

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-18-25>
УДК 616-008.9:616-056.257:611.018.26:612.015.39(048.8)

Дисфункция периваскулярной жировой ткани при метаболическом синдроме и ожирении: роль газотрансмиттера сероводорода (обзор литературы)

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

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Необходимость разработки новых подходов для диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с метаболическим синдромом и ожирением, ставит перед фундаментальной наукой задачу по поиску эффективных соединений для патогенетически обоснованной коррекции возникающих нарушений. По мере того как появляется все больше сведений о механизмах, лежащих в основе патогенеза ССЗ, особое внимание уделяется роли периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы. ПВЖТ представляет собой метаболически активный эндокринный элемент, способный регулировать тонус кровеносных сосудов, функцию эндотелия, рост и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток. Однако при метаболической патологии происходит нарушение функциональной активности клеточных элементов ПВЖТ и баланса продуцируемых ими вазоактивных веществ, что способствует возникновению и прогрессированию ССЗ. В обзоре систематизированы данные о морфофункциональных изменениях ПВЖТ при метаболическом синдроме и ожирении, рассмотрена проблема дисфункции ПВЖТ как патогенетического фактора сердечно-сосудистой патологии, проанализированы существующие сведения о газовом трансмиссоре сероводорода (H₂S), продуцируемом ПВЖТ, как перспективном вазорегуляторном агенте.

Ключевые слова:	периваскулярная жировая ткань; сероводород; метаболический синдром; ожирение; сосудистая дисфункция.
Финансирование:	статья подготовлена без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Для цитирования:	Бирулина Ю.Г., Воронкова О.В., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Чернышов Н.А., Гусакова С.В., Ковалев И.В. Дисфункция периваскулярной жировой ткани при метаболическом синдроме и ожирении: роль газотрансмиттера сероводорода (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):18–25. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-18-25 .

Dysfunction of perivascular adipose tissue in metabolic syndrome and obesity: the role of the gasotransmitter hydrogen sulfide (review)

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

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU),
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The development of novel strategies for diagnosing, treating, and preventing cardiovascular diseases (CVDs) linked to metabolic syndrome and obesity presents a significant challenge for the scientific community. There is a pressing need to

✉ Бирулина Юлия Георгиевна, e-mail: birulina20@yandex.ru.

identify effective compounds that target the underlying pathogenic mechanisms of these disorders. Increasing knowledge about the pathogenesis of CVDs has highlighted the crucial role of perivascular adipose tissue (PVAT) in maintaining cardiovascular homeostasis. PVAT is a metabolically active endocrine organ that plays a key role in regulating blood vessel tone, endothelial function, and the growth and proliferation of vascular smooth muscle cells. However, in metabolic disorders, there is a disruption in the functional activity of PVAT cellular components and an imbalance in the production of vasoactive substances, leading to the development and progression of CVDs. This review systematically examines the morphofunctional changes in PVAT associated with metabolic syndrome and obesity, emphasizes the dysfunction of PVAT as a key pathogenetic factor in cardiovascular disease, and evaluates the potential of hydrogen sulfide (H₂S) produced by PVAT as a promising vasoregulatory agent based on existing data.

Keywords:	perivascular adipose tissue; hydrogen sulfide; metabolic syndrome; obesity; vascular dysfunction.
Funding:	the article was prepared without the financial support of grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
For citation:	Birulina Ju.G., Voronkova O.V., Ivanov V.V., Buyko E.E., Chernyshov N.A., Gusakova S.V., Kovalev I.V. Dysfunction of perivascular adipose tissue in metabolic syndrome and obesity: the role of the gasotransmitter hydrogen sulfide (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):18–25. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-18-25 .

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему занимают лидирующую позицию как основная причина смертности трудоспособного населения во всем мире [1]. Нездоровое высококалорийное питание, отсутствие физической активности, вредные привычки являются наиболее важными поведенческими факторами риска сердечно-сосудистых катастроф [2]. По мере того как появляется все больше сведений о механизмах, лежащих в основе ССЗ, особое внимание уделяется роли периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы [3–4]. ПВЖТ представляет собой специализированный тип жировой ткани, которая окружает большинство кровеносных сосудов у млекопитающих. ПВЖТ является метаболически активным эндокринным элементом, способным регулировать тонус кровеносных сосудов, функцию эндотелия, рост и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) [5–6].

В контексте регуляции сосудистого тонуса в физиологических условиях ПВЖТ оказывает мощный вазорелаксирующий эффект, высвобождая большое количество таких вазоактивных веществ, как оксид азота (NO), сероводород (H₂S), пероксид водорода (H₂O₂), простагландин, метиловый эфир пальмитиновой кислоты, ангиотензин 1-7, адипонектин, лептин и оментин [7]. Однако при различных патологических состояниях, в т. ч. при нарушении обмена веществ, функциональная активность ПВЖТ изменяется, что сопровождается снижением продукции вазорелаксирующих и увеличением выработки сократительных факторов, включая супероксид-анион, ангиотензин II, катехоламины, простагландины, хемерин, резистин и висфатин [8–9].

Дисфункция клеточных элементов ПВЖТ приводит к структурным изменениям сосудистой стенки и, как следствие, прогрессированию ССЗ. Необходимость разработки новых подходов для диагностики, лечения и профилактики ССЗ, ассоциированных с метаболическим синдромом и ожирением, ставит перед фундаментальной наукой задачу по поиску эффективных соединений для патогенетически обоснованной коррекции возникающих нарушений. В качестве одного из перспективных соединений, претендующих на роль фармакологического агента с высоким тера-

певтическим потенциалом, исследователи рассматривают газотрансмиттер H₂S, принимая во внимание его значимое влияние на клеточный гомеостаз.

Цель обзора: обсуждение и анализ современных литературных данных, отражающих особенности дисфункции и секреторного профиля ПВЖТ при метаболическом синдроме и ожирении, а также вазорегуляторной роли H₂S, продуцируемого ПВЖТ, в патогенезе сердечно-сосудистой патологии.

При подготовке обзора были использованы следующие полнотекстовые и библиографическо-реферативные базы данных: Национальной медицинской библиотеки США (PubMed, Medline); научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU; научной электронной библиотеки КиберЛенинка (cyberleninka.ru); электронно-библиотечной системы Book-Up; Национальной электронной библиотеки (rusneb.ru). Поиск источников первичной информации осуществлялся на глубину 10 лет (2014–2024 гг.).

Периваскулярная жировая ткань при метаболическом синдроме и ожирении

Известно, что при определенных патологических состояниях, таких как ожирение, артериальная гипертензия или сахарный диабет, ПВЖТ значительно снижает свое вазорелаксирующее действие и может даже усиливать сокращение кровеносных сосудов, приводя к нарушениям кардиометаболического гомеостаза [7, 10]. Установлено, что вазорелаксирующий эффект ПВЖТ полностью устранялся или значительно снижался в мышинной модели ожирения, вызванного диетой, а также в генетической модели метаболического синдрома у мышей. Вызванная ожирением дисфункция ПВЖТ коррелировала с повышением артериального давления у грызунов в модели диет-индуцированного ожирения [9]. У мышей с нокаутом гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), получавших диету с высоким содержанием жиров, наблюдалось развитие артериальной гипертензии, значительное повышение экспрессии маркеров воспаления и гипоксии в ПВЖТ, а также сывороточного хемерина [11].

Повышение концентрации хемерина при ожирении в последнее время рассматривается как важный

прогностический маркер сосудистой дисфункции. Констрикторный эффект ПВЖТ, по-видимому, опосредован усилением продукции сократительных факторов, в том числе супероксид-аниона, катехоламинов, простагландин-ов, ангиотензина II [12]. Так, через рецептор Ang II типа 1 (AT1R) ангиотензин II усиливает реакции окислительного стресса и снижает биодоступность NO путем подавления активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в сосу-дистых эндотелиальных клетках. Кроме того, известно, что ангиотензин II способствует выработке вазоконстрик-торов, в том числе производных эндотелина-1 и циклоок-сигеназы-1, которые индуцируют окислительный стресс и нарушают функцию эндотелия сосудов.

Также было установлено, что кратковременная диета с высоким содержанием жиров, на которой находились лабораторные мыши в течение 2 нед., приводила к за-метному повышению в крови уровня провоспалитель-ного адипокина лептина и хемокина CCL3 и, напротив, к снижению экспрессии противовоспалительного рецепто-ра, активируемого пролифераторами пероксисом гамма (PPAR γ), и адипонектина [13]. К.Е. Zaborска и соавт. про-демонстрировали, что ожирение приводит к разобщению eNOS и снижению биодоступности NO из-за дефицита L-аргинина [14]. Также было установлено, что у мышей диета с высоким содержанием жиров способствует раз-витию воспаления в ПВЖТ, снижает фосфорилирование AMP-зависимой протеинкиназы (AMPK) и ослабляет ва-зорелаксирующий эффект ПВЖТ грудной аорты [12].

Хроническое системное воспаление, формирующе-ся при метаболическом синдроме и ожирении, способ-ствует существенному изменению клеточного состава ПВЖТ, в частности, повышению количества макрофагов [15]. Инфильтрация макрофагами ПВЖТ у мышей, полу-чавших диету с высоким содержанием жиров, приводи-ла к усилению воспалительной реакции и повышению активности НАДФН-оксидазы – основного источника су-пероксидного аниона, а также к снижению экспрессии супероксиддисмутазы и глутатиона в мезентериальной ПВЖТ [16]. Гиперактивация регуляторных Т-клеток и ма-крофагов типа M2 в грудной и мезентериальной ПВЖТ наблюдалась у гипертензивных крыс, получавших высо-кокалорийный рацион [17].

Установлено, что нарушения вазорелаксантаной функ-ции ПВЖТ при ожирении напрямую связаны с усилением воспаления и повышением активности реакций окисли-тельного стресса [11]. Так, у мышей, получавших высокожи-ровую диету, наблюдалась гипертрофия ПВЖТ брюшной аорты. Было выявлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации брюшной аорты, а также повышение кон-центрации супероксид-аниона и пероксида в крови. Кроме того, было зарегистрировано снижение экспрессии супе-роксиддисмутазы и глутатиона в мезентериальной ПВЖТ. Следует отметить, что взаимосвязь между провоспали-тельной активностью макрофагов, редокс-статусом клеток ПВЖТ и нарушением вазорелаксации до конца не изучена. Нельзя также исключать и инверсию реакции сосудистых клеток на вазоактивные стимулы.

Как и большинство клеток организма, элементы ПВЖТ продуцируют и высвобождают во внеклеточное пространство везикулы (экзосомы), которые могут пе-редавать паракринные сигналы от ПВЖТ к сосудистым клеткам через содержащиеся в них микроРНК [18]. По-казано, что у мышей с ожирением секретируются раз-личные микроРНК, связанные с воспалением в ПВЖТ, которые способствуют переключению фенотипа сосуди-стых гладких мышц с сократительного на синтетический [5, 19]. Особый интерес представляют экзосомальные микроРНК адипоцитарного происхождения, которые препятствуют негативному влиянию факторов метабо-лического синдрома на сердечно-сосудистую систему [18] (рис. 1). МикроРНК-221-3р идентифицирована как микроРНК с повышенным уровнем экспрессии, которая чаще всего встречается в воспаленных тканях при ожи-рении. Показано, что гиперэкспрессия микроРНК-221-3р резко усиливает пролиферацию сосудистых ГМК [19]. В исследованиях С.С. Balbino-Silva и соавт. выявлено, что удаление микроРНК-22 способствовало восстановлению вазорелаксирующего эффекта ПВЖТ за счет усиления экспрессии eNOS в ПВЖТ у мышей на фоне высокожи-ровой диеты [20]. Мимик микроРНК-378a-3р индуцировал метаболическое перепрограммирование мезенхималь-ных стволовых клеток, полученных из ПВЖТ, путем уси-ления их митохондриального потенциала и направления дифференцировки в сторону ГМК.

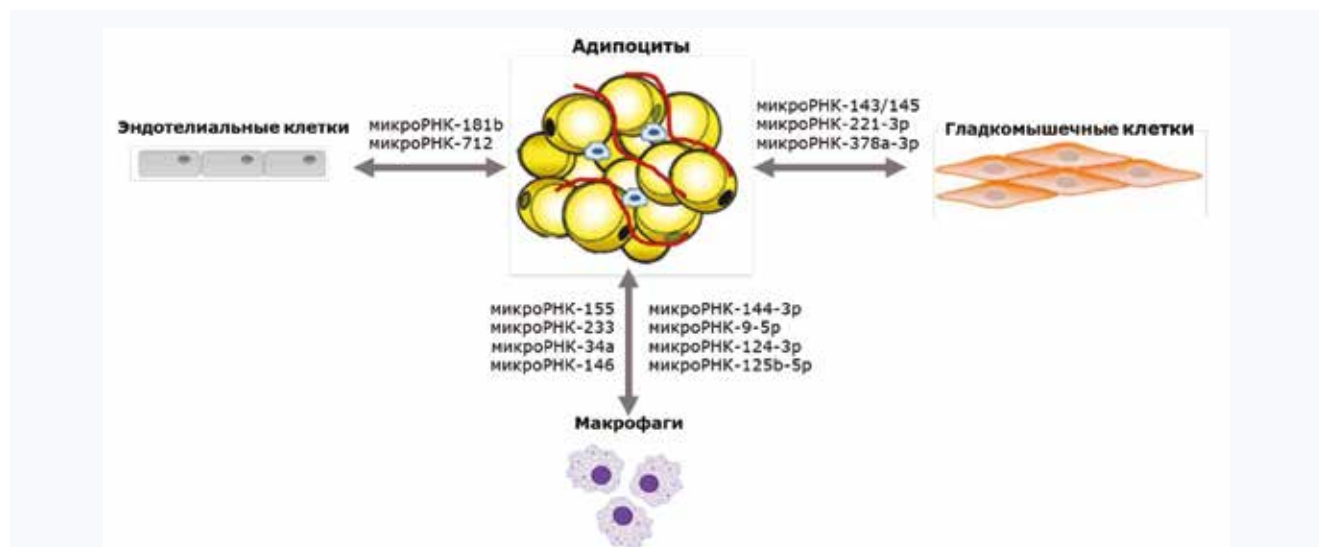


Рис. 1. Роль экзосомальных микроРНК, продуцируемых адипоцитами периваскулярной жировой ткани, в регуляции сосудистого гомеостаза [18]
Fig. 1. The role of exosomal microRNAs produced by PVAT adipocytes in the regulation of vascular homeostasis [18]

Установлено, что микроРНК-181b оказывала противовоспалительное действие, усиливала выработку eNOS и предотвращала эндотелиальную дисфункцию у мышей с ожирением [21]. Однако точный механизм, посредством которого экзосомальные микроРНК адипоцитов влияют на функцию эндотелия или соседних адипоцитов, остается неясным. Имеются сведения, что при гипертонии, ассоциированной с ожирением, наблюдается увеличение концентрации микроРНК-214 в ПВЖТ, которое происходит главным образом за счет секреторной активности Т-лимфоцитов, инфильтрирующих сосуд. Установлено, что экспрессия микроРНК-214 напрямую коррелирует с развитием периваскулярного фиброза и дисфункцией эндотелия [22].

В недавних исследованиях представлены прямые доказательства критической роли экзосомальных микроРНК ПВЖТ в регуляции фенотипической модификации макрофагов при воспалении, ассоциированном с метаболическими нарушениями. Были выявлены специфические микроРНК, участвующие в поляризации макрофагов ПВЖТ. Так, показано, что микроРНК-155, 144-3p и 9-5p способствуют провоспалительной поляризации М1-макрофагов [23]. Напротив, микроРНК-124-3p, 125b-5p, 223, 34a, 30 и 146a индуцируют противовоспалительную поляризацию М2-макрофагов [24]. Как преадипоциты, так и макрофаги, находящиеся в ПВЖТ, могут активировать секрецию микроРНК и, влияя на морфофункциональный статус эндотелиальных и гладкомышечных клеток, вызывать нарушения тонуса сосудов [25]. В связи с тем, что микроРНК получили признание в качестве потенциальных биомаркеров различных заболеваний, в настоящее время актуальность представляют исследования сложных механизмов, посредством ко-

торых микроРНК, экспрессируемые в ПВЖТ, влияют на различные типы клеток сосудистой системы и участвуют в патогенезе ССЗ.

Сероводород как системный регулятор обмена веществ и сосудистого гомеостаза

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 [26, 27]. 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. Как было описано выше, ПВЖТ в качестве релаксирующих факторов продуцирует газотрансмиттеры – NO и H₂S. Несмотря на то, что H₂S был ранее известен как токсичный газ, многочисленные экспериментальные исследования показывают, что он производится ферментативно во многих клетках организма животных и человека, а также опосредует ряд таких физиологических функций, как регуляция сосудистого тонуса, ангиогенез [28], нейротрансмиссия [29, 30], продукция инсулина [27], участвует в процессах липолиза и адипогенеза [31], апоптоза, развитии воспаления [32].

Известно, что H₂S в организме человека и животных синтезируется двумя цитозольными ферментами – цистатионин-γ-лиазой (CSE) и цистатионин-β-синтазой (CBS), а также одним митохондриальным ферментом – 3-меркаптопируватсеротрансферазой (3MST), с использованием общего субстрата, аминокислоты L-цистеина [33] (рис. 2).

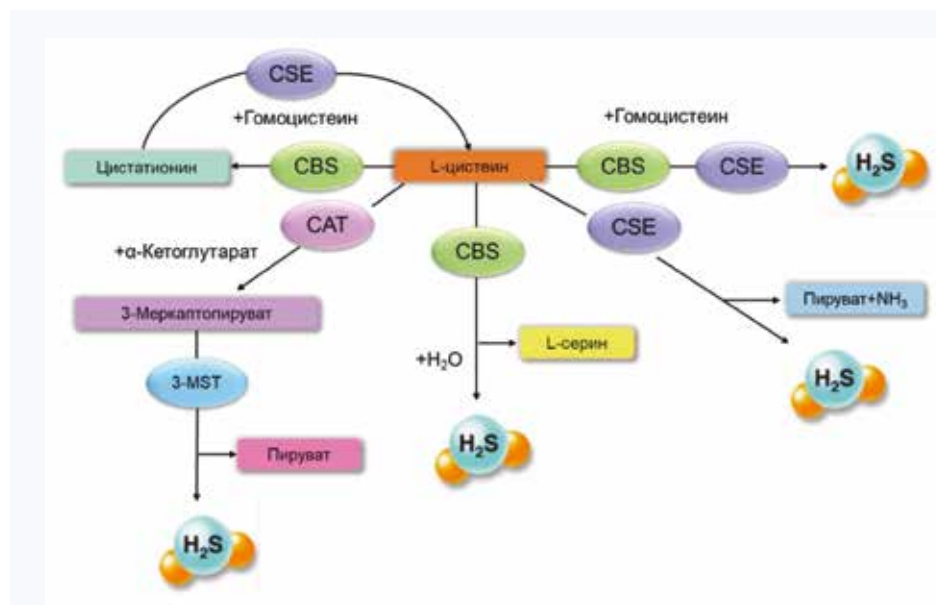


Рис. 2. Схематическое изображение биосинтеза H₂S [33]
Fig. 2. Schematic presentation of H₂S biosynthesis [33]

Неферментативная генерация H₂S происходит в присутствии восстановленных эквивалентов, таких как НАДФН и НАДН, активных форм серы в персульфидах, тиосульфате и полисульфидах, которые восстанавливаются до H₂S, и других метаболитов [34]. Что касается процесса деградации H₂S, то он может идти разными путями.

Поскольку H₂S является восстановителем и часто потребляется окислительными факторами, присутствующими во многих тканях, то, вероятно, основной путь катаболизма H₂S представлен его окислением в митохондриях, где он быстро превращается в сульфитные и сульфатные формы [35].

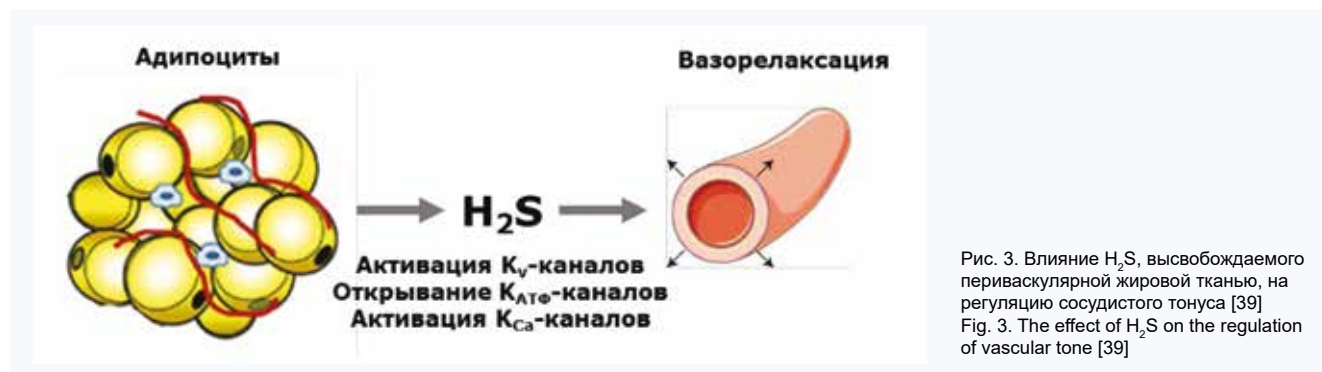
Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что H_2S участвует в регуляции углеводного и липидного обменов, нарушение которых играет важную роль в развитии и прогрессировании ССЗ. В частности было показано, что H_2S , продуцируемый жировыми клетками, влияет на их чувствительность к инсулину за счет повышения экспрессии белка субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1) в адипоцитах, а ингибирование экспрессии CSE снижало индуцированную TNF α резистентность к инсулину в адипоцитах [36]. Однако весь комплекс механизмов, посредством которых H_2S влияет на чувствительность адипоцитов к инсулину, к настоящему времени не установлен, что определяет актуальность исследований, проводимых в данной области.

Было установлено, что H_2S регулирует адипогенез посредством посттрансляционной модификации белков, участвующих в данном процессе [27]. В эксперименте показано, что введение экзогенных доноров H_2S (GYY4137 в сочетании с NaHS) способствовало экспрессии генов адипогенеза (*ADIPOQ*, *PPARG*, *SLC2A4*, *CIDEA* и *FASN*) в жировой ткани и приводило к адипогенной дифференцировке преадипоцитов [37]. Y. Ding и соавт. [38] продемонстрировали, что H_2S может напрямую модифицировать белок перлипин-1 (pln-1), непосредственно участвующий в липолизе и регулирующий транслокацию гормон-чув-

ствительной липазы – фермента, ответственного за гидролиз триацилглицеролов. Действительно, донор H_2S (GYY4137) индуцировал посттрансляционную модификацию pln-1, вызывая нарушение его фосфорилирования.

Напротив, J. Belkowski и соавт. сообщили, что введение экзогенного H_2S крысам с ожирением сопровождалось зависящим от времени увеличением уровней неэтерифицированных жирных кислот и глицерина в их крови, что, по мнению авторов, может способствовать восстановлению липидного гомеостаза [31]. В 2017 г. N.N. Haj-Yasein и соавт. [13] продемонстрировали, что диета с низким содержанием цистеина предотвращает набор массы тела у мышей и, соответственно, способствует индукции экспрессии гена PPAR γ со снижением дифференцировки адипоцитов. При этом добавление агониста PPAR γ (BRL-49653) частично нивелировало ингибирующий эффект диеты с низким содержанием цистеина.

Участие H_2S , продуцируемого эндотелием и ГМК, в регуляции сосудистого гомеостаза обусловлено как за счет активации эндотелиальных Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов (K_{Ca} -каналов), которые гиперполяризуют подлежащую мембрану сосудистых ГМК, так и напрямую через стимуляцию АТФ-чувствительных K^+ -каналов (K_{ATP} -каналов) и ингибирование потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов гладких мышц [39] (рис. 3).



Установлено, что в ПБЖТ у человека, крысы и мыши процесс образования эндогенного H_2S в основном катализируется ферментом CSE [40]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что H_2S оказывает мощный вазорелаксирующий эффект в аорте крысы [7], тонкой и брыжеечных артериях [40]. Интересно, что H_2S также повышает чувствительность клеток сосудистой стенки к сосудорасширяющим стимулам, модулируя активность eNOS, что сопровождается усилением выработки NO [37]. H_2S трансформирует множество белков-мишеней посредством реакций персульфидирования посредством посттрансляционной модификации гидросульфидных групп остатков цистеина (RSH) в персульфиды (RSSH) [34], а также участвует в окислительно-восстановительных реакциях, связывая АФК и свободные радикалы NO либо активируя внутриклеточные антиоксидантные системы, в том числе увеличивая выработку глутатиона [35].

Роль сероводорода в регуляции вазоактивной функции периваскулярной жировой ткани при метаболическом синдроме и ожирении

В литературе имеются данные о том, что при различных патологических состояниях, ассоциированных с

нарушением обмена веществ, таких как метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, происходит нарушение продукции и снижение биодоступности H_2S [28, 31]. Согласно исследованиям J. Belkowski и соавт. [41], у крыс, получавших высококалорийную диету в течение 3 мес., независимо от состава рациона, был нарушен вазорелаксирующий эффект ПБЖТ грудной аорты, что было связано со снижением экспрессии и активности CSE, а также продукции H_2S . Введение животным агонистов PPAR γ повышало экспрессию CSE и уровень H_2S . У животных, получавших высококалорийную диету в течение 1 мес., антисократительный эффект ПБЖТ был выражен сильнее. При этом у них не изменялась экспрессия CSE, но продукция H_2S оказалась выше, чем у животных контрольной группы. Как показали дальнейшие исследования, кратковременное содержание животных на диете с высокой концентрацией жиров приводило к нарушению окисления H_2S в жировой ткани вследствие подавления биогенеза митохондрий [31]. В исследованиях на крысах, получавших высокожировую диету, было показано, что введение экзогенного донора H_2S (NaHS) предотвращало повреждение клеток мезентериальных капилляров, а также способствовало восстановлению окислительно-восстановительного баланса в брыжеечной ПБЖТ [42].

В эксперименте было установлено, что у крыс с гипертриглицеролиемией и гипергликемией эндогенный H_2S участвует в ингибировании эндотелий-зависимой вазорелаксации сосудистых гладких мышц как с сохранной, так и с удаленной ПБЖТ. Эти результаты свидетельствуют о том, что в зависимости от типа реакции (констрикция или релаксация) вазоактивные эффекты эндогенного H_2S при метаболической патологии могут переключаться с релаксирующего на сократительный. Эксперименты по совместному культивированию макрофагов ПБЖТ и сосудистых сегментов, полученных у здоровых мышей и мышей с ожирением, показали, что макрофаги, рекрутируемые в ПБЖТ на фоне воспаления и окислительного стресса при ожирении, способствуют снижению продукции H_2S и дисфункции сосудистого эндотелия [43]. При этом нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации полностью устранялось путем введения донора GYY4137 и восстановления уровня H_2S в культуре. Установлено также, что снижение продукции H_2S приводит к усилению экспрессии молекул эндотелиальной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, которые способствуют адгезии моноцитов к эндотелиальному слою сосудов, что приводит к последующему развитию воспалительной реакции в стенке сосуда. Показано, что экзогенное введение NaHS или GYY4137 ингибирует экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 и, таким образом, снижает дисфункцию эндотелиальных клеток [44]. Аналогичным образом экзогенное добавление NaHS может подавлять пролиферацию и миграцию сосудистых ГМК, вызванную высоким содержанием глюкозы и липидов. Недавнее исследование показало, что H_2S препятствует ремоделированию сосудов через сигнальный путь PPAR δ /SOCS3 [45].

Установлено, что H_2S влияет на синтез или созревание компонентов внеклеточного матрикса: коллагена, эластина и фибронектина, а также регулирует экспрессию и активность других белков, таких как металлопротеиназы и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) [46], которые играют важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса.

Влияние H_2S на сосудистый гомеостаз может также реализовываться через подавление экспрессии в ПБЖТ воспалительных факторов IL-18 и IL-1 β , молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) [44], E-селектина и хемокинов [47]. Известно, что снижение продукции H_2S в адипоцитах сопровождается усилением экспрессии воспалительных факторов, таких как IL-6 и TNF α [27]. В адипоцитах мышей гиперэкспрессия CSE снижала исходно высокую экспрессию MCP-1 и, таким образом, способствовала подавлению их провоспалительной активации. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что H_2S может влиять на функциональную активность ПБЖТ посредством модуляции выработки адипокинов. Было установлено, что на фоне гипергликемии происходит снижение секреции адипонектина зрелыми адипоцитами, в то время как сверхэкспрессия CSE либо введение доноров H_2S нивелировали эффекты глюкозы и повышали секрецию адипонектина [48]. С.В. Gomez и соавт. [49] показали, что введение крысам экзогенных доноров NaHS и L-цистеина приводило к снижению концентрации лептина в крови, уровень которого исходно был повышен на фоне высокожировой диеты.

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о роли дисфункции ПБЖТ в патогенезе атеросклеротических и гипертонических нарушений, а также о связи между продукцией H_2S и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии у людей с ожирением [50].

F. Comas и соавт. [27] обнаружили, что у пациентов с морбидным ожирением концентрация H_2S в сыворотке крови увеличивалась пропорционально объему жировой массы. При этом снижение индекса массы тела и окружности талии вследствие похудения сопровождалось понижением уровня H_2S в крови. Эксперименты на эксплантатах жировой ткани человека и изолированных преадипоцитах показали, что введение доноров H_2S или индукция эндогенного биосинтеза H_2S приводили к активации адипогенеза, усилению эффектов инсулина и транскрипционной активности PPAR γ . В свою очередь, химическое ингибирование и нокаут генов ферментов, ответственных за синтез H_2S (CSE, CBS, MPST), вызывали нарушение дифференцировки адипоцитов и усиление воспаления.

В ряде клинических исследований изучалась возможная роль серосодержащих аминокислот в липидном обмене. У лиц с ожирением была выявлена положительная корреляция между уровнями цистеина в плазме (но не метионина) и массой жировой ткани [50]. Было также продемонстрировано, что низкая концентрация серосодержащих аминокислот в рационе в течение 8 нед. приводит к потере веса (~20%), увеличению уровня кетонных тел и снижению концентрации лептина в крови у пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой лиц, находящихся на диете, богатой серосодержащими аминокислотами. Таким образом, низкое содержание в рационе серосодержащих аминокислот, являющихся источником для синтеза H_2S , способствует снижению объема жировой ткани. При этом роль самих серосодержащих аминокислот в регуляции метаболизма жировой ткани, независимо от их участия в биогенезе H_2S , нельзя исключать. Например, известно, что цистеин и гомоцистеин непосредственно участвуют в эндогенной продукции газотрансммиттера H_2S , тогда как другие серосодержащие аминокислоты, в частности таурин, вносят меньший вклад в биосинтез H_2S . Также было показано, что ограничение цистеина, но не метионина, увеличивало выработку эндогенного серина, а его концентрация в плазме отрицательно коррелировала с уровнем триацилглицеролов и риском развития метаболического синдрома. При этом на фоне дефицита цистеина усиливался биосинтез цистеина из метионина, что приводило к увеличению продукции промежуточного продукта – гомоцистеина, являющегося предшественником H_2S что, таким образом, частично нивелировало недостаток биосинтеза H_2S в условиях ограничения цистеина.

Заключение

Взаимосвязь морфофункционального статуса ПБЖТ с риском развития и тяжестью течения заболеваний сердечно-сосудистой системы в настоящее время не вызывает сомнений. В физиологических условиях ПБЖТ генерирует ряд медиаторов, участвующих в поддержании нормального функционирования сосудистой стенки. При дисфункции ПБЖТ ее секреторный фенотип изменяется с преобладанием провоспалительного и вазоконстрикторного эффектов, что способствует прогрессированию ССЗ.

Одним из биологически активных веществ, выделяемых ПБЖТ, является газотрансммиттер H_2S . Существующие на сегодняшний день сведения об эффекторной роли H_2S в поддержании сосудистого гомеостаза, а также в развитии ассоциированных с его нарушением заболеваний, позволяют рассматривать H_2S в качестве возможного претендента на роль протекторного биологического

агента. Дальнейшее изучение клеточных и молекулярных механизмов действия газомедиатора H_2S на клетки-мишени поможет наиболее полно охарактеризовать его

роль в патогенезе сосудистой дисфункции и расширит возможности для разработки способов профилактики и патогенетической терапии ССЗ.

Литература / References

- Vaduganathan M., Mensah G.A., Turco J.V., Fuster V., Roth G.A. The global burden of cardiovascular diseases and risk: A compass for future health. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;80(25):2361–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.
- Li X., Zhai Y., Zhao J., He H., Li Y., Liu Y. et al. Impact of metabolic syndrome and its components on prognosis in patients with cardiovascular diseases: A meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:704145. DOI: 10.3389/fcvm.2021.704145.
- Hillock-Watling C., Gottlieb A.I. The pathobiology of perivascular adipose tissue (PVAT), the fourth layer of the blood vessel wall. *Cardiovasc. Pathol.* 2022;61:107459. DOI: 10.1016/j.carpath.2022.107459.
- Bragina A., Rodionova Y., Druzhinina N., Suvorov A., Osadchik K., Ishina T. et al. Relationship between perivascular adipose tissue and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2024;22(1):1–14. DOI: 10.1089/met.2023.0097.
- Chang L., Garcia-Barrio M.T., Chen Y.E. Perivascular adipose tissue regulates vascular function by targeting vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(5):1094–1109. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.312464.
- Adachi Y., Ueda K., Takimoto E. Perivascular adipose tissue in vascular pathologies—a novel therapeutic target for atherosclerotic disease? *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1151717. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1151717.
- Golas S., Berenyiova A., Majzunova M., Drobna M., Tuorkey M.J., Cacaniová S. The vasoactive effect of perivascular adipose tissue and hydrogen sulfide in thoracic aortas of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Biomolecules.* 2022;12(3):457. DOI: 10.3390/biom12030457.
- Costa R.M., Neves K.B., Tostes R.C., Lobato N.S. Perivascular adipose tissue as a relevant fat depot for cardiovascular risk in obesity. *Front. Physiol.* 2018;9:253. DOI: 10.3389/fphys.2018.00253.
- Stanek A., Brożyna-Tkaczyk K., Myśliński W. The role of obesity-induced perivascular adipose tissue (PVAT) dysfunction in vascular homeostasis. *Nutrients.* 2021;13(11):3843. DOI: 10.3390/nu13113843.
- Ahmed A., Bibi A., Valoti M., Fusi F. Perivascular adipose tissue and vascular smooth muscle tone: Friends or foes? *Cells.* 2023;12(8):1196. DOI: 10.3390/cells12081196.
- Man A.W.C., Zhou Y., Xia N., Li H. Perivascular adipose tissue oxidative stress in obesity. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(8):1595. DOI: 10.3390/antiox12081595.
- Ramirez J.G., O'Malley E.J., Ho W.S.V. Pro-contractile effects of perivascular fat in health and disease. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174(20):3482–3495. DOI: 10.1111/bph.13767.
- Haj-Yasein N.N., Berg O., Jernerén F., Refsum H., Nebb H.I., Dalen K.T. Cysteine deprivation prevents induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 and adipose differentiation of 3T3-L1 cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2017;1862(6):623–635. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.02.009.
- Zaborska K.E., Wareing M., Edwards G., Austin C. Loss of anti-contractile effect of perivascular adipose tissue in offspring of obese rats. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2016;40(8):1205–1214. DOI: 10.1038/ijo.2016.62.
- Farias-Itao D.S., Pasqualucci C.A., de Andrade R.A., da Silva L.F.F., Yahagi-Estevam M., Lage S.H.G. et al. Macrophage polarization in the perivascular fat was associated with coronary atherosclerosis. *J. Am. Heart. Assoc.* 2022;11(6):e023274. DOI: 10.1161/JAHA.121.023274.
- Cheng C.K., Ding H., Jiang M., Yin H., Gollasch M., Huang Y. Perivascular adipose tissue: Fine-tuner of vascular redox status and inflammation. *Redox Biol.* 2023;62:102683. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102683.
- Kumar R.K., Jin Y., Watts S.W., Rockwell C.E. Naïve, Regulatory, activated, and memory immune cells co-exist in PVATs that are comparable in density to non-PVAT fats in health. *Front. Physiol.* 2020;11:58. DOI: 10.3389/fphys.2020.00058.
- Chen H.H., Li H.F., Tseng T.L., Lin H. Perivascular adipose tissue and adipocyte-derived exosomal miRNAs maintain vascular homeostasis. *Heliyon.* 2023;9(12):e22607. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22607.
- Li X., Ballantyne L.L., Yu Y., Funk C.D. Perivascular adipose tissue-derived extracellular vesicle miR-221-3p mediates vascular remodeling. *FASEB J.* 2019;33(11):12704–12722. DOI: 10.1096/fj.201901548R.
- Balbino-Silva C.S., Couto G.K., Lino C.A., de Oliveira-Silva T., Lunardon G., Huang Z.P. et al. miRNA-22 is involved in the aortic reactivity in physiological conditions and mediates obesity-induced perivascular adipose tissue dysfunction. *Life Sci.* 2023;316:121416. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121416.
- Sun X., Lin J., Zhang Y., Kang S., Belkin N., Wara A.K. et al. MicroRNA-181b improves glucose homeostasis and insulin sensitivity by regulating endothelial function in white adipose tissue. *Circ. Res.* 2016;118(5):810–821. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.308166.
- Nosalski R., Siedlinski M., Denby L., McGinnigle E., Nowak M., Cat A.N.D. et al. T-cell-derived miRNA-214 mediates perivascular fibrosis in hypertension. *Circ. Res.* 2020;126(8):988–1003. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315428.
- Essandoh K., Li Y., Huo J., Fan G.C. MiRNA-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response. *Shock.* 2016;46(2):122–131. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000604.
- Runtsch M.C., Nelson M.C., Lee S.H., Voth W., Alexander M., Hu R. et al. Anti-inflammatory microRNA-146a protects mice from diet-induced metabolic disease. *PLoS Genet.* 2019;15(2):e1007970. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007970.
- Soci U.P.R., Cavalcante B.R.R., Improbata-Caria A.C., Roeveer L. The epigenetic role of MiRNAs in endocrine crosstalk between the cardiovascular system and adipose tissue: A bidirectional view. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:910884. DOI: 10.3389/fcell.2022.910884.
- Hendriks K.D., Maassen H., van Dijk P.R., Henning R.H., van Goor H., Hillebrands J.L. Gasotransmitters in health and disease: a mitochondria-centered view. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019;45:87–93. DOI: 10.1016/j.coph.2019.07.001.
- Comas F., Moreno-Navarrete J.M. The impact of H_2S on obesity-associated metabolic disturbances. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(5):633. DOI: 10.3390/antiox10050633.
- Zhang Y.X., Jing M.R., Cai C.B., Zhu S.G., Zhang C.J., Wang Q.M. et al. Role of hydrogen sulphide in physiological and pathological angiogenesis. *Cell Prolif.* 2023;56(3):e13374. DOI: 10.1111/cpr.13374.
- Yakovlev A.V., Kurmasheva E.D., Giniatullin R., Khalilov I., Sitdikova G.F. Hydrogen sulfide inhibits giant depolarizing potentials and abolishes epileptiform activity of neonatal rat hippocampal slices. *Neuroscience.* 2017;340:153–165. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.051.
- Panthi S., Manandhar S., Gautam K. Hydrogen sulfide, nitric oxide, and neurodegenerative disorders. *Transl. Neurodegener.* 2018;7:3. DOI: 10.1186/s40035-018-0108-x.
- 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.
- Hine C., Ponti A.K., Cáliz-Molina M.Á., Martín-Montalvo A. H_2S serves as the immunoregulatory essence of apoptotic cell death. *Cell Metab.* 2024;36(1):3–5. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.12.006.
- Testai L., Citi V., Martelli A., Brogi S., Calderone V. Role of hydrogen sulfide in cardiovascular ageing. *Pharmacol. Res.* 2020;160:105125. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105125.
- Filipovic M.R., 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.
- Cirino G., Szabo C., Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiol. Rev.* 2023;103(1):31–276. DOI: 10.1152/physrev.00028.2021.
- Kowalczyk-Boltuś J., Wiórkowski K., Bełtowski J. Effect of exogenous hydrogen sulfide and polysulfide donors on insulin sensitivity of the adipose tissue. *Biomolecules.* 2022;12(5):646. DOI: 10.3390/biom12050646.
- Tian Z., Deng N.H., Zhou Z.X., Ren Z., Xiong W.H., Jiang Z.S. The role of adipose tissue-derived hydrogen sulfide in inhibiting atherosclerosis. *Nitric Oxide.* 2022;127:18–25. DOI: 10.1016/j.niox.2022.07.001.
- Ding Y., Wang H., Geng B., Xu G. Sulfhydration of perilipin 1 is involved in the inhibitory effects of cystathionine gamma lyase / hydrogen sulfide on adipocyte lipolysis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;521(3):786–790. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.192.
- Lv B., Chen S., Tang C., Jin H., Du J., Huang Y. Hydrogen sulfide and vascular regulation – An update. *J. Adv. Res.* 2020;27:85–97. DOI: 10.1016/j.jare.2020.05.007.
- Cacaniová S., Majzunova M., Golas S., Berenyiova A. The role of perivascular adipose tissue and endogenous hydrogen sulfide in vasoactive responses of isolated mesenteric arteries in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2019;70(2):10.26402/jpp.2019.2.13.

41. Beltowski J., Guranowski A., Jamroz-Wisniewska A., Wolski A., Halas K. Hydrogen-sulfide-mediated vasodilatory effect of nucleoside 5'-mono-phosphorothioates in perivascular adipose tissue. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015;93(7):585–595. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0543.
42. Revenko O., Pavlovskiy Y., Savitsky M., Yashchenko A., Kovalyshyn V., Chelpanova I. et al. 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.
43. Candela J., Wang R., White C. Microvascular endothelial dysfunction in obesity is driven by macrophage-dependent hydrogen sulfide depletion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017;37(5):889–899. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309138.
44. Kumar A., Bhatia M. Role of hydrogen sulfide, substance P and adhesion molecules in acute pancreatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(22):12136. DOI: 10.3390/ijms222212136.
45. Tian D., Teng X., Jin S., Chen Y., Xue H., Xiao L. et al. Endogenous hydrogen sulfide improves vascular remodeling through PPARδ/SOCS3 signaling. *J. Adv. Res.* 2020;27:115–125. DOI: 10.1016/j.jare.2020.06.005.
46. Zhu J., Yang G. H₂S signaling and extracellular matrix remodeling in cardiovascular diseases: A tale of tense relationship. *Nitric Oxide.* 2021;116:14–26. DOI: 10.1016/j.niox.2021.08.004.
47. Yue L.M., Gao Y.M., Han B.H. Evaluation on the effect of hydrogen sulfide on the NLRP3 signaling pathway and its involvement in the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Cell Biochem.* 2019;120(1):481–492. DOI: 10.1002/jcb.27404.
48. Pan Z., Wang J., Xu M., Chen S., Li X., Sun A. et al. Hydrogen sulfide protects against high glucose induced lipid metabolic disturbances in 3T3 L1 adipocytes via the AMPK signaling pathway. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(5):4119–4124. DOI: 10.3892/mmr.2019.10685.
49. Gomez C.B., de la Cruz S.H., Medina-Terol G.J., Beltran-Ornelas J.H., Sánchez-López A., Silva-Velasco D.L. et al. Chronic administration of NaHS and L-Cysteine restores cardiovascular changes induced by high-fat diet in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2019;863:172707. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172707.
50. Tong Y., Zuo Z., Li X., Li M., Wang Z., Guo X. et al. Protective role of perivascular adipose tissue in the cardiovascular system. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023;14:1296778. DOI: 10.3389/fendo.2023.1296778.

Информация о вкладе авторов

Бирulina Ю.Г., Воронкова О.В. – разработка концепции рукописи, написание основных разделов рукописи.

Иванов В.В., Буйко Е.Е. – подбор литературных источников, их структуризация.

Чернышов Н.А. – подготовка иллюстраций.

Гусакова С.В., Ковалев И.В. – редактирование рукописи, подготовка к публикации.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Сведения об авторах

Бирulina Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-1237-9786>.

E-mail: birulina20@yandex.ru.

Воронкова Ольга Владимировна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и генетики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-9478-3429>.

E-mail: voronkova-ov@yandex.ru.

Иванов Владимир Владимирович, канд. биол. наук, руководитель центра доклинических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-9348-4945>.

E-mail: ivanovvv1953@gmail.com.

Буйко Евгений Евгеньевич, младший научный сотрудник, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-6714-1938>.

E-mail: buykoevgen@yandex.ru.

Чернышов Никита Алексеевич, ассистент кафедры биологии и генетики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-4008-5606>.

E-mail: nchernyschov@mail.ru.

Гусакова Светлана Валерьевна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-5047-8668>.

E-mail: gusacova@yandex.ru.

Ковалев Игорь Викторович, д-р мед. наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>.

E-mail: kovalew@mail.ru.

 **Бирulina Юлия Георгиевна**, e-mail: birulina20@yandex.ru

Поступила 22.05.2024;
рецензия получена 06.06.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Information on author contributions

Birulina J.G., Voronkova O.V. – concept and design, manuscript writing.

Ivanov V.V., Buyko E.E. – selection and structuring of literary sources.

Chernyshev N.A. – figure preparation.

Gusakova S.V., Kovalev I.V. – manuscript editing, preparation for publication.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Julia G. Birulina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Biophysics and Functional Diagnostics Division, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-1237-9786>.

E-mail: birulina20@yandex.ru.

Olga V. Voronkova, Dr. Sci. (Med.), Head of Biology and Genetics Division, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-9478-3429>.

E-mail: voronkova-ov@yandex.ru.

Vladimir V. Ivanov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Center of Preclinical Studies, Central Research Laboratory, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-9348-4945>.

E-mail: ivanovvv1953@gmail.com.

Evgeny E. Buyko, Junior Research Scientist, Central Research Laboratory, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-6714-1938>.

E-mail: buykoevgen@yandex.ru.

Nikita A. Chernyshev, Assistant Professor, Biology and Genetics Division, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-4008-5606>.

E-mail: nchernyschov@mail.ru.

Svetlana V. Gusakova, Dr. Sci. (Med.), Head of Biophysics and Functional Diagnostics Division, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-5047-8668>.

E-mail: gusacova@yandex.ru.

Igor V. Kovalev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Biophysics and Functional Diagnostics Division, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>.

E-mail: kovalew@mail.ru.

 Julia G. Birulina, e-mail: birulina20@yandex.ru.

Received 22.05.2024;
review received 06.06.2024;
accepted for publication 14.11.2024.