



«ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ»  
 «EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY»  
 Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

Експериментальна медицина / Experimental medicine  
 ЕСРВ 2023, 4(98): 13–20.

УДК: 612.18:546.221.1:616-056.527:59.08

## Вплив модуляторів обміну гідроген сульфідом на експресію гена *CSE*, рівні прозапальних та профіброгенних медіаторів, морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння

О. П. БОБЕЦЬКА, Н. В. ЗАІЧКО

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

E-mail: olenabobetska@gmail.com

**Резюме.** Гідроген сульфід ( $H_2S$ ) є поліфункціональним медіатором, порушення обміну якого інтегровані в патогенез кардіоваскулярної патології. Підходи до корекції обміну  $H_2S$  в серцево-судинній системі за ожиріння не визначені.

**Мета:** з'ясувати вплив модуляторів обміну  $H_2S$  на експресію гена *CSE*, рівні прозапальних та профіброгенних медіаторів, морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння (ЕО).

**Методи.** Досліди проведено на 70 білих нелінійних щурах-самцях з дотриманням біоетичних норм (Страсбург, 1986). ЕО викликали застосуванням висококалорійної дієти упродовж 10 тижнів. Модулятори обміну  $H_2S$  вводили з 8-го по 10-й тиждень. У міокарді та аорті визначали рівень експресії гена *CSE*, оцінювали рівні вісфатину, ФНПа, ендотеліну-1 та морфологічні зміни.

**Результати.** За ЕО в міокарді та аорті знижується експресія гена *CSE*, підвищуються рівні вісфатину та ФНПа, зростає сироватковий рівень ендотеліну-1, виявляються морфологічні ознаки кардіоміопатії. Донор  $H_2S$  ( $NaHS$ ) та кофактори ( $\alpha$ -ліпоєва кислота, цинк сульфат) підвищують експресію гена *CSE*, коригують біохімічні зміни, зменшують ознаки кардіоміопатії, тоді як пропаргілгліцин (інгібітор цистатіонін- $\gamma$ -ліази) викликає протилежні ефекти.

**Висновки.** Система  $H_2S$  залучена до регуляції рівня медіаторів запалення та фіброгенезу в серцево-судинній системі за ожиріння. Кофактори обміну  $H_2S$  ефективно коригують кардіометаболічні порушення за цих умов.

**Ключові слова:** гідроген сульфід, ожиріння, медіатори запалення та фіброгенезу, серцево-судинна система, кардіопротекція, щурі.

## The effect of hydrogen sulfide metabolism modulators on *CSE* gene expression, levels of proinflammatory and profibrotic mediators, morphological changes in cardiovascular system of rats in experimental obesity

O. P. BOBETSKA, N. V. ZAICHKO

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

E-mail: olenabobetska@gmail.com

**Abstract.** Hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) is considered to be a multifunctional mediator. Disorders of  $H_2S$  synthesis are related to the pathogenesis of cardiovascular pathology. Approaches to  $H_2S$  metabolism correction in cardiovascular system in obesity are not defined.

**The aim of study:** to estimate the effect of  $H_2S$  metabolism modulators on *CSE* gene expression, levels of proinflammatory and profibrotic mediators, morphological changes in cardiovascular system of rats in experimental obesity (EO).

**Methods.** The experiments were carried out on 70 white non-linear male rats. The care and use of laboratory animals were approved by the general principles of bioethics (Strasbourg, 1986). EO was induced by a high-calorie diet application during 10 weeks. The 8-10-th weeks of the experiment was the period when  $H_2S$  metabolism modulators were administered. The expression of *CSE* gene, levels of visfatin, TNF $\alpha$ , endothelin-1 and morphological changes were estimated in cardiovascular system.

**Results.** EO results in *CSE* gene oppression in myocardium and aorta, therewith elevation of visfatin and TNF $\alpha$  levels in myocardium occurs, serum level of endothelin-1 increases, morphological features of cardiomyopathy reveal furthermore.  $H_2S$  donor (NaHS) and cofactors ( $\alpha$ -lipoic acid, zinc sulfate) upregulate *CSE* gene expression, perform an adjusting effect on biochemical disturbances, reduce signs of cardiomyopathy, while propargylglycine (cystathionine- $\gamma$ -lyase inhibitor) induces the opposite effects.

**Conclusions.**  $H_2S$  is involved in regulation of inflammatory and fibrogenic mediators in cardiovascular system in obesity. Cofactors of  $H_2S$  metabolism effectively correct cardiometabolic disorders in this condition.

**Key words:** hydrogen sulfide, obesity, mediators of inflammation and fibrogenesis, cardiovascular system, cardioprotection, rats.

Гідроген сульфід ( $H_2S$ ) є поліфункціональним медіатором, що регулює чисельні біохімічні та фізіологічні процеси в серцево-судинній системі [1]. 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 оксиду азоту, протеїнкіназ, медіаторів запалення, фіброзу та апоптозу [1, 2]. Пригнічення синтезу ендогенного  $H_2S$  інтегровано в патогенез ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії, ішемії міокарда, серцевої недостатності [3–5]. Підходи до корекції обміну  $H_2S$  за умов кардіометаболічної коморбідності остаточно не визначені. Зокрема, ожиріння є визнаним чинником серцево-судинних захворювань [6], хоча жирова тканина експресує  $H_2S$ -синтезуючий ензим – цистатіонін- $\gamma$ -ліазу (CSE) [7]. Відомий донор  $H_2S$  – натрій гідросульфід (NaHS) має доведені кардіопротекторні властивості [8], проте здатний стимулювати проліферацію адипоцитів *in vitro* [9]. Отже, пошук коректорів рівня  $H_2S$  у серцево-судинній системі за ожиріння є актуальним. Потенційно такий ефект можуть забезпечити модулятори різних шляхів

обміну  $H_2S$ , зокрема кофактори та косубстрати мітохондріальних сульфур-трансфераз –  $\alpha$ -ліпоєва кислота, іони цинку та тіосульфату.

**Мета:** з'ясувати вплив модуляторів обміну  $H_2S$  на експресію гена *CSE*, рівні прозапальних та профіброгенних медіаторів, морфологічні зміни в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння (ЕО).

**Матеріали і методи дослідження.** Досліди проведені на 70 білих статевозрілих лабораторних щурах-самцях із початковою масою 150–180 г. Дослідження виконано з дотриманням біоетичних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001–2019), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006, ст. 26). Тварини перебували в стандартних умовах віварію: з 12-годинним світловим режимом день / ніч, за температури  $22 \pm 2^\circ C$  та відносної вологості повітря  $55 \pm 5\%$ , з вільним доступом до води та їжі. Тварини були розподілені на групи (по 10 особин) за принципом мінімізації відмінностей за масо-ростовими параметрами.

Експериментальне ожиріння (ЕО) викликали застосуванням висококалорійної дієти (4,33 ккал/г; 15,7 % білків, 39,5 % жирів, 44,8 % вуглеводів за калоражем) упродовж 10 тижнів, як описано [10]; контрольна група отримувала стандартний раціон для лабораторних гризунів (2,71 ккал/г; 22,1 % білків, 10,8 % жирів, 67,1 % вуглеводів). Стан ЕО констатували за досягненням індексу Лі (відношення кореня кубічного маси тіла (г) до назально-анальної довжини тіла (см)) вище за 0,310 на 8-му тижні досліду. З 8-го по 10-й тиждень застосовували: 1) «еталонні» модулятори рівня  $H_2S$  – інгібітор цистатіонін- $\gamma$ -ліази (*CSE*) – пропаргілгліцин (ППГ, 50 мг/кг) та донор  $H_2S$  –  $NaHS$  (3 мг/кг) вводили 1 раз на добу інтраперитонеально; 2) потенційні модулятори обміну  $H_2S$  –  $\alpha$ -ліпоєву кислоту ( $\alpha$ -ЛК, 100 мг/кг), цинк сульфат ( $ZnSO_4$ , 124 мг/кг), натрій тіосульфат ( $Na_2S_2O_3$ , 300 мг/кг) вводили 1 раз на добу інтрагастрально. Дози та шляхи введення речовин запозичені з літератури [10, 11]. Контрольні тварини отримували еквіоб'ємні кількості розчинників. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом (100 мг/кг інтраперитонеально). У роботі використані D,L-пропаргілгліцин (Sigma, США);  $NaHS \cdot H_2O$  (Sigma, США);  $\alpha$ -ліпоєва кислота (Берлін-Хемі, Німеччина); цинк сульфат (Тева, Польща); натрій тіосульфат (Фармстандарт-Біолік, Україна).

Після евтаназії у тварин вилучали серце та грудну аорту, промивали охолодженням розчином 1,15 % KCl, 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  $4^\circ C$ , аліквоти центрифугату відбирали в мікропробірки Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при  $-20^\circ C$ . Для ПЛР-досліджень шматочки органів поміщали у стерильні контейнери і до проведення досліджень зберігали при  $-70^\circ C$ .

Рівень експресії гена цистатіонін- $\gamma$ -ліази (*CSE*) визначали методом полімеразно-ланцюгової реакції [12] в режимі реального часу (PCR Real Time) на ампліфікаторі CFX 96 Bio Rad (США). Застосовували специфічні праймери гена *CSE* (5'-GCTGAGAGCCTGGGAGGATA-3'; 5'-TCACTGATCCCGAGGGTAGCT-3'), та праймери референтного гена  $\beta$ -актину (5'-ACCCGCGAGTACAACCTTCTT-3'; 5'-TATCGTCAATCCATGGCGAACT-3'). Аналіз даних проводили відносним  $C_t$ -методом з розрахунком за формулою  $2^{-\Delta C_t}$ .

Рівні прозапальних та профіброгенних медіаторів – вісфатину, фактора некрозу пухлин альфа (ФНПа) в міокарді та ендотеліну-1 у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за наборами Rat Visfatin Enzyme Immunoassay Kit (RayBiotech, США), Endothelin (1–21) (Biomedica, Австрія), Rat TNF-alpha ELISA Kit (RayBiotech, США) відповідно до інструкції виробника.

Для мікроскопічних досліджень відбирали фрагменти міокарда, фіксували 10 % розчином нейтрального формаліну, проводили через батарею спиртів зростаючої концентрації, заливали в парафінові блоки, готували напівтонкі зрізи (5–7 мкм), забарвлювали гематоксиліном та еозином. Препарати вивчали методом світлової мікроскопії з використанням світлового мікроскопа Olympus BX-41(Olympus Europe GmbH, Японія).

Статистичну обробку результатів проводили в пакеті MS Excel та IBM Statistics SPSS 26 for Windows. Розраховували середнє значення (M), похибку середнього (m). Достовірність відмінностей оцінювали за U критерієм Манна-Уїтні, зв'язок показників – за коефіцієнтом кореляції Спірмана ( $r_s$ ). Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Результати наведено як  $M \pm m$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Застосування висококалорійної дієти упродовж 10 тижнів спричинило зниження експресії гена *CSE* в серцево-судинній системі щурів: у групі 2 (ЕО) відносний рівень мРНК *CSE* /  $\beta$ -актин у міокарді та аорті був статистично значуще нижчим (на 53,2 та 47,5 %,  $p < 0,001$ ), ніж у групі контролю (рис. 1). ППГ потенціював депримуєчий вплив висококалорійної дієти на експресію гена *CSE*, тоді як NaHS справляв протилежний ефект. Так, рівень мРНК *CSE* /  $\beta$ -актин у 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 у групі 2.  $\alpha$ -ЛК (група 5) та  $ZnSO_4$  (група 6) викликали підвищення рівня мРНК *CSE* /  $\beta$ -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.

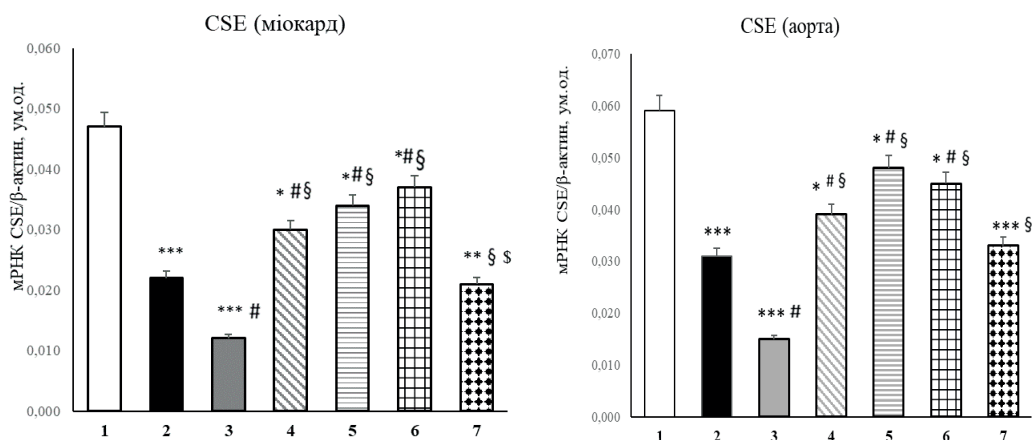


Рис. 1. Порівняльна оцінка впливу модуляторів обміну  $H_2S$  на експресію гену *CSE* в міокарді та аорті щурів з експериментальним ожирінням ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

**Примітки:** 1) групи: 1 – контроль; 2 – ЕО; 3 – ЕО + ППГ; 4 – ЕО + NaHS; 5 – ЕО +  $\alpha$ -ЛК; 6 – ЕО +  $ZnSO_4$ ; 7 – ЕО +  $Na_2S_2O_3$ ; 2) статистично значущі відмінності: \* –  $p < 0,05$  стосовно 1-ї групи (\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ); # –  $p < 0,05$  стосовно 2-ї групи; § –  $p < 0,05$  стосовно 3-ї групи; § –  $p < 0,05$  стосовно 4-ї групи.

За ЕО зростала продукція медіаторів запалення та фіброгенезу в міокарді, виникали біохімічні ознаки ендотеліальної дисфункції (табл. 1). У групі ЕО міокардіальні рівні вісфатину, ФНПа та сироватковий рівень ендотеліну-1 були вищими на 104; 177 та 107 %, ніж у контролі ( $p < 0,001$ ). ППГ поглиблював виявлені зміни, а NaHS справляв протилежний ефект: у групі 3 (ЕО + ППГ) рівні вісфатину, ФНПа та ендотеліну-1 були вищими (на 72; 28,9 та 101 %,  $p < 0,05$ ), а в групі 4 (ЕО + NaHS) – навпаки, нижчими (на 17,9; 31,2 та 38,1 %,  $p < 0,05$ ), ніж у групі 2. Введення  $\alpha$ -ЛК,  $ZnSO_4$  та  $Na_2S_2O_3$  також 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 %,  $p < 0,05$ ) порівняно з групою 2.

Таблиця 1

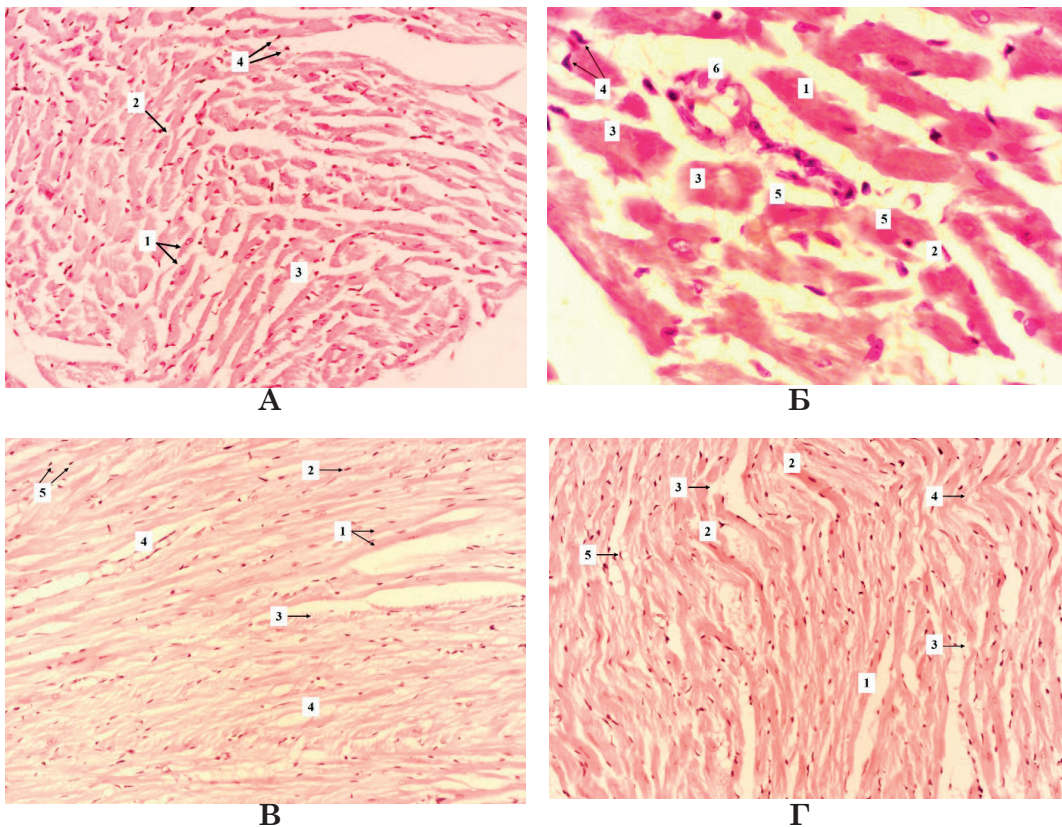
**Вплив модуляторів обміну  $H_2S$  на рівні вісфатину, ФНПа та ендотеліну-1 у щурів з експериментальним ожирінням ( $M \pm m$ )**

Групи щурів (n = 10)		Вісфатин, пг/мг протеїну (міокард)	ФНПа, пг/мг протеїну (міокард)	Ендотелін-1, фмоль/мл (сироватка)
1	Контроль	82,1 ± 3,26	117,6 ± 7,14	0,57 ± 0,05
2	ЕО	167,9 ± 7,58***	326,7 ± 13,8***	1,18 ± 0,11***
3	ЕО + ППГ	288,8 ± 16,7***#	421,2 ± 34,6***#	2,37 ± 0,23***#
4	ЕО + NaHS	137,8 ± 7,14***§	224,7 ± 17,9***§	0,73 ± 0,05**§
5	ЕО + α-ЛК	105,4 ± 5,76**§§	171,3 ± 13,2**§§	0,67 ± 0,04#§
6	ЕО + ZnSO <sub>4</sub>	113,7 ± 6,70**§§	169,5 ± 11,2**§§	0,74 ± 0,13,2**§
7	ЕО + Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	142,9 ± 8,49***§	254,7 ± 18,3***§	0,89 ± 0,06**§§

**Примітки:** 1) \* –  $p < 0,05$  стосовно 1-ї групи (\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ); 2) # –  $p < 0,05$  стосовно 2-ї групи; 3) § –  $p < 0,05$  стосовно 3-ї групи; 4) § –  $p < 0,05$  стосовно 4-ї групи.

Кореляційний аналіз виявив наявність оберненого зв'язку між рівнем мРНК *CSE* /  $\beta$ -актин у міокарді та рівнем вісфатину та ФНП-альфа ( $r = -0,69$ ;  $0,67$ ,  $p < 0,01$ ), а також між рівнем мРНК *CSE* /  $\beta$ -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 і фіброгенезу в серці та судинах за ЕО.

Мікроскопічне дослідження міокарда щурів підтвердило негативний ефект ППГ і кардіопротективний ефект NaHS та інших коректорів за ЕО (рис. 2).



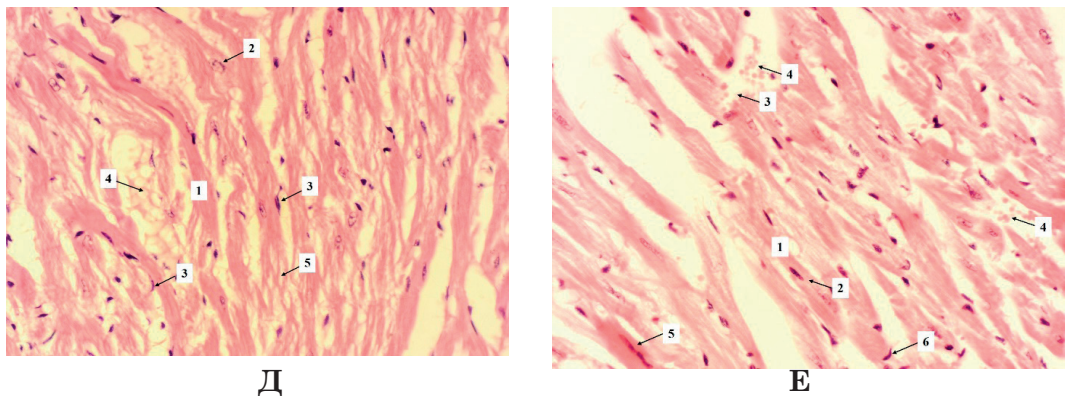


Рис. 2. Мікроскопічні зміни міокарда щурів за експериментального ожиріння та за дії модуляторів обміну  $H_2S$  (забарвлення гематоксиліном та еозином)

**Примітки:** А. Група ЕО: скоротливі кардіоміоцити (1), фрагментація м'язових волокон (2), набряк інтерстиційної сполучної тканини (3), фіброblastи (4), x 200; Б. Група ЕО + ППГ: скоротливі кардіоміоцити (1), деструкція м'язових волокон (2), провідні кардіоміоцити (3), фіброblastи (4), вогнища міоцитолізу (5), ендотеліоцити стінки кровоносної судини міокарда (6), x 600; В. Група ЕО +  $NaHS$ : скоротливі кардіоміоцити (1), ядра скоротливих кардіоміоцитів (2), м'язові волокна міокарда у вигляді «частоколів» (3), краплі жиру в інтерстиційному просторі (4), фіброblastи (5), x 200; Г. Група ЕО +  $\alpha$ -ЛК: м'язове волокно (1), міоцитоліз (2), фрагментація м'язового волокна (3), «хвилясті» м'язові волокна (4), краплі жиру (5), x 200; Д. Група ЕО +  $ZnSO_4$ : м'язове волокно міокарда (1), ядро скоротливого кардіоміоцита (2), фіброblastи (3), вакуолі в інтерстиційному просторі (4), розшарування м'язових волокон (5), x 400; Е. Група ЕО +  $Na_2S_2O_3$ : скоротливі кардіоміоцити (1), ядра скоротливих кардіоміоцитів (2), деструкція м'язового волокна (3), крововиливи (4), міоцитоліз (5), фіброblastи (6), x 400.

Зокрема, у щурів з ЕО (рис. 2А) спостерігали ділянки деструкції та розшарування волокон міокарда; 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, з розпушеним епітеліальним шаром інтими та вогнищами його десквамації, збільшеними в об'ємі ендотеліоцитами з ознаками набряку.

Введення ППГ поглиблювало зміни в міокарді щурів з ЕО (рис. 2Б): скоротливі кардіоміоцити мали різну спрямованість, спостерігались вогнища міоцитолізу, значна частина ядер кардіоміоцитів мала ознаки каріопікнозу чи каріолізу; посилювся екстрацелюлярний набряк; зросла чисельність елементів пухкої сполучної тканини, зокрема молодих колагенових волокон і фіброblastів; виявлялась лейкоцитарна інфільтрація, була порушена цілісність стінок судин міокарда з відшаруванням епітеліоцитів інтими, збільшенням проміжків між ендотеліоцитами, наявністю геморагічного вмісту та ниток фібрину в просвітах судин.  $NaHS$ ,  $\alpha$ -ЛК,  $ZnSO_4$ , меншою мірою,  $Na_2S_2O_3$  зменшували мікроскопічні зміни тканин міокарда, асоційовані з ЕО (рис. 2В-Е): були менш виразними ознаки фрагментації та деструкції м'язових волокон, набряку та вакуольної дистрофії кардіоміоцитів, знизилась чисельність фіброblastів, покращився мікроскопічний стан судин.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень. *Li Y. et al* (2020) показали, що ППГ пригнічує, а  $NaHS$ , навпаки, стимулює експресію гена *CSE* в культурі кардіоміоцитів H9c2 [13]. *Dugbartey G. et al* (2022) встановили, що  $\alpha$ -ЛК підвищує експресію *CSE* в серці щурів з стрептозоточин-індукованим діабетом, а ППГ зменшує цей ефект [14]. Інформації щодо впливу  $Na_2S_2O_3$  та  $ZnSO_4$  на експресію гена *CSE* ми не виявили і це питання потребує подальшого вивчення. Однак, відомо, що цинк регулює гомеостаз ендотелію і виявляє кардіопротекторні властивості [15], а тіосульфат діє як  $H_2S$ -міметик і запобігає гіперплазії інтима-медіа каротидних артерій у мишей з нокаутом гена *CSE* [16].

**Висновки.** Ожиріння характеризується зниженням експресії гена *CSE* в серці та судинах, що асоціюється з підвищенням рівнів прозапальних і профіброгенних медіаторів (вісфатину, ФНПа, ендотеліну-1) та морфологічними ознаками кардіоміопатії. Донор  $H_2S$  (NaHS),  $\alpha$ -ліпоева кислота і цинк сульфат підвищують експресію гена *CSE*, коригують біохімічні та морфологічні зміни в серці й судинах, тоді як тіосульфат забезпечує менш виразний протективний ефект, а пропаргілгліцин (інгібітор цистатіонін- $\gamma$ -ліази) посилює прояви кардіоміопатії ожиріння. Встановлення молекулярних механізмів дії кофакторів сульфідного обміну на процеси ремоделювання серця і судин є перспективним напрямом подальших досліджень і дозволить обґрунтувати нові напрями профілактики кардіометаболічної коморбідності.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Внесок авторів.** Бобецька О. П. – концепція роботи та дизайн, збір, аналіз і статистична обробка, написання статті. Заїчко Н. В. – критичний огляд та остаточне затвердження статті.

#### ПОСИЛАННЯ

1. Kolluru GK, Shackelford RE, Shen X, Dominic P, Kevil CG. Sulfide regulation of cardiovascular function in health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Feb; 20(2):109-25. doi.org/10.1038/s41569-022-00741-6.
2. Shen Y, Shen Z, Luo S, Guo W, Zhu YZ. The cardioprotective effects of hydrogen sulfide in heart diseases: from molecular mechanisms to therapeutic potential. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:1–13. doi.org/10.1155/2015/925167.
3. Kang SC, Sohn EH, Lee SR. Hydrogen sulfide as a potential alternative for the treatment of myocardial fibrosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jan 23;2020:1–14. doi.org/10.1155/2020/4105382.
4. Xia H, Li Z, Sharp TE, Polhemus DJ, Carnal J, Moles KH, et al. Endothelial cell cystathionine  $\gamma$ -lyase expression level modulates exercise capacity, vascular function, and myocardial ischemia reperfusion injury. *J Am Heart Assoc.* 2020 Oct 6;9(19). doi.org/10.1161/jaha.120.017544.
5. Beltowski J, Kowalczyk-Boltuć J. Hydrogen sulfide in the experimental models of arterial hypertension. *Biochem Pharmacol.* 2023 Feb;208:115381. doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115381.
6. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. Obesity and coronary heart disease: epidemiology, pathology, and coronary artery imaging. *Curr Probl Cardiol.* 2021 Mar;46(3):100655. doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100655.
7. Yang G, Ju Y, Fu M, Zhang Y, Pei Y, Racine M, et al. Cystathionine gamma-lyase/hydrogen sulfide system is essential for adipogenesis and fat mass accumulation in mice. *Biochim Biophys Acta Molecul Cell Biol Lip.* 2018 Feb;1863(2):165-176. doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.11.008.
8. Zhang Y, Gao J, Sun W, Wen X, Xi Y, Wang Y, et al.  $H_2S$  restores the cardioprotective effects of ischemic post-conditioning by upregulating HB-EGF/EGFR signaling. *Aging (Albany NY).* 2019 Mar;11(6):1745-1758. doi.org/10.18632/aging.101866.
9. Verma R, Fu M, Yang G, Wu L, Wang R. Hydrogen sulfide promotes adipocyte differentiation, hyperplasia, and hypertrophy. *Engineering.* 2023 Jan;20:36-38. doi.org/10.1016/j.eng.2022.09.010.
10. Blazhchenko VV, Zaichko NV. The effect of zinc sulfate, sodium thiosulfate, lipoic acid, and taurine on hydrogen sulfide metabolism in kidneys of rats with diet-induced obesity. *Medical and Clinical Chemistry.* 2022 Jun;1:46-52. doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i1.13036.
11. Morales-Loredo H, Barrera A, Garcia JM, Pace CE, Naik JS, Gonzalez Bosc LV, et al. Hydrogen sulfide regulation of renal and mesenteric blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019 Nov;317(5):1157-65. doi.org/10.1152/ajpheart.00303.2019.
12. Huang P, Shen Z, Yu W, Huang Y, Tang C, Du J, et al. Hydrogen sulfide inhibits high-salt diet-induced myocardial oxidative stress and myocardial hypertrophy in Dahl rats. *Front Pharmacol.* 2017 Mar;8:128. doi.org/10.3389/fphar.2017.00128.
13. Li Y, Liu M, Song X, Zheng X, Yi J, Liu D, et al. Exogenous hydrogen sulfide ameliorates diabetic myocardial fibrosis by inhibiting cell aging through SIRT6/AMPK autophagy. *Front Pharmacol.* 2020 Jul;11:1150. doi.org/10.3389/fphar.2020.01150.
14. Dugbartey GJ, Wonje QL, Alornyo KK, Adams I, Diaba DE. Alpha-lipoic acid treatment improves adverse cardiac remodelling in the diabetic heart – The role of cardiac hydrogen

sulfide-synthesizing enzymes. *Biochem Pharmacol.* 2022 Sep; 203:115179. doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115179.

15. *Knez M, Glibetic M.* Zinc as a biomarker of cardiovascular health. *Front Nutr.* 2021 Jul 30;8: 686078. doi.org/10.3389/fnut.2021.686078.

16. *Macabrey D, Longchamp A, MacArthur MR, Lambelet M, Urfer S, Deglise S, et al.* Sodium thiosulfate acts as a hydrogen sulfide mimetic to prevent intimal hyperplasia via inhibition of tubulin polymerisation. *EBioMedicine*, 2022 Apr;78:103954. doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103954.

Стаття надійшла до редколегії 29.11.2023