Вестник РУДН. Серия: МЕДИЦИНА
RUDN Journal of MEDICINE. ISSN 2313-0245 (Print). ISSN 2313-0261 (Online)
2024;28(3)
http://journals.rudn.ru/medicine

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-3-331-339
EDN: AFKRGE

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Роль эндогенного H_2S при экспериментальном метаболическом синдроме

Ю.Г. Бирулина, В.В. Иванов, Е.Е. Буйко, О.В. Воронкова, Н.А. Чернышов, С.В. Гусакова

Сибирский государственный медицинский университет, *г. Томск, Российская Федерация*
birulina20@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность.* Газовый трансмиттер сероводород (H_2S) известен как сигнальная молекула, участвующая в регуляции многих клеточных функций в норме и при патологических состояниях. В последнее время активно изучаются биологические эффекты H_2S при ожирении и метаболическом синдроме (МС) с позиции перспективы разработки фармакологических агентов, обеспечивающих патогенетически обоснованную коррекцию данного синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. *Цель работы* состояла в изучении роли эндогенно продуцируемого H_2S в патогенезе метаболических нарушений при экспериментальном МС. *Материалы и методы.* Моделирование диет-индуцированного МС выполняли на крысах-самцах Wistar с помощью высокожировой и высокоуглеводной диеты. У животных определяли массу тела и жировой ткани. В сыворотке крови измеряли показатели углеводного и липидного обмена с использованием наборов реагентов. В жировой ткани фотометрически анализировали уровень активных форм кислорода (АФК) и восстановленного глутатиона (GSH). Концентрацию H_2S в сыворотке крови, жировой ткани и интенсивность его продукции регистрировали спектрофотометрически. *Результаты и обсуждение.* Установлено, что на фоне гипергликемии и инсулинорезистентности снижалась концентрация H_2S в сыворотке крови, жировой ткани и интенсивность продукции H_2S клетками жировой ткани. Выявлена отрицательная корреляция между содержанием H_2S, его продукцией в жировой ткани крыс и массой висцеральной жировой ткани. Обнаружена отрицательная взаимосвязь между концентрацией глюкозы, инсулина, лептина, АФК и уровнем H_2S в сыворотке крови и жировой ткани. Напротив, повышение GSH в жировой ткани прямо коррелировало с увеличением уровня H_2S в сыворотке крови и клетках жировой ткани. *Выводы.* Несмотря на всестороннее изучение регуляторного действия H_2S на функцию клеток-мишеней, сведения о его значимости в развитии и прогрессировании МС весьма неоднозначны и продолжают раскрываться. В нашей работе показано, что в условиях метаболической патологии происходит снижение сывороточной концентрации H_2S и его продукции в жировой ткани, которое коррелирует с развитием ожирения, гипергликемии, инсулинемии, лептинемии, нарушением редокс-статуса.

Ключевые слова: сероводород, метаболический синдром, ожирение, гипергликемия, инсулинорезистентность

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

© Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Воронкова О.В., Чернышов Н.А., Гусакова С.В., 2024

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования, написание рукописи — Ю.Г. Бирулина, В.В. Иванов; эксперимент, статистический анализ — Е.Е. Буйко, Н.А. Чернышов; анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи — О.В. Воронкова, С.В. Гусакова. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Все эксперименты выполнены в соответствии с Женевской конвенцией «Internetional Guiding Principals for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), а также Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.). Исследования были одобрены Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 25.04.2022 г.), г. Томск, Россия.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 18.03.2024 Принята 13.05.2024

Для цитирования: *Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Воронкова О.В., Чернышов Н.А., Гусакова С.В.* Роль эндогенного H_2S при экспериментальном метаболическом синдроме // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 3. С. 331–339. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-3-331-339. EDN: AFKRGE.

The role of endogenous H_2S in experimental metabolic syndrome

Julia G. Birulina ✉, Vladimir V. Ivanov, Evgeny E. Buyko, Olga V. Voronkova, Nikita A. Chernyshov, Svetlana V. Gusakova

Siberian State Medical University, *Tomsk, Russian Federation*
✉ birulina20@yandex.ru

Abstract. *Relevance*. The gasotransmitter hydrogen sulphide (H_2S) is a well-known signalling molecule that is involved in the regulation of a wide range of cellular functions in both health and disease. Its biological effects in obesity and metabolic syndrome (MetS) have been investigated. It is a promising pharmacological target for the correction of MetS and associated diseases. *The aim* of this study is to investigate the role of endogenously produced H_2S in the pathogenesis of metabolic disorders in experimental Met S. *Materials and Methods*. A high-fat and high-carbohydrate diet was used to induce MS in male Wistar rats. The body and adipose tissue weights of the animals were determined. The animals body and adipose tissue weights were measured. Indicators of carbohydrate and lipid metabolism in the blood serum were determined with the use of reagent kits. Additionally, the levels of reactive oxygen species (ROS) and reduced glutathione (GSH) were analyzed in adipose tissue through photometric analysis. The concentration of H_2S in blood serum and adipose tissue, as well as H_2S production by adipocytes, was measured spectrophotometrically. *Results and Discussion*. H_2S concentrations in blood serum, adipose tissue and adipocyte H_2S production were found to decrease in animals with hyperglycaemia and insulin resistance. Additionally, a negative correlation was observed between the H_2S content and production in the adipose tissue of rats with the mass of visceral adipose tissue. Furthermore, a negative relationship was found between the concentrations of glucose, insulin, leptin, ROS and the level of H_2S in blood serum and adipose tissue. In contrast, the increase in glutathione (GSH) in adipocytes was directly correlated with the increase in hydrogen sulfide (H_2S) in serum and adipose tissue cells. *Conclusions*. The regulatory effect of H_2S on target

cell function has been extensively studied. However, its role in the development and progression of MetS remains unclear. Our work demonstrates that under conditions of metabolic pathology, there is a decrease in the serum concentration of H2S and its production in adipose tissue. This decrease correlates with the development of obesity, hyperglycemia, insulinemia, leptinemia, and redox imbalance.

Keywords: hydrogen sulfide, metabolic syndrome, obesity, hyperglycemia, insulin resistance

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Julia G. Birulina, Vladimir V. Ivanov — research concept and design development, manuscript writing; Evgeny E. Buyko, Nikita A. Chernyshov — experimental part, statistical data processing; Olga V. Voronkova, Svetlana V. Gusakova — data interpretation and analysis, manuscript editing. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. All experiments were performed in accordance with the Geneva Convention "International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals" (Geneva, 1990), as well as the World Medical Association Declaration of Helsinki on the Humane Treatment of Animals (2000 edition). The study was approved by the by the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) of the Siberian State Medical University (protocol No. 1, 25.04.2022), Tomsk, Russia.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 18.03.2024 Accepted 13.05.2024

For citation. Birulina JG, Ivanov VV, Buyko EE, Voronkova OV, Chernyshov NA, Gusakova SV. The role of endogenous H_2S in experimental metabolic syndrome. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(3):331–339. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-3-331-339. EDN: AFKRGE.

Введение

Газотрансмиттеры представляют собой небольшие молекулы эндогенного газа, которые обладают способностью диффундировать в клетки для взаимодействия со своими мишенями и индуцировать ряд внутриклеточных реакций сигнальной трансдукции [1, 2]. Ввиду высокой растворимости в липидах для проникновения через клеточные мембраны газотрансмиттерам не требуется взаимодействие с рецепторами плазматической мембраны, равно как и участие специального переносчика для передачи сигнала.

Сероводород (H_2S), наряду с оксидом азота (NO) и оксидом углерода (CO), также принадлежит к семейству газомедиаторов [3]. Несмотря на то, что H_2S был ранее известен как токсичный газ, многочисленные экспериментальные исследования показывают, что он производится ферментативно во многих клетках организма млекопитающих и человека, а также опосредует ряд таких физиологических функций, как регуляция сосудистого тонуса, ангиогенез [4], нейротрансмиссия [5], продукция инсулина [6], апоптоз, воспалительная реакция [7] и др. Показано, что свои эффекты H_2S реализует через широкий спектр сигнальных молекул, реагируя с супероксид-анионом, перекисью водорода, пероксинитритом, тиоловыми производными и NO, воздействует на различные транскрипционные факторы (Nrf2, FoxO3, NF-kB) [8, 9], а также ионные каналы [4] в клетках-мишенях.

В то же время в литературе имеются сведения о том, что при различных патологических состояниях, ассоциированных с нарушением обмена веществ, таких как сахарный диабет, ожирение,

метаболический синдром (МС), происходит нарушение продукции и снижение биодоступности H_2S [10, 11]. Метаболические и гемодинамические нарушения, возникающие при МС, вероятно, оказывают влияние на баланс данного газомедиатора и механизмы его воздействия. Противоречивость данных об эффекторном потенциале H_2S при МС, а также ассоциированных с ним социально-значимых заболеваний, делает его перспективным объектом для исследований. Существующие на сегодняшний день сведения о влиянии H_2S на клеточный гомеостаз позволяют рассматривать его в качестве возможного претендента на роль протекторного биологического агента.

Таким образом, целью исследования явилось изучение роли эндогенно продуцируемого H_2S в патогенезе метаболических нарушений при экспериментальном МС.

Материал и методы

Для исследований было выполнено моделирование МС в эксперименте на крысах-самцах Wistar (25 самцов, возраст на начало исследования 6 недель) по ранее описанной методике [12]. Протокол исследования был одобрен Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 25.04.2022 г.). Крысы контрольной группы получали стандартный корм («Чара», Ассортимент-Агро, РФ). Крысы опытной группы в течение 12 недель находились на высокожировой и высокоуглеводной диете (ВЖВУД) с заменой питьевой воды на 20 % раствор фруктозы. Животных выводили из эксперимента CO_2-эвтаназией. Выполняли забор крови из сердца, которую затем центрифугировали (2000 g, 10 мин) для получения сыворотки. Извлекали и взвешивали висцеральную жировую ткань. В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы (Glucose-TR, Chronolab, Испания), инсулина (Insulin Rat ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific, США), лептина (Rat Leptin ELISA Kit, ELK Biotechnology, КНР). Рассчитывали индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: (сывороточный инсулин) × (сывороточная глюкоза)/22,5.

Концентрацию H_2S в сыворотке крови определяли по методике Li L. и соавт. [13], для чего аликвоты сыворотки смешивали с дистиллированной водой, ацетатом цинка (1 % масс./об.), трихлоруксусной кислотой (10 % масс./об.), N, N-диметил-п-фенилендиаминсульфат (20 мкмоль/л) и $FeCl_3$ (30 мкмоль/л) в 7,2 М HCl. Через 15 мин измеряли оптическую плотность при 670 нм с использованием микропланшетного ридера Tecan Infinite200 (Infinite 200 Pro M-plex, Tecan, Швейцария). Концентрацию H_2S в сыворотке крови рассчитывали по калибровочной кривой с использованием NaHS (1–250 мкмоль/л) и выражали в мкмоль/л. Для определения содержания и интенсивности продукции H_2S в жировой ткани крыс по методу Mok Y.Y.P. и соавт. [14] фрагменты ткани гомогенизировали в ледяном 100 ммоль/л калий-фосфатном буфере (pH 7,4). К гомогенату добавляли L-цистеин (10 ммоль/л), пиридоксаль-5’-фосфат (2 ммоль/л), физиологический раствор и инкубировали в течение 30 мин (37 °C). Затем вводили ацетат цинка (1 % масс./об.) и добавляли раствор трихлоруксусной кислоты (10 % масс./об.). Для определения базального (исходного) уровня H_2S в тканях трихлоруксусную кислоту вносили непосредственно перед добавлением L-цистеина. Затем добавляли N, N-диметил-п-фенилендиаминсульфат (20 мкмоль/л) и $FeCl_3$ (30 мкмоль/л) в 7,2 М HCl. После инкубации смеси в течение 10 мин (37 °C) пробы центрифугировали при 10000 об/мин, отбирали супернатант и измеряли оптическую плотность (670 нм) с помощью микропланшетного ридера (Infinite 200 Pro M-plex, Tecan, Швейцария). Концентрацию H_2S рассчитывали по калибровочной кривой NaHS (1–250 мкмоль/л), результаты выражали в нмоль образовавшегося H_2S/мг белка. Активность продукции H_2S выражали в нмоль H_2S/(мин*мг белка).

Содержание активных форм кислорода (АФК) в жировой ткани определяли флуоресцентным методом [15] с помощью микропланшетного ри-

Sulfatonic®

дера (Infinite 200 Pro M-plex, Tecan, Швейцария). Для определения содержания восстановленного глутатиона (GSH) жировую ткань (100 мг) гомогенизировали в 5 % растворе сульфосалициловой кислоты, затем центрифугировали при 15000 g (2–4°C, 15 мин), собирали супернатант и фотометрировали на спектрофотометре СФ-2000 (Спектр, РФ). Количественное определение белка выполняли в реакции с бицинхониновой кислотой (BCA Protein Assay Kit, Sigma-Aldrich, США). Результаты представляли в нмоль/мг белка.

Статистическую обработку данных проводили в программе SPSS Statistics 23. Данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены в виде среднего (*M*) и стандартного отклонения (±*SD*), неподчиняющиеся — медианы (*Me*), 25-го и 75-го перцентилей (*Q25; Q75*). Анализ различий между выборками выполняли при помощи t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между показателями определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Диет-индуцированная экспериментальная модель МС у крыс является одним из относительно простых и доступных инструментов, позволяющих изучать взаимодействие различных факторов в механизмах формирования как самих метаболических нарушений, так и их осложнений, а также оценивать влияние различных биологически активных молекул, в том числе газомедиаторов, на патогенез МС [12, 16]. В результате проведенного эксперимента нами установлено, что содержание животных опытной группы в течение 12 недель на ВЖВУД приводило к увеличению массы тела, удельной массы висцеральной жировой ткани, а также к повышению в крови концентрации глюкозы, инсулина, лептина, триацилглицеролов и холестерола. Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR у крыс с МС был статистически значимо выше, чем у животных группы контроля (табл. 1).

Таблица 1/ Table 1

Показатели лабораторных и инструментальных исследований, характеризующих формирование метаболического синдрома у крыс / Laboratory and instrumental parameters of metabolic syndrome in rats

Параметр/ Parameter	Группа / Group	
	Контрольная (n = 13)/ Control (n = 13)	Опытная (n = 12)/ Experimental (n = 12)
Масса тела (г)/ Body weight (g)	416,8 ± 25,1	462,5 ± 37,2*
Удельная масса жировой ткани (г)/ Adipose tissue/body weight ratio (g)	2,2 ± 0,6	3,6 ± 0,8*
Глюкоза (ммоль/л)/ Glucose (mmol/l)	5,3 ± 0,4	7,2 ± 0,6*
Инсулин (пмоль/л)/ Insulin (pmol/l)	10,9 ± 3,3	20,1 ± 5,8*
HOMA-IR	2,6 ± 0,4	6,3 ± 0,8*
Лептин (нг/мл)/ Leptin (ng/ml)	2,8 ± 0,4	4,5 ± 0,6*
Триацилглицеролы (ммоль/л)/ Triacylglycerols (mmol/l)	1,3 ± 0,2	1,8 ± 0,3*
Холестерол (ммоль/л)/ Cholesterol (mmol/l)	1,9 ± 0,4	2,7 ± 0,5*

Примечание: * — различия при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Note: * $p < 0,05$ significance vs. control group.

Уровень АФК в жировой ткани крыс, получавших ВЖВУД, в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$) превышал соответсвующее значение в контрольной группе животных, тогда как концентрация GSH у животных опытной группы оказалась ниже в среднем в 1,4 раза ($p < 0,05$) у животных опытной группы (рис. 1). Таким образом, полученные нами данные подтверждают факт формирования у крыс опытной группы характерных для МС метаболических нарушений, как на системном уровне, так и на уровне прооксидантной активности жировой ткани, что, в целом, определяет воспроизведенную модель МС как приемлемую для оценки патогенетической значимости эндогенно продуцируемого H_2S у экспериментальных животных.

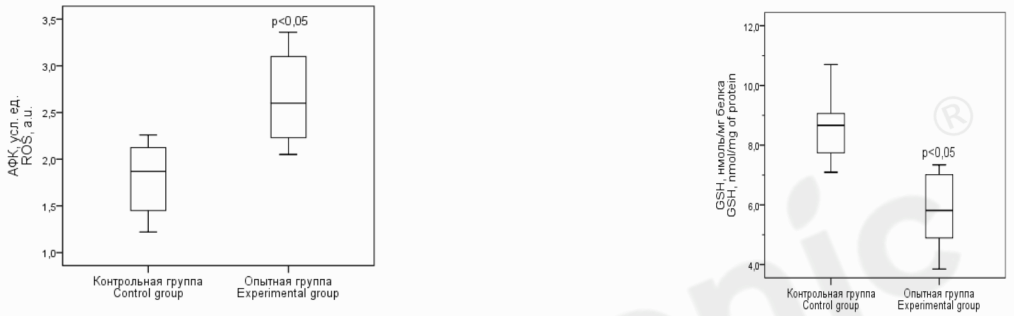


Рис. 1. Уровень АФК и восстановленного глутатиона (GSH) в жировой ткани крыс контрольной и опытной группы. *p* — различия по сравнению с контрольной группой

Fig. 1. Concentration of ROS and reduced glutathione (GSH) in the adipose tissue of control and experimental rats. *p* — significance to control group

Установлено, что на фоне возникающей гипергликемии и инсулинорезистентности при питании крыс высококалорийным рационом концентрация H_2S в сыворотке крови, жировой ткани и продукция H_2S адипоцитами экспериментальных животных статистически значимо снижалась по сравнению с животными контрольной группы (табл. 2). В результате статистического анализа установлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией H_2S, а также активностью его наработки в жировой ткани и удельной массой висцерального жира у крыс опытной группы (рис. 2).

Таблица 2 / Table 2

Концентрация H_2S в сыворотке крови и интенсивность его продукции в жировой ткани у крыс с метаболическим синдромом / Concentration of H_2S in serum and H_2S production in adipose tissue of rats with metabolic syndrome

Параметр / Parameter	Группа / Group	
	Контрольная (n = 13) / Control (n = 13)	Опытная (n = 12) / Experimental (n = 12)
H_2S в сыворотке крови (мкмоль/л) / Serum H_2S (μmol/l)	19,5 ± 4,6	15,2 ± 1,9*
H_2S в жировой ткани (нмоль/мг белка) / Adipose tissue H_2S (nmol/mg of protein)	1,4 ± 0,4	1,1 ± 0,2*
Продукция H_2S в жировой ткани (пмоль/(мин*мг белка)) / H_2S production in adipose tissue (pmol/(min*mg of protein))	213,0 ± 32,1	126,9 ± 19,8*

Примечание: * — различия при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Note: * $p < 0,05$ significance vs. control group.

Представленные на сегодняшний день литературные данные о взаимосвязи избыточного накопления жировой ткани и системы биосинтеза H_2S неоднозначны. Ряд исследователей отмечали как увеличение [17], так и снижение [6, 18, 19] экспрессии ферментов синтеза H_2S (CBS — цистатионин-β-синтаза, CSE — цистатионин-γ-лиаза, MST — меркаптопируватсульфотрансфераза) и его продукции в клетках различных органов, в том числе жировой ткани, в зависимости от типа диеты, продолжительности высококалорийного кормления, вида экспериментальных животных. Введение in vivo доноров H_2S или стимуляция эндогенного синтеза H_2S способствовали накоплению жировой массы у мышей в эксперименте, тогда как истощение продукции H_2S предотвращало развитие ожирения у животных, вызванного диетой с высоким содержанием жиров [20]. В свою очередь, Ren H. с колл. продемонстрировали, что высококалорийная диета, содержащая концентрат молочного белка, предотвращала ожирение у крыс, что могло быть связано с увеличением уровня H_2S в плазме крови [21]. Также имеются экспериментальные данные подтверждающие, что продолжительное кормление животных калорийным рационом сопровождается дефицитом эндогенного H_2S [19]. Авторы клинических исследований сообщали о повышении концентрации H_2S в выдыхаемом воздухе у детей с ожирением [22] и увеличении концентрации H_2S плазме крови у взрослых с морбидным ожирением пропорционально увеличению жировой массы [23].

Sulfatonic®

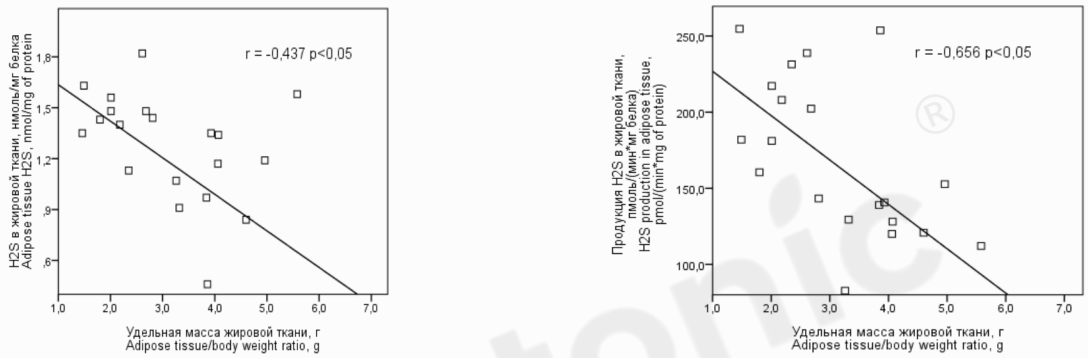


Рис. 2. Зависимость концентрации H2S и интенсивности его продукции от массы жировой ткани у крыс контрольной и опытной группы. r — коэффициент корреляции Спирмена, p — различия по сравнению с контрольной группой

Fig. 2. Relationship of the concentration of H2S and H2S production with the adipose tissue/body weight ratio in rats of the control and experimental groups; r — Spearman's correlation coefficient; p — significance vs. control group

При анализе взаимосвязи между различными биохимическими показателями и содержанием H_2S в сыворотке крови и жировой ткани было установлено, что концентрация глюкозы, инсулина и лептина в крови, а также содержание АФК в жировой ткани, отрицательно коррелировали с уровнем H_2S в сыворотке крови и в жировой ткани. Напротив, высокая концентрация GSH в жировой ткани положительно коррелировала с увеличением уровня H_2S в сыворотке крови и жировой ткани (табл. 3).

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязи между биохимическими показателями и концентрацией H_2S в сыворотке крови и жировой ткани крыс с метаболическим синдромом / Correlations between biochemical parameters and H_2S concentration in blood serum and adipose tissue of rats with metabolic syndrome

Параметр/ Parameter	H_2S в сыворотке крови (мкмоль/л)/ Serum H_2S (μmol/l)	H_2S в жировой ткани (нмоль/мг белка)/ Adipose tissue H_2S (nmol/mg of protein)
Глюкоза (ммоль/л)/Glucose (mmol/l)	−0,55*	−0,62*
Инсулин (пмоль/л)/ Insulin (pmol/l)	−0,42*	−0,32
Лептин (нг/мл)/ Leptin (ng/ml)	−0,56*	−0,36*
АФК жировой ткани (усл. ед.)/ Adipose tissue ROS (a. u.)	−0,49*	−0,63*
GSH жировой ткани (нмоль/мг белка)/ Adipose tissue GSH (nmol/mg of protein)	0,45*	0,43*

Примечание: * — $p < 0,05$.
Note: * $p < 0,05$.

Вопрос о том, каким образом гипергликемия влияет на биосинтез H_2S остается спорным. Было обнаружено, что высокий уровень глюкозы (20 ммоль/л) подавлял выработку H_2S в клетках инсулиномы крысы INS-1E. Напротив, глюкоза в концентрации 10 или 20 ммоль/л индуцировала выработку H_2S в мышиных β-клетках островков MIN6 за счет усиления экспрессии CSE [24]. В экспериментах Wu L. и колл. было показано, что у крыс Zucker с диабетом и ожирением скорость продукции эндогенного H_2S была выше, чем у крыс без диабета, а ингибирование его продукции способствовало восстановлению уровня глюкозы почти до нормального уровня [25]. Сходные результаты были получены на мышиной модели ожирения с донором GYY4137 [155]. В литературе имеются данные, что как эндогенный, так и экзогенный H_2S ингибируют секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы [11, 17]. Установлено, что газомедиатор H_2S вовлечен в регуляцию инсулин-зависимого поглощения глюкозы жировой тканью. При этом сообщается как о стимуляции [26], так и о торможении этого процесса H_2S за счет его влияния на различные молекулярные мишени, такие как ГЛЮТ-4, PPARγ, PIP3, Akt [10, 21].

Результаты проведенных нами лабораторных тестов свидетельствуют об усилении метаболической активности жировой ткани у животных с МС (гиперлептинемия), а также о сдвиге редокс-

Sulfatonic®

баланса жировой ткани в сторону прооксидантной активности (повышение концентрации АФК и снижение уровня GSH). В литературе представлены данные об участии H_2S в регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза клеток путем посттрансляционной модификаций остатков цистеина (RSH) в персульфиды (RSSH), активации антиоксидантных ферментов, таких как глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза, увеличения в клетках GSH [7, 8] Выявленная нами отрицательная корреляция между концентрацией H_2S, уровнем лептина и АФК в жировой ткани свидетельствует о вовлечении системы эндогенного биосинтеза H_2S в патогенез метаболических нарушений, индуцированных ВЖВУД у экспериментальных животных. При этом снижение концентрации H_2S может рассматриваться как один из факторов системной воспалительной реакции, ассоциированной с ожирением и МС. Тем не менее, широкий спектр и неоднозначность направленности биологических эффектов газомедиатора H_2S создают предпосылки для дальнейшего изучения его роли в физиологических условиях и при развитии метаболических нарушений.

Выводы

Несмотря на всестороннее изучение влияния H_2S на регуляцию различных клеточных функций, сведения о его значимости в развитии и прогрессировании МС продолжают раскрываться и являются во многом противоречивыми. В нашей работе показано, что выраженные нарушения обмена веществ, характеризующие развитие МС у экспериментальных животных (гипергликемия, инсулинемия, лептинемия, прооксидантный редокс-статус), сопровождаются снижением сывороточной концентрации H_2S и его продукции в жировой ткани. Приняв во внимание вовлеченность системы эндогенного биосинтеза H_2S в оперирование процессов регуляции гомеостаза, следует подчеркнуть актуальность дальнейшего изучения клеточных и молекулярных механизмов действия газомедиатора H_2S на клетки-мишени в норме и при метаболической патологии.

References/Библиографический список

1. Kolluru GK, Shen X, Yuan S, Kevil CG. Gasotransmitter Heterocellular Signaling. *Antioxid Redox Signal.* 2017;26(16):936–960. doi:10.1089/ars.2016.6909
2. Cirino G, Szabo C, Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiol Rev.* 2023;103(1):231–276. doi: 10.1152/physrev.00028.2021
3. Hendriks KD, Maassen H, van Dijk PR, Henning RH, van Goor H, Hillebrands JL. Gasotransmitters in health and disease: a mitochondria-centered view. *Curr Opin Pharmacol.* 2019;45:87–93. doi: 10.1016/j.coph.2019.07.001
4. Liu YH, Lu M, Hu LF, Wong PT, Webb GD, Bian JS. Hydrogen sulfide in the mammalian cardiovascular system. *Antioxid Redox Signal.* 2012;17(1):141–185. doi: 10.1089/ars.2011.4005
5. Nagpure BV, Bian JS. Brain, Learning, and Memory: Role of H_2S in Neurodegenerative Diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;230:193–215. doi: 10.1007/978–3–319–18144–8_10
6. Comas F, Moreno-Navarrete JM. The Impact of H_2S on Obesity-Associated Metabolic Disturbances. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(5):633. doi: 10.3390/antiox10050633
7. Pandey T, Pandey V. Hydrogen sulfide (H_2S) metabolism: Unraveling cellular regulation, disease implications, and therapeutic prospects for precision medicine. *Nitric Oxide.* 2024;144:20–28. doi: 10.1016/j.niox.2024.01.004
8. Filipovic MR, Zivanovic J, Alvarez B, Banerjee R. Chemical Biology of H_2S Signaling through Persulfidation. *Chem Rev.* 2018;118(3):1253–1337. doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00205
9. Wu Z, Barayeu U, Schilling D, Dick TP, Pratt DA. Emergence of (hydro)persulfides as suppressors of lipid peroxidation and ferroptotic cell death. *Curr Opin Chem Biol.* 2023;76:102353. doi: 10.1016/j.cbpa.2023.102353
10. Bełtowski J, Wiórkowski K. Role of Hydrogen Sulfide and Polysulfides in the Regulation of Lipolysis in the Adipose Tissue: Possible Implications for the Pathogenesis of Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1346. doi: 10.3390/ijms23031346
11. Gheibi S., Jeddi S., Kashfi K., Ghasemi A. Effects of Hydrogen Sulfide on Carbohydrate Metabolism in Obese Type 2 Diabetic Rats. *Molecules.* 2019;24(1):190. doi: 10.3390/molecules24010190
12. Birulina JG, Ivanov VV, Buyko EE, Bykov VV, Smagliy LV., Nosarev AV, Petrova IV, Gusakova SV, Popov OS, Vasilev VN. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(4):14–20. (In Russian). [*Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Быков В.В., Смаглий Л.В., Носарев А.В., Петрова И.В., Гусакова С.В., Попов О.С., Васильев В.Н.* Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты // Бюллетень сибирской медицины. 2020. Т. 19, № 4. С. 14–20]. doi: 10.20538/1682–0363–2020–4–14–20
13. Li L, Bhatia M, Zhu YZ, Zhu YC, Ramnath RD, Wang ZJ, Anuar FB, Whiteman M, Salto-Tellez M, Moore PK. Hydrogen sulfide is a novel mediator of lipopolysaccharide-induced inflammation in the mouse. *FASEB J.* 2005;19(9):1196–1198. doi: 10.1096/fj.04–3583fje
14. Mok YY, Atan MS, Yoke Ping C, Zhong Jing W, Bhatia M, Moochhala S, Moore PK. Role of hydrogen sulphide in haemorrhagic shock in the rat: protective effect of inhibitors of hydrogen sulphide biosynthesis. *Br J Pharmacol.* 2004;143(7):881–889. doi: 10.1038/sj.bjp.0706014

Sulfatonic®

15. Liu L, Zou P, Zheng L, Linarelli LE, Amarell S, Passaro A, Liu D, Cheng Z. Tamoxifen reduces fat mass by boosting reactive oxygen species. *Cell Death Dis.* 2015;6(1): e1586. doi: 10.1038/cddis.2014.553

16. Revenko O, Pavlovskiy Y, Savytska M, Yashchenko A, Kovalyshyn V, Chelpanova I, Varyvoda O, Zayachkivska O. Hydrogen Sulfide Prevents Mesenteric Adipose Tissue Damage, Endothelial Dysfunction, and Redox Imbalance From High Fructose Diet-Induced Injury in Aged Rats. *Front Pharmacol.* 2021;12:693100. doi: 10.3389/fphar.2021.693100

17. Feng X, Chen Y, Zhao J, Tang C, Jiang Z, Geng B. Hydrogen sulfide from adipose tissue is a novel insulin resistance regulator. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;380(1):153–159. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.01.059

18. Abramavicius S, Petersen AG, Renaltan NS, Prat-Duran J, Torregrossa R, Stankevicius E, Whiteman M, Simonsen U. GYY4137 and Sodium Hydrogen Sulfide Relaxations Are Inhibited by L–Cysteine and KV7 Channel Blockers in Rat Small Mesenteric Arteries. *Front Pharmacol.* 2021;12:613989. doi: 10.3389/fphar.2021.613989

19. Katsouda A, Szabo C, Papapetropoulos A. Reduced adipose tissue H_2S in obesity. *Pharmacol Res.* 2018;128:190–199. doi: 10.1016/j.phrs.2017.09.023

20. Yang G, Ju Y, Fu M, Zhang Y, Pei Y, Racine M, Baath S, Merritt TJS, Wang R, Wu L. Cystathionine gamma-lyase/hydrogen sulfide system is essential for adipogenesis and fat mass accumulation in mice. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2018;1863(2):165–176. doi: 10.1016/j.bbalip.2017.11.008

21. Ren H, Liu TC, Lu Y, Zhang K, Xu Y, Zhou P, Tang X. A comparison study of the influence of milk protein versus whey protein in high-protein diets on adiposity in rats. *Food Funct.* 2021;12(3):1008–1019. doi: 10.1039/d0fo01960g

22. Alkhouri N, Eng K, Cikach F, Patel N, Yan C, Brindle A, Rome E, Hanouneh I, Grove D, Lopez R, Hazen SL, Dweik RA. Breathprints of childhood obesity: changes in volatile organic compounds in obese children compared with lean controls. *Pediatr Obes.* 2015;10(1):23–9. doi: 10.1111/j.2047–6310.2014.221.x

23. 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 JM, Moreno-Navarrete JM. Morbidly obese subjects show increased serum sulfide in proportion to fat mass. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(2):415–426. doi: 10.1038/s41366–020–00696-z

24. Zhang L, Yang G, Tang G, Wu L, Wang R. Rat pancreatic level of cystathionine γ-lyase is regulated by glucose level via specificity protein 1 (SP1) phosphorylation. *Diabetologia.* 2011;54(10):2615–25. doi: 10.1007/s00125–011–2187–4

25. Wu L, Yang W, Jia X, Yang G, Duridanova D, Cao K, Wang R. Pancreatic islet overproduction of H_2S and suppressed insulin release in Zucker diabetic rats. *Lab Invest.* 2009;89(1):59–67. doi: 10.1038/labinvest.2008.109

26. Manna P, Jain SK. Vitamin D up-regulates glucose transporter 4 (GLUT4) translocation and glucose utilization mediated by cystathionine-γ-lyase (CSE) activation and H_2S formation in 3T3L1 adipocytes. *J Biol Chem.* 2012;287(50):42324–32. doi: 10.1074/jbc.M112.407833

Ответственный за переписку: Бирулина Юлия Георгиевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: birulina20@yandex.ru
Бирулина Ю.Г. SPIN 4878-1005; ORCID 0000-0003-1237-9786
Иванов В.В. SPIN 4961-9959; ORCID 0000-0001-9348-4945
Буйко Е.Е. SPIN 6383-3580; ORCID 0000-0002-6714-1938
Воронкова О.В. SPIN 8005-8110; ORCID 0000-0001-9478-3429
Чернышов Н.А. SPIN 7863-9900; ORCID 0000-0002-4008-5606
Гусакова С.В. SPIN 8973-8056; ORCID 0000-0001-5047-8668

Corresponding author: Birulina Julia Georgievna — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Biophysics and Functional Diagnostics Division, Siberian State Medical University, Russian Federation, 634050, Tomsk, Moskovsky trakt, 2. E-mail: birulina20@yandex.ru
Birulina J.G. ORCID 0000-0003-1237-9786
Ivanov V.V. ORCID 0000-0001-9348-4945
Buyko E.E. ORCID 0000-0002-6714-1938
Voronkova O.V. ORCID 0000-0001-9478-3429
Chernyshov N.A. ORCID 0000-0002-4008-5606
Gusakova S.V. ORCID 0000-0001-5047-8668