

**ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ОБМІНУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ НА РІВНІ ВІСФАТИНУ, АДІПОНЕКТИНУ ТА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ**

**Вступ.** Ожиріння є чинником розвитку мультиморбідних станів, серед яких чільне місце посідають хвороби серця та судин. Жирова тканина продукує широкий спектр адипокінів, які мають прозапальну, проатерогенну, адипогенну дію або, навпаки, справляють антиатерогенний та кардіопротекторний ефекти. Значення окремих адипокінів, зокрема вісфатину, в механізмах коморбідності ожиріння є суперечливим. У серці, судинах, периваскулярній та вісцеральній жировій тканині синтезується біорегулятор з кардіопротекторними властивостями – гідроген сульфід ( $H_2S$ ). Зв'язку між адипокінами та  $H_2S$  поки не з'ясовано, і вивчення цього питання є актуальним.

**Мета дослідження** – встановити вплив модуляторів різних шляхів обміну гідроген сульфідом на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння.

**Методи дослідження.** Досліди проведено на 70 білих нелінійних щурах-самцях. Усі етапи експерименту виконано з дотриманням біоетичних норм (Страсбург, 1986; Київ, 2001). Експериментальне ожиріння (ЕО) викликали шляхом застосування висококалорійної дієти (4,33 ккал/г, 39,5 % жирів) упродовж 10 тижнів. Тварини групи контролю отримували стандартну дієту (2,71 ккал/г, 10,8 % жирів). З 8-го по 10-й тиждень щурам п'яти груп з ЕО вводили модулятори обміну  $H_2S$ : пропаргілгліцин (ППГ, 50 мг/кг), NaHS (3 мг/кг), цинк сульфат (124 мг/кг), натрій тіосульфат (300 мг/кг),  $\alpha$ -ліпоєву кислоту (100 мг/кг). Визначали індекс маси тіла (ІМТ), індекс ожиріння (ІО), рівні  $H_2S$ , вісфатину, адипонектину, ліпідний спектр сироватки крові. Статистичну обробку результатів проводили в пакеті MS Excel та IBM Statistics SPSS 26 for Windows. Достовірність відмінностей оцінювали за U-критерієм Манна – Уїтні при  $p < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Станом на 10-й тиждень у щурів, які отримували висококалорійну дієту, зросли ІМТ та ІО (в 1,4–1,6 рази,  $p < 0,001$  порівняно з контролем). Соматометричні ознаки ЕО були більш виразними у тварин, які одержували ППГ, і менш виразними у щурів, які отримували NaHS та кофактори обміну  $H_2S$  ( $\alpha$ -ліпоєву кислоту, цинк сульфат, натрій тіосульфат). У тварин з ЕО реєстрували підвищення рівня вісфатину, зниження рівнів адипонектину та  $H_2S$  у сироватці крові, що корелювало зі зростанням ІМТ, ІО, проатерогенними змінами ліпідного профілю. Пропаргілгліцин поглиблював виразність дисадипокінемії і дисліпідемії у щурів з ЕО, тоді як NaHS та кофактори обміну  $H_2S$  викликали зниження рівня вісфатину, підвищення рівня адипонектину, зменшували ознаки дисліпідемії. Найбільший коригувальний ефект справили  $\alpha$ -ліпоєва кислота і цинк сульфат, менш значні зміни спричиняв натрій тіосульфат. За ЕО рівень  $H_2S$  обернено корелював з рівнем вісфатину, прямо – з рівнем адипонектину ( $r = -0,67$  та  $0,65$ ,  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Гідроген сульфід залучений до регуляції рівня адипокінів у крові за умов ожиріння. Підвищення рівня ендогенного  $H_2S$  асоціюється зі зменшенням ознак дисадипокінемії та дисліпідемії, вісцерального ожиріння, натомість інгібування синтезу  $H_2S$  поглиблює вказані метаболічні розлади і посилює адипогенез. За умов ожиріння найкращий коригувальний ефект щодо  $H_2S$  та адипокінів забезпечують  $\alpha$ -ліпоєва кислота і цинк сульфат.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гідроген сульфід; ожиріння; адипокіни; дисліпідемія; модулятори; щури.

ВСТУП. Ожиріння є одним із найпоширеніших патологічних станів, що суттєво погіршують якість життя, підвищують захворюваність і летальність [1, 2]. На сьогодні понад 650 млн дорослих і 340 млн дітей та підлітків страждають від нього [3]. Ожиріння є чинником розвитку мультиморбідних станів, серед яких чільне місце посідають хвороби серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, метаболічна кардіоміопатія, серцева недостатність [4]. За умов ожиріння підвищується активність симпатичної нервової системи, зростають

© О. П. Бобецька, Н. В. Заїчко, 2023.

тонус кровоносних судин і судинний опір, збільшується активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та пригнічується продукування вазодилататорів (простацикліну, NO), виникає ендотеліальна дисфункція, активуються процеси ремоделювання і гіпертрофії міокарда, прогресують дисліпідемія та атеросклероз [5].

Жирова тканина продукує широкий спектр гормоноподібних речовин, які умовно поділяють на три основні групи: 1) прозапальні та проатерогенні адипокіни, що здебільшого викликають порушення функціонального стану і метаболічних процесів у серці й судинах (лептин, резистин,

фактор некрозу пухлини-альфа та ін.); 2) антиатерогенні й протизапальні адипокіни, які забезпечують кардіопротекторний ефект (адипонектин, ірисин, апелін); 3) адипокіни з невизначеним впливом на атерогенез і серцево-судинну систему (вісфатин, оментин, васпін) [4, 6, 7]. Вісфатин (нікотинамідфосфорибозилтрансфераза, Nampt) є адипокіном з ензимними властивостями, представлений позаклітинною (eNampt) та внутрішньоклітинною (iNampt) ізоформами з різною біологічною активністю [8]. eNampt має гормоноподібні властивості: є інсуліноміметиком, активує синтез прозапальних цитокінів, регулює ангиогенез, циркадні ритми, вуглеводний та ліпідний гомеостаз [8]. iNampt забезпечує синтез нікотинамідмононуклеотиду (NMN) – складової коензиму нікотинамідаденіндинуклеотиду (NAD<sup>+</sup>) і, відповідно, регулює залежні від цього коензиму окисно-відновні процеси [7, 8]. Вісфатин найактивніше синтезують периваскулярні та вісцеральні адипоцити [9], а також його можуть синтезувати кардіоміоцити і міокардіальні фіброласти [10]. Він залучений до регуляції судинного тону та, залежно від умов, може сприяти як вазоконстрикції, так і вазодилатації через вплив на систему NO/eNOS [11, 12].

У міокарді та судинах синтезується ще один важливий біорегулятор – гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S), який у фізіологічних концентраціях є вазодилатором, антиоксидантом, регулятором метаболічних процесів і синергістом системи NO/eNOS [13]. Порушення продукування ендogenous H<sub>2</sub>S інтегровані в патогенез атеросклерозу, фіброзу міокарда та ішемічної хвороби серця, натомість екзогенні донори H<sub>2</sub>S проявляють кардіопротекторну дію [13, 14]. Нещодавно було з'ясовано, що H<sub>2</sub>S продукує периваскулярна жирова тканина, і за умов ожиріння відбуваються різноспрямовані зміни сульфідного обміну [15, 16]. Тим часом зв'язок H<sub>2</sub>S із системою адипокінів залишається невизначеним і дослідження в цьому напрямку є актуальними. Постає питання щодо можливого впливу модуляторів обміну H<sub>2</sub>S на продукування різних груп адипокінів (наприклад, вісфатину й адипонектину) і перспективність подальшого застосування таких речовин з метою корекції сульфідного обміну в серцево-судинній системі за умов ожиріння.

Мета дослідження – встановити вплив модуляторів різних шляхів обміну гідроген сульфиду на рівні вісфатину, адипонектину та ліпідний спектр сироватки крові щурів за експериментального ожиріння.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Досліди виконано на 70 білих статевозрілих лабораторних щурах-самцях із початковою масою 150–180 г. Експе-

риментальні дослідження заплановано та проведено відповідно до біоетичних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директив Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986), Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” (від 21.02.2006 р. № 3447-IV, ст. 26), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, відображених у резолюціях I–VII Національних конгресів України з біоетики (Київ, 2001–2019). Щури перебували в стандартних умовах експериментальної біологічної клініки Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова: за 12-годинного світлового режиму день/ніч, температури 20–24 °C і відносної вологості повітря 50–60 %, з вільним доступом до води та їжі. При рандомізації тварин у дослідні групи дотримувалися принципу мінімізації відмінностей за масо-ростовими параметрами.

Експериментальне ожиріння (ЕО) викликали у щурів шести груп (по 10 особин у кожній) шляхом застосування висококалорійної високожирової дієти з енергетичною цінністю 4,33 ккал/г (15,7 % протеїнів, 39,5 % жирів, 44,8 % вуглеводів за калоражем) упродовж 10 тижнів, як описано раніше [17]. Тварини групи контролю отримували стандартний раціон для лабораторних гризунів з енергетичною цінністю 2,71 ккал/г (22,1 % протеїнів, 10,8 % жирів, 67,1 % вуглеводів за калоражем, ТОВ “НВП Ф.У.Д.”, Україна). Щурам з ЕО з 8-го по 10-й тиждень вводили модулятори обміну H<sub>2</sub>S: 1) інгібітор транссульфування D,L-пропаргілгліцин (ППГ, “Sigma”, США) в дозі 50 мг/кг та донор H<sub>2</sub>S – NaHS (“Sigma”, США) у дозі 3 мг/кг 1 раз на добу внутрішньочеревно; 2) модулятори шляху 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази і тіосульфатозалежного синтезу H<sub>2</sub>S – цинк сульфат (ZnSO<sub>4</sub>) у дозі 124 мг/кг, α-ліпоєву кислоту (α-ЛК) у дозі 100 мг/кг, натрій тіосульфат (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) у дозі 300 мг/кг 1 раз на добу внутрішньошлунково. Тварини групи контролю отримували еквіоб’ємну кількість розчинників. Щурів виводили з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом (100 мг/кг внутрішньочеревно).

Розвиток ЕО контролювали за зміною масо-ростових параметрів: маси тіла й індексу маси тіла (ІМТ) [18]. Стан ЕО констатували при зростанні ІМТ понад 20 % на 8-му тижні використання висококалорійної дієти. Індекс ожиріння (ІО) визначали після завершення дослідів: вилучали мезентеріальний, ретроперитонеальний та епідидимальний жир, підсушували фільтрувальним папером та зважували. Обчислювали його як відсоткове відношення сумарної

маси вісцерального жиру (г) до маси тіла (г) [19].

Одразу після евтаназії збирали венозну кров у стерильні пластикові пробірки Vacuette ("Greiner Bio-One", Австрія). Сироватку крові отримували шляхом центрифугування цільної крові 15 хв при 1500 g і 18–22 °С, аліквоти відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при -20 °С до проведення дослідження. Рівні вісфатину, адипонектину визначали імуноензимним методом, використовуючи набори RayBio Rat Visfatin Enzyme Immunoassay Kit ("RayBiotech", США), Adiponectin ELISA ("DVC", Канада), рівні загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – із застосуванням наборів ТОВ НВП "Філісіт-Діагностика" (Україна) 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:  $ІА = (ЗХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$ . Вміст  $H_2S$  визначали спектрофотометричним методом за реакцією з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном за наявності  $FeCl_3$  [20].

Статистичну обробку результатів проводили в пакеті MS Excel та IBM Statistics SPSS 26 for Windows. Достовірність відмінностей оцінювали за U-критерієм Манна – Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Результати наведено як  $M \pm m$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** На початку експерименту щури всіх груп були репрезентативними за масо-ростовими параметрами (табл. 1). Станом на 10-й тиждень у тварин

групи контролю спостерігали фізіологічне збільшення маси тіла без суттєвих відмінностей за ІМТ, що свідчить про пропорційність змін маси та довжини тіла у процесі росту щурів. Застосування висококалорійної дієти впродовж 10 тижнів викликало розвиток ожиріння у тварин усіх дослідних груп із певними міжгруповими відмінностями (див. табл. 1). У щурів 2-ї групи (ЕО без модуляції обміну  $H_2S$ ) маса тіла й ІМТ були більшими (на 32,5 та 43,0 %  $p < 0,001$ ), ніж у тварин групи контролю. За умов інгібування синтезу  $H_2S$  спостерігали виразніші ознаки ожиріння: у щурів 3-ї групи (ЕО + ППГ) маса тіла й ІМТ виявились вищими (на 41,2 та 48,5 %) порівняно з тваринами групи контролю. У щурів 4-ї групи (ЕО + NaHS), які отримували еталонний донор  $H_2S$ , маса тіла й ІМТ були вищими (на 38,4 та 30,6 %  $p < 0,001$ ), ніж у тварин групи контролю, при цьому зміни ІМТ виявились меншими (на 8,6 і 12 %  $p < 0,05$ ) порівняно з 2-ю та 3-ю групами. Аналогічні закономірності щодо меншого приросту маси тіла й ІМТ прослідковували у щурів 5–7 груп, які одержували модулятори мітохондріальних шляхів обміну  $H_2S$  (цинк сульфат, ліпоєву кислоту, натрій тіосульфат). Аналіз ІО підтвердив, що за умов інгібування синтезу  $H_2S$  підвищується накопичення вісцерального жиру, тоді як застосування донорів та кофакторів обміну  $H_2S$  послаблює цей процес. Так, у щурів 2–6 груп ІО був вищим (на 47,6; 66,7; 37,5; 33,9; 43,6 % відповідно,  $p < 0,001$ ), ніж у тварин групи контролю. При цьому в щурів 5-ї та 6-ї груп він виявився нижчим (на 8–19 %,  $p < 0,05$ ) порівняно з тваринами 2-ї і 3-ї груп.

У щурів 2-ї групи (ЕО) спостерігали помірне зниження рівня  $H_2S$  у сироватці крові (на 33,1 %,  $p < 0,05$ ) порівняно з тваринами групи контролю.

Таблиця 1 – Зміни морфометричних параметрів

Група щурів (n=10)	Маса тіла, г		ІМТ, г/см <sup>2</sup>		ІО, ум. од.
	1-й тиждень	10-й тиждень	1-й тиждень	10-й тиждень	
1-ша контроль	167,0±3,7	271,2±3,1	0,549±0,009	0,565±0,010	2,77±0,06
2-га ЕО	168,2±3,2	359,4±12,3 <sup>***</sup>	0,582±0,016	0,808±0,009 <sup>***</sup>	4,09±0,08 <sup>***</sup>
3-тя ЕО + ППГ	169,8±3,4	382,8±13,1 <sup>***</sup>	0,579±0,016	0,839±0,012 <sup>***</sup>	4,62±0,04 <sup>***#</sup>
4-та ЕО + NaHS	170,0±2,6	375,5±12,7 <sup>***</sup>	0,576±0,018	0,738±0,009 <sup>***#</sup>	3,81±0,11 <sup>***</sup>
5-та ЕО + α-ЛК	173,3±4,0	364,4±12,7 <sup>***</sup>	0,568±0,014	0,752±0,012 <sup>***#</sup>	3,71±0,15 <sup>***#</sup>
6-та ЕО + ZnSO <sub>4</sub>	175,8±3,7	369,4±11,9 <sup>***</sup>	0,572±0,010	0,753±0,017 <sup>***#</sup>	3,77±0,05 <sup>***#</sup>
7-ма ЕО + Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	172,1±3,6	376,3±14,1 <sup>***</sup>	0,570±0,014	0,801±0,011 <sup>***</sup>	3,98±0,11 <sup>***</sup>

Примітки:

1. \* –  $p < 0,05$  відносно 1-ї групи (\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

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

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

Введення ППГ викликало більш значне зменшення рівня  $H_2S$  (на 58,2 і 37,4 %,  $p < 0,05$ ) порівняно з контролем та 2-ю групою відповідно. Натомість введення  $NaHS$ ,  $\alpha$ -ЛК,  $ZnSO_4$ ,  $Na_2S_2O_3$  сприяло нормалізації сироваткового рівня  $H_2S$  у щурів з ЕО: цей показник був вищим (на 57,3; 32,7; 35,8; 27,2 %,  $p < 0,05$ ), ніж у 2-ї групі (табл. 2).

У тварин з ЕО виявляли зміни адипокінового профілю сироватки крові (див. табл. 2): у щурів 2-ї групи рівень вісфатину був більшим (на 222 %,  $p < 0,001$ ), а рівень адипонектину – меншим (на 50,2 %,  $p < 0,001$ ), ніж у тварин групи контролю. За умов інгібування синтезу  $H_2S$  ознаки дисадипокінемії поглиблювались: у щурів 3-ї групи (ЕО + ППГ) рівень вісфатину виявився

вищим, а рівень адипонектину – нижчим, ніж у тварин групи контролю (на 263,6 та 62,9 %,  $p < 0,001$ ) і 2-ї групи (на 12,6 та 25,5 %,  $p < 0,05$ ). Введення  $NaHS$  зменшувало ознаки дисадипокінемії у щурів з ЕО: в 4-й групі рівень вісфатину був нижчим (на 49,3 %,  $p < 0,01$ ), а рівень адипонектину – вищим (на 115,4 %,  $p < 0,01$ ), ніж у 2-ї. Введення  $\alpha$ -ЛК,  $ZnSO_4$  та  $Na_2S_2O_3$  також коригувало рівні адипокінів у сироватці крові щурів з ЕО, при цьому найкращий ефект спостерігали у тварин 5-ї (ЕО +  $\alpha$ -ЛК) і 6-ї (ЕО +  $ZnSO_4$ ) груп.

При оцінюванні ліпідного спектра сироватки крові було виявлено ознаки дисліпідемії у щурів з ЕО (табл. 3): підвищення рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ (на 43,6; 85,7; 141,7 %,  $p < 0,001$ ) та

Таблиця 2 – Вплив модуляторів обміну гідроген сульфідом на рівні гідроген сульфідом й адипокінів у сироватці крові щурів з експериментальним ожирінням ( $M \pm m$ )

Група щурів (n=10)	$H_2S$ , мкмоль/л	Вісфатин, нг/мл	Адипонектин, нг/мл
1-ша контроль	74,70 $\pm$ 5,87	87,30 $\pm$ 4,47	173,60 $\pm$ 11,86
2-га ЕО	49,90 $\pm$ 4,39*	281,80 $\pm$ 9,35***	86,50 $\pm$ 8,00***
3-тя ЕО + ППГ	31,20 $\pm$ 2,72***#	317,50 $\pm$ 13,20***#	64,40 $\pm$ 6,82***#
4-та ЕО + $NaHS$	78,50 $\pm$ 4,81 <sup>§</sup>	142,70 $\pm$ 5,48***#§	138,70 $\pm$ 10,11 <sup>§</sup>
5-та ЕО + $\alpha$ -ЛК	66,20 $\pm$ 2,20 <sup>§§</sup>	106,80 $\pm$ 4,07 <sup>§§</sup>	157,10 $\pm$ 9,46 <sup>§§</sup>
6-та ЕО + $ZnSO_4$	67,80 $\pm$ 5,87 <sup>§§</sup>	115,60 $\pm$ 5,95 <sup>§§</sup>	161,90 $\pm$ 13,2 <sup>§§</sup>
7-ма ЕО + $Na_2S_2O_3$	63,50 $\pm$ 3,71 <sup>§§</sup>	185,50 $\pm$ 7,12 <sup>§§</sup>	106,20 $\pm$ 8,31 <sup>§§</sup>

Примітки:

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

Таблиця 3 – Вплив модуляторів обміну гідроген сульфідом на вміст ліпідів у сироватці крові щурів з експериментальним ожирінням ( $M \pm m$ )

Група щурів (n=10)	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ІА
1-ша контроль	2,13 $\pm$ 0,10	0,84 $\pm$ 0,04	1,08 $\pm$ 0,06	0,67 $\pm$ 0,10	1,00 $\pm$ 0,10
2-га ЕО	3,06 $\pm$ 0,14***	1,56 $\pm$ 0,12***	0,73 $\pm$ 0,07**	1,62 $\pm$ 0,15***	3,52 $\pm$ 0,49***
3-тя ЕО + ППГ	3,47 $\pm$ 0,19***	1,72 $\pm$ 0,09***	0,67 $\pm$ 0,05***	2,02 $\pm$ 0,18***	4,30 $\pm$ 0,37***
4-та ЕО + $NaHS$	2,93 $\pm$ 0,16 <sup>§</sup>	1,21 $\pm$ 0,10 <sup>§§</sup>	0,97 $\pm$ 0,04 <sup>§§</sup>	1,41 $\pm$ 0,17 <sup>§§</sup>	2,08 $\pm$ 0,21 <sup>§§</sup>
5-та ЕО + $\alpha$ -ЛК	2,42 $\pm$ 0,10 <sup>§§§</sup>	0,98 $\pm$ 0,08 <sup>§§§</sup>	1,03 $\pm$ 0,04 <sup>§§</sup>	0,95 $\pm$ 0,13 <sup>§§§</sup>	1,37 $\pm$ 0,13 <sup>§§§</sup>
6-та ЕО + $ZnSO_4$	2,40 $\pm$ 0,09 <sup>§§§</sup>	1,16 $\pm$ 0,13 <sup>§§§</sup>	1,12 $\pm$ 0,08 <sup>§§</sup>	0,76 $\pm$ 0,14 <sup>§§§</sup>	1,23 $\pm$ 0,17 <sup>§§§</sup>
7-ма ЕО + $Na_2S_2O_3$	3,06 $\pm$ 0,14***	1,42 $\pm$ 0,09 <sup>§§§</sup>	0,98 $\pm$ 0,05 <sup>§§</sup>	1,43 $\pm$ 0,14 <sup>§§§</sup>	2,21 $\pm$ 0,25 <sup>§§§</sup>

Примітки:

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

зниження рівня ХС ЛПВЩ (на 32,4 %,  $p < 0,01$ ) порівняно з групою контролю. За умов інгібування синтезу  $H_2S$  ознаки дисліпідемії поглиблювались, тоді як введення  $NaHS$  і метаболічних коректорів сприяло нормалізації ліпідного профілю сироватки крові (зі збільшенням рівня ХС ЛПВЩ та зменшенням рівнів ТГ, ХС ЛПНЩ). При цьому найкращий ефект спостерігали у щурів з ЕО, які отримували  $\alpha$ -ЛК та  $ZnSO_4$ .

Кореляційний аналіз засвідчив (табл. 4), що за умов ожиріння рівень  $H_2S$  обернено корелював з рівнем вісфатину ( $r = -0,67$ ,  $p < 0,001$ ) і прямо – з рівнем адипонектину ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,001$ ). Зростання рівня вісфатину та зниження рівнів адипонектину і  $H_2S$  статистично значуще асоціювалися зі підвищенням ІМТ та ІО, проатерогенними змінами ліпідного профілю крові.

Таким чином,  $H_2S$  залучений до регуляції рівня адипокінів у плазмі крові за умов ожиріння. Зниження рівня ендogenous  $H_2S$  при дії ППГ має депримуєчий вплив на продукування адипонектину і стимулювальний вплив на продукування вісфатину, що асоціюється з підвищенням ІМТ, ІО та поглибленням ознак атерогенної дисліпідемії. Натомість зростання рівня  $H_2S$  при дії неорганічного донора  $NaHS$  та кофакторів (ко-субстратів) обміну  $H_2S$  ( $\alpha$ -ЛК,  $ZnSO_4$ ,  $Na_2S_2O_3$ ) забезпечує корекцію дисадипокінемії, дисліпідемії, стримує збільшення маси вісцерального жиру на тлі висококалорійної дієти.

Відомо, що рівень вісфатину в плазмі крові прямо корелює з його вмістом у периваскулярній жировій тканині [12], а збільшення маси вісцеральної жирової тканини асоціюється зі зниженням сироваткового рівня адипонектину і розвитком інсулінорезистентності [21]. Вісфатин через активацію численних прозапальних сигнальних систем (РІЗК, JNK, NF- $\kappa$ B, MAPK) стимулює продукування медіаторів запалення, ліпогенезу та фіброгенезу [8]. Високий сироватковий рівень вісфатину є незалежним предиктором прогресування атеросклеротичного ураження судин у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [22] та ішемічною хворобою серця [23]. Нещодавно

було показано, що адипонектин безпосередньо впливає на біогенез ХС ЛПВЩ: підвищує спорідненість протеїну апоА-I до холестеролу, акселерує його вихід із плазматичної мембрани клітин і включення у ХС ЛПВЩ [24]; детермінує здатність ХС ЛПВЩ забезпечувати ефлюкс холестеролу в пацієнтів з атеросклерозом [25] і загалом проявляє протизапальні, антиатерогенні, антидіабетичні властивості [4]. Отже, вплив модуляторів обміну  $H_2S$  на сироваткові рівні адипокінів, який ми виявили, може свідчити про їх здатність сповільнювати процеси периваскулярного і вісцерального адипогенезу, стримувати розвиток дисліпідемії та атеросклерозу, зменшувати інші асоційовані з ожирінням розлади.

Молекулярні механізми впливу модуляторів обміну  $H_2S$  на систему адипокінів за умов ожиріння потребують подальшого вивчення. Зауважимо, що дані, які ми отримали, узгоджуються з результатами інших досліджень. Зокрема, відмічено здатність цинк глюконату підвищувати сироваткові рівні адипонектину та ХС ЛПВЩ у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [26]. Показано, що приймання  $\alpha$ -ЛК викликає зниження рівня лептину та зростання рівня адипонектину в молодих осіб з ожирінням [27]. Натрій тіосульфат зменшував секрецію лептину адипоцитами за умов експериментальної кальцифікації [28]. Х. Qiu та ін. (2018) продемонстрували здатність  $\alpha$ -ЛК підвищувати рівень  $H_2S$  у плазмі крові пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і тварин з експериментальним діабетом, індукованим стрептозотоцином та високожировою дієтою [29]. Показано, що натрій тіосульфат може збільшувати рівень ендogenous  $H_2S$  у міокарді за умов експериментальної серцевої недостатності [30], а також стимулює секрецію адипонектину адипоцитами в культурі тканин [31]. В останні роки активно досліджують участь тіосульфатсульфуртрансфераз та ендogenous тіосульфату (як прекурсор  $H_2S$ ) у механізмах ожиріння, цукрового діабету 2 типу, інсулінорезистентності [32]. Здатність модуляторів різних шляхів обміну  $H_2S$  регулювати продукування адипокінів обґрунтовує

Таблиця 4 – Коефіцієнти кореляції між рівнями гідроген сульфїду, адипокінів, ліпідів, соматометричними параметрами за експериментального ожиріння

Показник	Коефіцієнт кореляції Spearman (r)		
	$H_2S$	вісфатин	адипонектин
ІМТ	-0,50*	0,68**	-0,60**
ІО	-0,45*	0,70**	-0,52*
$H_2S$	1,0	-0,67**	0,65**
ЗХС	-0,48*	0,62**	-0,59*
ТГ	-0,51*	0,66**	-0,60**
ХС ЛПВЩ	0,58*	-0,65**	0,62**
ХС ЛПНЩ	-0,52*	0,63**	-0,61**

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

подальше вивчення їх ролі у профілактиці кардіометаболічної мультиморбідності.

**ВИСНОВКИ.** 1. За умов експериментально-го ожиріння, індукованого висококалорійною дієтою, у сироватці крові реєструють зниження рівня  $H_2S$ , підвищення рівня вісфатину і зменшення рівня адипонектину, що корелює зі зростанням ІМТ, ІО та проатерогенними змінами ліпідного профілю сироватки крові.

2. Інгібування синтезу  $H_2S$  поглиблює виразність дисадипокінемії та проатерогенної дислі-

підемії за умов експериментального ожиріння. Підвищення рівня  $H_2S$  у сироватці крові при дії неорганічного донора  $NaHS$  і кофакторів обміну  $H_2S$  ( $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, цинк сульфату, натрій тіосульфату) зменшує ознаки дисадипокінемії (зі зниженням рівня вісфатину, підвищенням рівня адипонектину) та дисліпідемії (зі зростанням рівня ХС ЛПВЩ, зменшенням рівня ТГ), а також стримує збільшення маси вісцерального жиру на тлі висококалорійної дієти. Найвиразніший ефект справляли ліпоєва кислота і цинк сульфат, менш значні зміни викликав натрій тіосульфат.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Adult obesity complications: challenges and clinical impact / S. Ansari, H. Haboubi, N. Haboubi // *Ther. Adv. Endocrinol. Met.* – 2020. – **11**. – P. 1–14. <https://doi.org/10.1177/2042018820934955>
2. The obesity paradox and mortality in older adults: a systematic review/ M. Dramé, L. Godaert // *Nutr.* – 2023. – **15**, Issue 7. – P. 1780. <https://doi.org/10.3390/nu15071780>
3. Sørensen T. I. A. Epidemiology of Obesity / T. I. A. Sørensen, A. R. Martinez, T.S.H. Jørgensen // *Handb Exp Pharmacol.* – 2022. – **274**. – P. 3–27. [https://doi.org/10.1007/164\\_2022\\_581](https://doi.org/10.1007/164_2022_581).
4. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases / T. Farkhondeh, S. Lorens, A. M. Pourbagher-Shahri [et al.] // *Molec.* – 2020. – **25**, Issue 21. – P. 2–16. <https://doi.org/10.3390/molecules25215218>
5. Cardiometabolic-based chronic disease, adiposity and dysglycemia drivers / J. I. Mechanick, M. E. Farkouh, J. D. Newman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – **75**, Issue 5. – P. 525–538. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.044>
6. Visfatin as a promising marker of cardiometabolic risk / M. Erten // *Acta Cardiol. Sin.* – 2021. – **37**, Issue 5. – P. 464–472. [https://doi.org/10.6515/ACS.202109\\_37\(5\).20210323B](https://doi.org/10.6515/ACS.202109_37(5).20210323B).
7. Adipokines in atherosclerosis: unraveling complex roles / J. Luo, Z. He, Q. Li [et al.] // *Front Cardiovasc. Med.* – 2023. – **10**. – P. 1235953. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1235953>
8. Visfatin: a possible role in cardiovascular-metabolic disorders / A. Dakroub, S. Nasser, N. Younis [et al.] // *Cells.* – 2020. – **9**, Issue 11. – P. 24–44. <https://doi.org/10.3390/cells9112444>
9. Angiotensin II type-1 receptor-JAK/STAT pathway mediates the induction of visfatin in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy / L. Chang, R. Yang, M. Wang [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2012. – **343**, Issue 3. – P. 220–226. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31822993ff>
10. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide / P. Wang, T. Y. Xu, Y. F. Guan [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2009. – **81**, Issue 2. – P. 370–380. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn288>.
11. Visfatin causes endothelium-dependent relaxation in isolated blood vessels / H. Yamawaki, N. Hara, M. Okada, Y. Hara // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2009. – **383**. – P. 503–508. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.04.074>
12. Functional effects of visfatin in isolated rat mesenteric small resistance arteries / E. Akcabag, Z. Bayram, I. O. Kucukcetin [et al.] // *European Journal of Pharmacology.* – 2021. – 908. – P. 174333. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174333>
13. Sulfide regulation of cardiovascular function in health and disease / G. K. Kolluru, R. E. Shackelford, X. Shen [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2023. – **20**. – P.109–125. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00741-6>
14. Kang C. S. Hydrogen sulfide as a potential alternative for the treatment of myocardial fibrosis / S. C. Kang, E. H. Sohh, S. R. Lee // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2020. – **23**. – P. 4105382. <https://doi.org/10.1155/2020/4105382>.
15. Cystathionine gamma-lyase/hydrogen sulfide system is essential for adipogenesis and fat mass accumulation in mice / G. Yang, Y. Ju, M. Fu [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* – 2018. – **2**. – P. 165–176. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.11.008>
16. The impact of  $H_2S$  on obesity-associated metabolic disturbances / F. Comas, J.M. Moreno-Navarrete // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – **10**, Issue 5. – P.633. <https://doi.org/10.3390/antiox10050633>
17. Блажченко В. В. Вплив цинк сульфату, тіосульфату натрію, ліпоєвої кислоти, таурину на експресію ензимів синтезу гідроген сульфіду, медіатори запалення, фіброгенезу в нирках щурів з дієт-індукованим ожирінням / В. В. Блажченко, Н. В. Заїчко // *Вісн. проблем біології і медицини.* – 2022. – **1**, № 2. – С. 114–125. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-114-125>.
18. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats / E. L. Novelli, Y. S. Diniz, C. M. Galhardi [et al.] // *Lab. Anim.* – 2007. – **41**, Issue 1. – P. 111–119. <https://doi.org/10.1258/00236770779399518>
19. Anyanwu A. Impact of Anthocleista vogelii root bark ethanolic extract on weight reduction in high carbohydrate diet induced obesity in male wistar rats /

A. Anyanwu // African Journal Of Biochemistry Research. – 2013. – 7, Issue 11. – P. 225–232. <https://doi.org/10.5897/ajbr2013.0733>

20. Hydrogen sulfide and its possible roles in myocardial ischemia in experimental rats / Y. Z. Zhu, Z. J. Wang, P. Ho [et al.] // J Appl. Physiol. – 2007. – 102, Issue 1. – P. 261–268. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00096.2006>

21. The association of adiponectin and visceral fat with insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction / H. U. Moon, K. H. Ha, S. J. Han [et al.] // J Korean Med Sci. – 2018. – 34, Issue 1. – e7. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e7>

22. Association between serum visfatin levels and atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes / L. Y. Zheng, X. Xu, R. H. Wan [et al.] // Diabetol. Metab. Syndr. – 2019. – 11. – P. 60. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0455-5>.

23. Assessment of visfatin level in patients with coronary heart disease / W. Rajh Hamza Al-Kraity, M. M. Jawad // J. Phys. Conf. Series. – 2019. – 1294, Issue 6. – P. 062033. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1294/6/062033>

24. Hafiane A. Adiponectin's mechanisms in high-density lipoprotein biogenesis and cholesterol efflux / A. Hafiane, S. S. Daskalopoulou // Metabolism. – 2020. – 113. – P.154393. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154393>.

25. Relationship between circulating adipokines and cholesterol efflux in subjects with severe carotid atherosclerosis / K. Gasbarrino, A. Hafiane, I. Gianopoulos [et al.] // Metabolism. – 2023. – 140. – P. 155381. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155381>.

26. Effects of zinc supplementation on serum adiponectin concentration and glycemic control in patients with type 2 diabetes / S. Asghari, M. J. Hosseinzadeh-Attar,

E. Alipoor [et al.] // J. Trace Elem Med. Biol. – 2019. – 55. – P. 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.05.007>.

27. Haghghatdoost F. Alpha-lipoic acid effect on leptin and adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / F. Haghghatdoost, A. Gholami, M. Hariri // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2020. – 76, Issue 5. – P. 649–657. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02844-w>.

28. Adipocyte induced arterial calcification is prevented with sodium thiosulfate / N. X. Chen., K. O'Neill, N. K. Akl, S. M. Moe // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2014. – 449, Issue 1. – P. 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.005>.

29. Alpha-lipoic acid regulates the autophagy of vascular smooth muscle cells in diabetes by elevating hydrogen sulfide level / X. Qiu, K. Liu, L. Xiao [et al.] // Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. – 2018. – 1864, Issue 11. – P.3723–3738. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.09.005>.

30. Cardioprotective role of sodium thiosulfate on chronic heart failure by modulating endogenous H<sub>2</sub>S generation / U. Sen, T. P. Vacek, W. M. Hughes [et al.] // Pharmacology. – 2008. – 82, Issue 3. – P. 201–213. <https://doi.org/10.1159/000156486>.

31. Genetic identification of thiosulfate sulfurtransferase as an adipocyte-expressed antidiabetic target in mice selected for leanness / N. M. Morton, J. Beltram, R. N. Carter [et al.] // Nat. Med. – 2016. – 22, Issue 7. – P. 771–779. <https://doi.org/10.1038/nm.4115>.

32. Unraveling the role of thiosulfate sulfurtransferase in metabolic diseases / P. D. Kruithof, S. Lunev, S. P. Aguilar Lozano, [et al.] // Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. – 2020. – 1866, Issue 6. – P.165716. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165716>.

## REFERENCES

1. Ansari, S., Haboubi, H., & Haboubi, N. (2020). Adult obesity complications: challenges and clinical impact. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 11, 1-14. doi:10.1177/2042018820934955

2. Dramé, M., & Godaert, L. (2023). The obesity paradox and mortality in older adults: a systematic review. *Nutr.*, 15(7), 17-80. doi:10.3390/nu15071780

3. Sørensen, T.I.A., Martinez, A.R., & Jørgensen, T.S.H. (2022) Epidemiology of obesity. *Handb Exp Pharmacol.*, 274, 3-27. doi: 10.1007/164\_2022\_581.

4. Farkhondeh, T., Llorens, S., Pourbagher-Shahri, A.M., Ashrafzadeh, M., Talebi, M., Shakibae, I.M., ... & Samarghandian, S. (2020). An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules*, 25(21), 5218. doi:10.3390/molecules25215218.

5. Mechanick, J.I., Farkouh, M.E., Newman, J.D., & Garvey, W.T. (2020). Cardiometabolic-based chronic disease, adiposity and dysglycemia drivers. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(5), 525-538. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.044

6. Erten, M. (2021). Visfatin as a promising marker of cardiometabolic risk. *Acta Cardiol. Sin.*, 37(5), 464-472. doi:10.6515/ACS.202109\_37(5).20210323B.

7. Luo, J., He, Z., Li, Q., Lv, M., Cai, Y., Ke, W., Niu, X., & Zhang, Z. (2023). Adipokines in atherosclerosis: unraveling complex roles. *Front Cardiovasc Med.*, 10, 1235953. doi:10.3389/fcvm.2023.1235953

8. Dakroub, A., Nasser, S., Younis, N., Bhagani, H., Al-Dhaheri, Y., Pintus, G., ... & Eid, A.H. (2020). Visfatin: a possible role in cardiovascular-metabolic disorders. *Cells*, 9(11), 24-44. doi:10.3390/cells9112444

9. Wang, P., Xu, T.Y., Guan, Y.F., Su, D.F., Fan, G.R., & Miao, C.Y. (2009) Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide. *Cardiovasc Res.*, 81(2), 370-380. doi:10.1093/cvr/cvn288.

10. 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. *Am. J. Med. Sci.*, 343(3), 220-226. doi:10.1097/MAJ.0b013e31822993ff

11. Yamawaki, H., Hara, N., Okada, M., & Hara, Y. (2009) Visfatin causes endothelium-dependent relaxation in isolated blood vessels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 383, 503-508. doi:10.1016/j.bbrc.2009.04.074

12. 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. doi:10.1016/j.ejphar.2021.174333
13. Kolluru, G.K., Shackelford, R.E., Shen, X., Dominic, P. & Kevil, C.G. (2023). Sulfide regulation of cardiovascular function in health and disease. *Nat Rev Cardiol.*, 20, 109-125. doi:10.1038/s41569-022-00741-6
14. Kang, S.C., Sohn, E.H., Lee, S.R. (2020). Hydrogen sulfide as a potential alternative for the treatment of myocardial fibrosis. *Oxid Med Cell Longev.*, 2020, 4105382. doi:10.1155/2020/4105382
15. Yang, G., Ju, Y., Fu, M., Zhang, Y., Pei, Y... & Racine, M., (2018). Cystathionine gamma-lyase/hydrogen sulfide system is essential for adipogenesis and fat mass accumulation in mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1863(2), 165-176. doi:10.1016/j.bbali.2017.11.008
16. Comas, F., & Moreno-Navarrete, J.M. (2021). The impact of H<sub>2</sub>S on obesity-associated metabolic disturbances. *Antioxidants (Basel)*, 10(5), 633. doi:10.3390/antiox10050633
17. 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 in Biology and Medicine*, 1 (2), 114-125. [in Ukrainian]. doi:10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-114-125
18. Novelli, E.L., Diniz, Y.S., Galhardi, C.M., Ebaid, G.M., Rodrigues, H.G., Mani, F., ... & Novelli Filho, J.L. (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals*, 41 (1), 111-119. doi:10.1258/00236770779399518
19. Anyanwu, A. (2013). Impact of Anthocleista vogelii root bark ethanolic extract on weight reduction in high carbohydrate diet induced obesity in male wistar rats. *African Journal Of Biochemistry Research*, 7 (11), 225-232. doi:10.5897/ajbr2013.0733
20. Zhu, Y.Z., Wang, Z.J., Ho, P., Loke, Y.Y., Zhu, Y.C., Huang, S.H. ... & Moore, P.K. (2007). Hydrogen sulfide and its possible roles in myocardial ischemia in experimental rats. *J. Appl. Physiol.*, 102 (1), 261-268. doi:10.1152/jappphysiol.00096.2006
21. 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  $\beta$ -cell dysfunction. *J. Korean Med. Sci.*, 34 (1), e7. doi:10.3346/jkms.2019.34.e7
22. 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. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 11, 60. doi:10.1186/s13098-019-0455-5.
23. 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. doi:10.1088/1742-6596/1294/6/062033
24. Hafiane, A., & Daskalopoulou, S.S. (2020) Adiponectin's mechanisms in high-density lipoprotein biogenesis and cholesterol efflux. *Metabolism.*, 113, 154393. doi:10.1016/j.metabol.2020.154393.
25. 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*, 140, 155381. doi:10.1016/j.metabol.2022.155381.
26. Asghari, S., Hosseinzadeh-Attar, M.J., Ali-poor, 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. *J Trace Elem. Med. Biol.*, 55, 20-25. doi:10.1016/j.jtemb.2019.05.007.
27. 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. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 76(5), 649-657. doi:10.1007/s00228-020-02844-w.
28. Chen, N.X., O'Neill, K., Akl, N.K., & Moe, S.M. (2014) Adipocyte induced arterial calcification is prevented with sodium thiosulfate. *Biochem Biophys Res Commun.*, 449(1), 151-156. doi:10.1016/j.bbrc.2014.05.005.
29. Qiu, X., Liu, K., Xiao, L., Jin, S., Dong, J., Teng, X., ... & Wu Y. (2018) Alpha-lipoic acid regulates the autophagy of vascular smooth muscle cells in diabetes by elevating hydrogen sulfide level. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*, 1864(11), 3723-3738. doi:10.1016/j.bbdis.2018.09.005.
30. Sen, U., Vacek, T.P., Hughes, W.M., Kumar, M., Moshal, K.S., Tyagi, N., ... & Tyagi, S.C. (2008) Cardio-protective role of sodium thiosulfate on chronic heart failure by modulating endogenous H<sub>2</sub>S generation. *Pharmacology*, 82(3), 201-213. doi:10.1159/000156486.
31. Morton, N.M., Beltram, J., Carter, R.N., Michailidou, Z., Gorjanc, G., McFadden C., ... & Horvat S. (2016) Genetic identification of thiosulfate sulfurtransferase as an adipocyte-expressed antidiabetic target in mice selected for leanness. *Nat. Med.*, 22(7), 771-779. doi:10.1038/nm.4115.
32. Kruihof, P.D., Lunev, S., Aguilar Lozano, S.P., de Assis Batista, F., Al-Dahmani, Z.M., Joles, J.A., ... & van Goor H. (2020) Unraveling the role of thiosulfate sulfurtransferase in metabolic diseases. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 1866(6), 165716. doi:10.1016/j.bbdis.2020.165716.

Отримано 21.09.2023

Адреса для листування: О. П. Бобецька, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна, e-mail: olenabobetska@gmail.com.

## THE IMPACT OF H<sub>2</sub>S METABOLISM MODULATORS ON VISFATIN, ADIPONECTIN SERUM LEVELS AND LIPIDS SERUM SPECTRUM IN RATS WITH EXPERIMENTAL OBESITY

### Summary

**Introduction.** Obesity appears to be an important determinant for multimorbidity patterns with cardiovascular diseases among them. Adipose tissue produces a variety of adipokines with proinflammatory, proatherogenic, adipogenic properties but on the other hand possess antiatherogenic and cardioprotective activity. The role of certain adipokines, visfatin, in particular, in obesity comorbidity pathogenesis is quite controversial. Bioregulator, capable to perform cardioprotective effect, hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) is synthesized by heart, vessels, perivascular and visceral adipose tissue. H<sub>2</sub>S and adipokines possible correlations remain unexplored and are interesting in understanding.

**The aim of the study** – to establish the effect of different H<sub>2</sub>S metabolism pathways modulators on visfatin, adiponectin serum levels and lipids serum spectrum in rats with experimental obesity.

**Research Methods.** An experiment was carried out on 70 white non-linear male rats. Stages of the experiment complied with general bioethical principles (Strasburg, 1986, Kyiv, 2001). Experimental obesity (EO) was induced by high-calorie diet applying (4.33 kcal/g, 39.5 % of fats) during 10 weeks. Rats of the control group were fed by a standard diet (2.71 kcal/g, 10.8 % of fats). Over a time interval of 8–10-th weeks of the experimental rats with EO of 5 groups underwent an administration of H<sub>2</sub>S metabolism modulators – propargylglycine (PPG, 50 mg/kg), NaHS (3 mg/kg), zinc sulfate (124 mg/kg), sodium thiosulfate (300 mg/kg),  $\alpha$ -lipoic acid (100 mg/kg). Body mass index (BMI), obesity index (OI), H<sub>2</sub>S, visfatin, adiponectin serum levels, lipid serum spectrum were measured. IBM Statistics SPSS 26 was applied for the data analysis. The significance of the differences was assessed by the Mann-Whitney U test at a significance level of  $p < 0.05$ .

**Results and Discussion.** At the end of the 10-th experimental week BMI and IO elevating in rats fed by high-calorie diet was revealed (1,4-1,6-fold,  $p < 0,001$ , comparing with the control). Obesity rats with PPG intake demonstrated more notable enhancement of somatometric parameters, while rats administered NaHS and cofactors of H<sub>2</sub>S metabolism ( $\alpha$ -lipoic acid, zinc sulfate, sodium thiosulfate) showed milder somatometric changes. Rats with EO manifested an increased visfatin serum level, but decreased adiponectin and H<sub>2</sub>S serum levels with significant correlation to BMI and IO gain, proatherogenic lipid profile disorders. PPG deepened the severity of dysadipokinemia and dyslipidemia in animals with EO while NaHS and cofactors of H<sub>2</sub>S metabolism provoked a decrease in visfatin level, elevation of adiponectin level, downplayed dyslipidemia. The greatest corrective effect was performed by either  $\alpha$ -lipoic acid or zinc sulfate, less significant changes were caused by sodium thiosulfate. EO was associated with H<sub>2</sub>S and visfatin levels reverse correlation and positive correlation with adiponectin level ( $r = -0,67$  and  $0,65$ ,  $p < 0,001$ ).

**Conclusions.** H<sub>2</sub>S is involved in adipokine serum level regulation in obesity. Endogenous H<sub>2</sub>S elevated level is associated with dysadipokinemia and dyslipidemia level out, reducing of visceral obesity, whereas inhibition of H<sub>2</sub>S synthesis aggravates mentioned metabolic disturbances and enhances adipogenesis.  $\alpha$ -Lipoic acid and zinc sulfate provide the most pronounced corrective effect on H<sub>2</sub>S and adipokine in obesity.

KEY WORDS: hydrogen sulfide; obesity; adipokines; dyslipidemia; modulators; rats.