G. J., Juriasingani, S., & Sener, A. (2021). Hydrogen Sulfide Metabolite, Sodium Thiosulfate: Clinical Applications and Underlying Molecular Mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6452. <https://doi.org/10.3390/ijms22126452>
349. Zhang, Q. Y., Jin, H. F., Chen, S., Chen, Q. H., Tang, C. S., Du, J. B., & Huang, Y. Q. (2018). Hydrogen sulfide regulating myocardial structure and function by targeting cardiomyocyte autophagy. *Chinese medical journal*, 131(7), 839–844. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.228249>
350. Zhang, Q., Chen, J., Qin, Y., Wang, J., & Zhou, L. (2018). Mutations in voltage-gated L-type calcium channel: implications in cardiac arrhythmia. *Channels (Austin, Tex.)*, 12(1), 201–218. <https://doi.org/10.1080/19336950.2018.1499368>
351. Zhang, S., Wang, M., Li, H., Li, Q., Liu, N., Dong, S., Zhao, Y., Pang, K., Huang, J., Ren, C., Wang, Y., Tian, Z., Lu, F., & Zhang, W. (2023). Exogenous H₂S promotes ubiquitin-mediated degradation of SREBP1 to alleviate diabetic cardiomyopathy via SYVN1 S-sulfhydration. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 14(6), 2719–2732. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13347>
352. Zhang, X., Ha, S., Lau, H. C., & Yu, J. (2023). Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. *Seminars in cancer biology*, 92, 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2023.03.008>
353. Zhang, Y. X., Jing, M. R., Cai, C. B., Zhu, S. G., Zhang, C. J., Wang, Q. M., Zhai, Y. K., Ji, X. Y., & Wu, D. D. (2023). Role of hydrogen sulphide in physiological and pathological angiogenesis. *Cell proliferation*, 56(3), e13374. <https://doi.org/10.1111/cpr.13374>
354. Zhang, Y., Gao, J., Sun, W., Wen, X., Xi, Y., Wang, Y., Wei, C., Xu, C., & Li, H. (2019). H₂S restores the cardioprotective effects of ischemic post-conditioning by upregulating HB-EGF/EGFR signaling. *Aging*, 11(6), 1745–1758. <https://doi.org/10.18632/aging.101866>
355. Zhang, Y., Huo, Y., He, W., Liu, S., Li, H., & Li, L. (2019). Visfatin is regulated by interleukin-6 and affected by the PPAR- γ pathway in BeWo

- cells. *Molecular medicine reports*, 19(1), 400–406.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9671>
356. Zhang, Z., Xiao, K., Wang, S., Ansari, A. R., Niu, X., Yang, W., Lu, M., Yang, Z., Rehman, Z. U., Zou, W., Bei, W., & Song, H. (2022). Visfatin is a multifaceted molecule that exerts regulation effects on inflammation and apoptosis in RAW264.7 cells and mice immune organs. *Frontiers in immunology*, 13, 1018973. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1018973>
357. Zhao, K., Ju, Y., Li, S., Altaany, Z., Wang, R., & Yang, G. (2014). S-sulfhydration of MEK1 leads to PARP-1 activation and DNA damage repair. *EMBO reports*, 15(7), 792–800. <https://doi.org/10.1002/embr.201338213>
358. Zhao, S., Deslarzes-Dubuis, C., Urfer, S., Lambelet, M., Déglise, S., & Allagnat, F. (2023). Cystathionine Gamma Lyase is regulated by flow and controls smooth muscle migration in human saphenous vein. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(9), 1731. <https://doi.org/10.3390/antiox12091731>
359. Zhao, S., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2021). Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders. *Circulation research*, 128(1), 136–149. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.314458>
360. Zheng, L. Y., Xu, X., Wan, R. H., Xia, S., Lu, J., & Huang, Q. (2019). Association between serum visfatin levels and atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*, 11, 60. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0455-5>
361. Zhu, L., Yang, B., Ma, D., Wang, L., & Duan, W. (2020). Hydrogen Sulfide, Adipose Tissue and Diabetes Mellitus. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 13, 1873–1886. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S249605>
362. Zhu, Y. Z., Wang, Z. J., Ho, P., Loke, Y. Y., Zhu, Y. C., Huang, S. H., Tan, C. S., Whiteman, M., Lu, J., & Moore, P. K. (2007). Hydrogen sulfide and its possible roles in myocardial ischemia in experimental rats. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 102(1), 261–268. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00096.2006>

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Bobetska O. P., & Zaichko N. V. (2023). The effect of lipoic acid, zinc sulfate and sodium thiosulfate on H₂S metabolism in cardiovascular system of rats in experimental obesity. Bulletin of problems in biology and medicine, 4(171), 134–145. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-134-145> (Заїчко Н.В. – критичний огляд та остаточне затвердження статті)
2. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну H₂S на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння. Медична та клінічна хімія, 4(98), 5-13. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14362> (Заїчко Н.В. – ідея роботи, допомога в статистичній обробці матеріалу та написанні висновків)
3. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на експресію гена CSE, рівні прозапальних та профїброгенних медіаторів, морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія, 4(98), 13–20. <https://doi.org/10.25040/ecpb2023.04> (Заїчко Н.В. – консультативна допомога, критичний огляд та остаточне затвердження статті)

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Заїчко, Н. В. & Бобецька, О. П. (2024). Сучасні уявлення про вісфатин як метаболічний чинник кардіоваскулярної дисфункції (огляд літератури). Вісник Вінницького національного медичного університету, 1(28), 151-155. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-26](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-26)
5. Заїчко, Н. В., Блажченко, В. В., Бобецька, О. П., Штатько, О. І., & Остренюк, Р. С. (2020). Спосіб корекції обміну гідрогену сульфїду за аліментарного ожиріння в експерименті (Патент України № 143133).

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України
<https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=269726>

6. Заїчко, Н. В., Блажченко, В. В., Бобецька, О. П., & Штатко, О. І. (2020). Спосіб корекції обміну гідрогену сульфїду за алїментарного ожирїння в експериментї (Патент України № 143134). Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.
<https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=269727>

7. Бобецька, О.П., Остренюк, Р.С., Заїчко, Н.В., Самборська, І.А. & Блажченко, В.В. (2023). Методика моделювання кардіоміопатїї за експериментального ожирїння (Свідцтво про реєстрацію авторського права на твір №122462 від 28 грудня 2023 р.). Міністерство економіки України. Національний орган інтелектуальної власності. Державна організація «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій»

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Бобецька, О.П., & Заїчко, Н. В. (2019). Вплив довготривалої висококалорійної дієти на рівень вісфатину в сироватці крові щурів. У В. М. Мороз, О. В. Власенко, & Н. І. Волощук (Ред.), Перший крок в науку – 2019: матеріали XVI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Вінниця, 18-19 квітня, 2019 (с. 427-428). ВНМУ.
<https://dspace.vnmu.edu.ua/handle/123456789/4436>

9. Zaichko, N. V., Blazhchenko, V. V., Bobetska, O. P., & Filchukov, D.O. (2019). Effects of zinc sulfate, sodium thiosulfate and alpha ketoglutarate on hydrogen sulfide production in the kidney of obese rats. Матеріали XII Українського біохімічного конгресу, м. Тернопіль, 30 вересня – 4 жовтня 2019 (с. 186). Медична та клінічна хімія, 21 (3, додаток). ТДМУ «Укрмедкнига».
<http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/ubs-society-newsua/5590-11-10-2019-30-04-2019>

10. Zaichko, N. V., Palamarchuk, I. V., Blazhchenko, V. V., Ostrenyuk, R. S., & Bobetska O. P. (2019). Age related changes in hydrogen sulfide metabolism in rats organs: connection with mediators of angiogenesis. Матеріали XII Українського

біохімічного конгресу, м. Тернопіль, 30 вересня – 4 жовтня 2019 (с. 187–188).
 Медична та клінічна хімія, 21 (3, додаток). ТДМУ «Укрмедкнига».
<http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/ubs-society-newsua/5590-11-10-2019-30-04-2019>

11. Bobetska, O. P., Zaichko, N.V., & Shtatko, O.I. (2019). The influence of hydrogen sulfide metabolism modulators on visfatin production in rats with experimental obesity. Матеріали XII Українського біохімічного конгресу, м. Тернопіль, 30 вересня - 4 жовтня 2019 (с. 186-187). Медична та клінічна хімія, 21 (3, додаток). ТДМУ «Укрмедкнига».
<http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/ubs-society-newsua/5590-11-10-2019-30-04-2019>

12. Блажченко, В. В., Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2019). Вплив тіосульфату натрію на рівень гідроген сульфїду та показники тіол-дисульфїдного обміну в нирках та міокарді щурів за експериментального ожиріння. У М. М. Рожко, & Л. М. Шафран (Гол.), Бабенківські читання: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 жовтня, 2019 (с. 26) ІФНМУ.
https://www.ifnmu.edu.ua/images/diyalnist_universitetu/konferencii/2019/%D0%91%D0%B0%D0%B1%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D1%96%D0%B2%D1%81%D1%8C%D0%BA%D1%96%20%D1%87%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8F%202019.pdf

13. Заїчко, Н. В., Бобецька, О. П., & Блажченко, В. В. (2019). Вплив ліпоєвої кислоти на продукцію гідроген сульфїду в міокарді та нирках щурів з експериментальним ожирінням. В. М. Мороз & О. О. Яковлева (Ред.), Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини: матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції за участі міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології, м. Вінниця 7-8 листопада, 2019 (с. 77-78). Нілан-ЛТД

14. Заїчко, Н. В., Блажченко, В. В. & Бобецька, О. П. (2020). Вплив таурину на на продукцію гідроген сульфїду в міокарді та нирках щурів з

експериментальним ожирінням. У А. А. Котвіцька, В. А. Капустник, Г. Б. Кравченко, О. А. Наконечна, & Т. О. Брюханова (Ред.), Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 2 жовтня 2020 (с. 11). НФаУ.

<https://biochem.nuph.edu.ua/naukovo-praktichna-konferencija-z-mizhn/>

15. Блажченко, В. В., Бобецька, О.П., & Заїчко, Н. В. (2020). Вплив таурину на рівень гідроген сульфїду та маркери оксидативного стресу в міокарді та нирках щурів з експериментальним ожирінням. У В. М. Мороз, О. В. Власенко, & Н. І. Волощук (Ред.), Перший крок в науку – 2020: матеріали XVII міжнародної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Вінниця, 8-10 квітня 2020, (с.482-483). ВНМУ.

<https://dspace.vnmu.edu.ua/handle/123456789/5537>

16. Заїчко, Н. В., Бобецька, О. П., Остреньок, Р. С. & Блажченко, В. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на продукцію медіаторів ліпогенезу в серцево-судинній системі щурів за дієт-індукованого ожиріння. Львівські хімічні читання-2023: збірник наукових праць XIX наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства ім. Шевченка, м. Львів, 29-30 травня 2023 (с.19). ЛНУ.

17. Бобецька, О. П., Заїчко, Н. В. & Блажченко, В. В. (2023). Вплив цинк сульфату, тіосульфату натрію та таурину на експресію цистатіонін-гама-ліази в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння. У М. М. Рожко, & Л. М. Шафран (Гол.), Бабенківські читання: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 26-27 жовтня, 2023 (с. 18) ІФНМУ.

<https://www.ifnmu.edu.ua/images/icagenda/files/Babenko.pdf>

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XVI міжнародна конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019» (Вінниця, 18-19 квітня, 2019, форма участі – усна доповідь, публікація тез, диплом I ступеня).

2. XII Український біохімічний конгрес (Тернопіль, 30 вересня – 4 жовтня, 2019, форма участі – постерна доповідь, публікація тез).

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Бабенківські читання» (Івано-Франківськ, 24-25 жовтня, 2019, форма участі – публікація тез).

4. X Всеукраїнська науково-практична конференція за участі міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позиції доказової медицини» (Вінниця, 7-8 листопада, 2019, форма участі – усна доповідь, публікація тез).

5. XVII міжнародна конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2020» (Вінниця, 8-10 квітня, 2020, форма участі – публікація тез).

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії» (Харків, 2 жовтня, 2020, форма участі – публікація тез).

7. XIX наукова конференція, присвячена 150-річчю Наукового товариства ім. Шевченка (м. Львів, 29-30 травня 2023, форма участі – публікація тез).

8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Бабенківські читання» (Івано-Франківськ, 26-27 жовтня, 2023, форма участі – публікація тез, постерна доповідь).

9. Ювілейний міжнародний медичний форум «Медицина України та світу: основи, реалії та стратегічні перспективи» (м. Львів, 13-15 грудня 2023, форма участі – усна доповідь).

ДОДАТОК Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова



д.мед.н., проф. ЗВО Олег ВЛАСЕНКО

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра біохімії ім. професора О.О. Пентюка Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Бобецька Олена Пилипівна

3. Джерела інформації:

1. Bobetska O. P., Zaichko N. V. (2023). The effect of lipoic acid, zinc sulfate and sodium thiosulfate on H₂S metabolism in cardiovascular system of rats in experimental obesity. *Bulletin of problems in biology and medicine*, 4(171), 134–145. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-134-145>
2. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2024). Вплив модуляторів обміну H₂S на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння. *Медична та клінічна хімія*, 4 (2023), 5–13. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14362>
3. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на експресію гена *CSE*, рівні прозапальних та профібrogenних медіаторів, морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*, 2023, 98(4), 13–20. <https://doi.org/10.25040/ecpb2023.04.013>

4. Де і коли впроваджено: кафедра біохімії ім. професора О.О. Пентюка, 2023-2024 н.р.

5. Результати впровадження: у науково-навчальний процес

Використання результатів наукових досліджень Бобецької О.П. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про роль кофакторів мітохондріальних сульфуртрансфераз (ліпоевої кислоти, іонів цинку та тіосульфату) в обміні гідроген сульфїду в серцево-судинній системі та метаболічній кардіопротекції за умов експериментального ожиріння.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

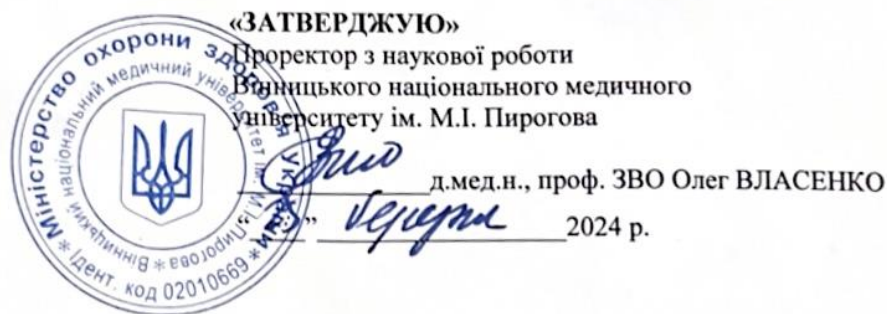
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри біохімії ім. професора О.О. Пентюка, протокол № 12 від 28.02. 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри біохімії
ім. професора О.О. Пентюка,
д.мед.н., проф. ЗВО

Наталія ЗАІЧКО

ДОДАТОК Б (продовження)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра біохімії ім. професора О.О. Пентюка Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Бобецька Олена Пилипівна

3. Джерела інформації:

1. Bobetska O. P., Zaichko N. V. (2023). The effect of lipoic acid, zinc sulfate and sodium thiosulfate on H₂S metabolism in cardiovascular system of rats in experimental obesity. Bulletin of problems in biology and medicine, 4(171), 134–145. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-134-145>
2. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2024). Вплив модуляторів обміну H₂S на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння. Медична та клінічна хімія, 4 (2023), 5–13. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14362>
3. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на експресію гена CSE, рівні прозапальних та профіброгенних медіаторів, морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія, 2023, 98(4), 13–20. <https://doi.org/10.25040/ecpb2023.04.013>

4. Де і коли впроваджено: кафедра фармакології, 2023-2024 н.р.

5. Результати впровадження: у науково-навчальний процес

Використання результатів наукових досліджень Бобецької О.П. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про роль донора гідроген сульфїду NaHS та препаратів ліпоєвої кислоти, цинку сульфату, натрій тіосульфату в метаболічній кардіопротекції за умов експериментального ожиріння.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

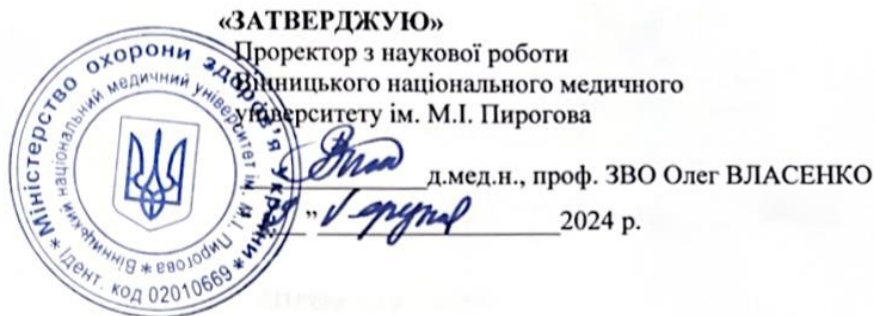
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології, протокол № 8 від 05.03. 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармакології,
д.мед.н., проф. ЗВО

Наталія ВОЛОЩУК

ДОДАТОК Б (продовження)

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра біохімії ім. професора О.О. Пентюка Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Бобецька Олена Пилипівна

3. Джерела інформації:

1. Bobetska O. P., Zaichko N. V. (2023). The effect of lipoic acid, zinc sulfate and sodium thiosulfate on H₂S metabolism in cardiovascular system of rats in experimental obesity. Bulletin of problems in biology and medicine, 4(171), 134–145. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-134-145>
2. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2024). Вплив модуляторів обміну H₂S на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння. Медична та клінічна хімія, 4 (2023), 5–13. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14362>
3. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на експресію гена CSE, рівні прозапальних та профїброгенних медіаторів, морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія, 2023, 98(4), 13–20. <https://doi.org/10.25040/ecpb2023.04.013>

4. Де і коли впроваджено: кафедра патологічної фізіології, 2023-2024 н.р.

5. Результати впровадження: у науково-дослідному та початковому процесі в лекційному курсі та при проведенні практичних занять за темами: «Патофізіологія серцево-судинної системи», «Типові порушення обміну речовин». Використання результатів наукових досліджень Бобецької О.П. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в механізмах ушкодження серця і судин та у цитопротекції за експериментального ожиріння.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол № 8 від 15 вересня 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної
фізіології, к.мед.н., доцент ЗВО

Вікторія ПИЛИПОНОВА

ДОДАТОК Б (продовження)



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького

доц. Солонинко І. І.

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: роль модуляторів обміну гідроген сульфід у механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра біохімії ім. професора О.О. Пентюка Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Бобецька Олена Пилипівна

3. Джерела інформації:

1. Bobetska O. P., Zaichko N. V. (2023). The effect of lipoic acid, zinc sulfate and sodium thiosulfate on H₂S metabolism in cardiovascular system of rats in experimental obesity. *Bulletin of problems in biology and medicine*, 4(171), 134–145. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-134-145>
2. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2024). Вплив модуляторів обміну H₂S на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння. *Медична та клінічна хімія*, 4 (2023), 5–13. <https://doi.org/10.11603/mch.2410-681X.2023.i4.14362>
3. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфід на експресію гена CSE, рівні прозапальних та профіброгенних медіаторів, морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*, 2023, 98(4), 13–20. <https://doi.org/10.25040/ecpb2023.04.013>

4. Де і коли впроваджено: кафедра біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 2023-2024 н.р.

5. Результати впровадження: у науково-навчальний процес

Використання результатів наукових досліджень Бобецької О.П. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про роль кофакторів мітохондріальних сульфуртрансфераз (ліпоевої кислоти, йонів цинку, тіосульфату) в обміні гідроген сульфід у серцево-судинній системі та метаболічній кардіопротекції за умов експериментального ожиріння.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.


Обговорено та затверджено на засіданні кафедри біологічної хімії, протокол №10 від 27 лютого 2024 р.

Відповідальний за впровадження: проф. Фоменко І. С.

Завідувач кафедри біологічної хімії
ЛНМУ імені Данила Галицького
д.б.н., проф.

Леся КОБИЛІНСЬКА

ДОДАТОК Б (продовження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ННЦ «Інститут біології та медицини»
 Київського національного університету
 імені Тараса Шевченка
 д.б.в. проф. Людмила ОСТАПЧЕНКО

 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в механїзмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра біохїмії ім. професора О.О. Пентюка Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Бобецька Олена Пилипівна

3. Джерела інформації:

1. Bobetska O. P., Zaichko N. V. (2023). The effect of lipoic acid, zinc sulfate and sodium thiosulfate on H₂S metabolism in cardiovascular system of rats in experimental obesity. Bulletin of problems in biology and medicine, 4(171), 134–145. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-134-145>
2. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2024). Вплив модуляторів обміну H₂S на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння. Медична та клінічна хїмія, 4 (2023), 5–13. <https://doi.org/10.11603/mch.2410-681X.2023.i4.14362>
3. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на експресію гена CSE, рівні прозапальних та профїброгенних медіаторів, морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохїмія, 2023, 98(4), 13–20. <https://doi.org/10.25040/ecpb2023.04.013>

4. Де і коли впроваджено: кафедра біохїмії ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, 2023–2024 н.р.

5. Результати впровадження: у науково-навчальний процес

Використання результатів наукових досліджень Бобецької О.П. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про роль кофакторів мітохондріальних сульфуртрансфераз (ліпоевої кислоти, іонів цинку та тіосульфату) в обміні гідроген сульфїду в серцево-судинній системі та метаболічній кардіопротекції за умов експериментального ожиріння.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри біохїмії, протокол №9 від 19 лютого 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри біохїмії,
 д.б.н., проф.



Олексій САВЧУК

ДОДАТОК Б (продовження)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): роль модуляторів обміну гідроген сульфід у механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння.
2. Ким і коли запропоновано: кафедра біохімії ім. професора О.О. Пентюка Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Бобецька Олена Пилипівна
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари, тощо):
 1. Bobetska O. P., Zaichko N. V. (2023). The effect of lipoic acid, zinc sulfate and sodium thiosulfate on H₂S metabolism in cardiovascular system of rats in experimental obesity. *Bulletin of problems in biology and medicine*, 4(171), 134–145. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-134-145>
 2. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2024). Вплив модуляторів обміну H₂S на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння. *Медицина та клінічна хімія*, 4 (2023), 5–13. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14362>
4. Де і коли впроваджено: кафедра біологічної хімії Харківського національного медичного університету, 2023-2024 н.р.
5. Результати застосування методу за період з 2023 по 2024 р.р.: впроваджено у науково-навчальний процес, що дозволяє здобувачам вищої освіти отримати ширші теоретичні знання щодо впливу кофакторів мітохондріальних сульфуртрансфераз на стан системи гідроген сульфід та сформувані дослідні навички вивчення механізмів ушкодження серцевої-судинної системи за експериментального ожиріння.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Використання результатів наукових досліджень Бобецької О.П. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про роль кофакторів мітохондріальних сульфуртрансфераз (ліпосвої кислоти, іонів цинку та тіосульфату) в обміні гідроген сульфід у серцево-судинній системі та метаболічній кардіопротекції за умов експериментального ожиріння.
7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний (і) за впровадження: _____

21.11.2024
(дата)

Завідувач кафедри біологічної хімії,
д.мед.н., проф.

Оксана НАКОНЕЧНА

ДОДАТОК Б (продовження)



1. Назва пропозиції для впровадження: роль модуляторів обміну гідроген сульфїду в механізмах ушкодження серцево-судинної системи та кардіопротекції за експериментального ожиріння.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра біохімії ім. професора О.О. Пентюка Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Бобецька Олена Пилипівна

3. Джерела інформації:

1. Bobetska O. P., Zaichko N. V. (2023). The effect of lipoic acid, zinc sulfate and sodium thiosulfate on H₂S metabolism in cardiovascular system of rats in experimental obesity. *Bulletin of problems in biology and medicine*, 4(171), 134–145. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-134-145>
2. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2024). Вплив модуляторів обміну H₂S на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння. *Медицина та клінічна хімія*, 4 (2023), 5–13. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14362>
3. Бобецька, О. П., & Заїчко, Н. В. (2023). Вплив модуляторів обміну гідроген сульфїду на експресію гена CSE, рівні прозапальних та профіброгенних медіаторів, морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*, 2023, 98(4), 13–20. <https://doi.org/10.25040/ecpb2023.04.013>

4. Де і коли впроваджено: кафедра біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету, 2023-2024 н.р.

5. Результати впровадження: у науково-навчальний процес

Використання результатів наукових досліджень Бобецької О.П. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про роль кофакторів мітохондріальних сульфуртрансфераз (ліпоєвої кислоти, іонів цинку та тіосульфату) в обміні гідроген сульфїду в серцево-судинній системі та метаболічній кардіопротекції за умов експериментального ожиріння.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри біологічної та біоорганічної хімії, протокол № 9 від 16.01. 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри біологічної та біоорганічної хімії, д. мед. н., проф.

Каріне НЕПОРАДА