



О. С. Заячківська¹, Н. С. Була¹, Я. І. Павловський¹,
І. О. Пшик-Тітко¹, О. М. Гаврилюк¹,
О. І. Грушка¹, Дж. Л. Уоллас^{2, 3}

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Університет Калгарі, Калгарі, Альберта, Канада

³ Університет Каміло Кастело Бранко, Сан Пауло, Бразилія

Цитопротекторні ефекти гідроген сульфід-спорідненої ацетилсаліцилової кислоти на слизову оболонку стравоходу (доклінічні дослідження)

Мета — порівняти вплив ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і гідроген сульфід-спорідненої АСК (H₂S-АСК) на слизову оболонку стравоходу (СОС), ушкоджену стресом.

Матеріали та методи. Щурам вводили плацебо (контроль), АСК (10 мг/кг) та H₂S-АСК (АТВ-340, 17,5 мг/кг) одноразово та впродовж 9 днів з індукцією стресу та без нього. За допомогою індексу ушкодження за гістологічним аналізом оцінювали пошкодження СОС. Методом імуноферментного аналізу вивчали серологічний вміст с-1 та інтерлейкіну-6.

Результати. Застосування H₂S-АСК спричинило захисний ефект на СОС, про що свідчило зменшення гістологічного індексу ушкодження порівняно з використанням АСК під час одноразового та 9-денного введення. Серологічний вміст VCAM-1 і інтерлейкіну-6 у щурів, яким вводили АСК та індукували стрес, був вищим, ніж у контрольних тварин. Застосування H₂S-АСК спричиняло протизапальний ефект шляхом зменшення вмісту VCAM-1 та інтерлейкіну-6, чого не спостерігали при використанні АСК.

Висновки. Цитопротекторний вплив новітнього нестероїдного протизапального препарату — H₂S-АСК на СОС виявляється зменшенням запалення та поліпшенням функціонування ендотелію судин.

Ключові слова: гідроген сульфід, стравохід, аспірин, запалення, цитопротекція, VCAM-1, інтерлейкін-6.

Однією з найпоширеніших гастроентерологічних патологій є ушкодження органів травлення внаслідок побічної дії лікарських препаратів, які за дії несприятливих екзогенних та ендогенних чинників можуть спричинити серйозні геморагічно-ерозивні пошкодження слизової оболонки. Останні у разі несвоєчасного діагностування призводять до життєво небезпечних ускладнень (кровотечі з проксимального та дистального відділів травної системи) з несприятливим прогнозом [4, 8, 13]. Згідно із сучасними даними патогенез геморагічно-ерозивних ускладнень є поліетіологічним, проте ключовими чинниками ризику є порушення діяльності циклу арахідонової кислоти та ендотеліальна дисфункція, що призводить до порушення

цілісності епітеліального бар'єра органів травлення.

За даними ВООЗ, одними з найпоширеніших лікувальних препаратів, які застосовують у медицині, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), дія яких змінює активність циклооксигенази (ЦОГ) та ліпооксигенази циклу арахідонової кислоти, що має виразний цитолітичний і прозапальний вплив. Один з найпоширеніших НПЗП, які використовують у клінічній практиці, — це ацетилсаліцилова кислота (АСК). АСК уперше було отримано з кори верби в 1899 р., хоча про антипіротичний ефект кори верби було відомо ще Гіппократу [11]. У 1970-х роках лауреат Нобелівської премії Дж. Р. Вейн відкрив антиагрегантну дію АСК. У подальшому було з'ясовано, що дія АСК зменшує синтез простагландинів і тромбоксану внаслідок незворотного інгібування ЦОГ. У 1971 р. Дж. Р. Вейн вперше

описав основний механізм несприятливого впливу АСК та НПЗП на слизову оболонку шлунка [15]. Започатковані у 1979 р. А. Робертом дослідження шлункової цитопротекції сприяли появі гастропротекторних препаратів, які не пригнічують секрецію шлунка [9].

У сучасній медицині АСК та інші НПЗП застосовують для профілактики онкогенезу, а саме: при колоректальному раку, раку молочної залози, аденокарциномі стравоходу [5]. Проте суттєва цитотоксична побічна дія на органи травлення обмежує їх призначення, а ризик виникнення ускладнень, згідно з новітніми даними, не нівелюється ахлоргідрією, навіть у разі застосування інгібіторів протонної помпи [12]. Також відомо про вплив НПЗП на функціонування верхнього та нижнього стравохідних сфінктерів через аферентні/еферентні шляхи, їх інтеграцію з автономним регулюванням ентеричної системи, цр-регулювання механорецепторів (TRPV₁₋₄, TRPC, P2X), які сприяють збільшенню чутливості проксимальної частини слизової оболонки стравоходу (СОС) на відміну від дистальної до впливу рефлюксанту. Особливістю моторики стравоходу є анізотропна поведінка, що спричиняє порушення контролю моторно-евакуаторних процесів і може призвести до деформаційних та нелінійних змін м'язового тonusу, які разом зі змінами локального судинного кровопостачання спричиняють порушення опірності слизової оболонки (порушення гідроген-бікарбонатного слизового бар'єра) унаслідок зміни пружності та м'язового тonusу як стравоходу, так і шлунка. Це свідчить про важливу роль судинного чинника у механізмах цитопротекції органів травлення, який у разі виникнення ендотеліальної дисфункції (одного з провідних патогенетичних чинників) зменшує резистентність епітеліального бар'єра та спричиняє деструктивні ураження СОС і слизової оболонки шлунка (СОШ). До ключових маркерів стану ендотелію належить судинна клітинна адгезивна молекула-1 (*англ.*: vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1), що є прозапальним цитокином для індукції адгезії лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів та базофілів до судинного ендотелію [14], та інтерлейкін-6 (IL-6) — білок, синтезований Т-клітинами та макрофагами, що є провідним для багатьох запальних сигнальних шляхів.

На особливу увагу заслуговують мультидисциплінарні дослідження ролі простагландинів і сполук сірки, зокрема сульфагідрилів, у забезпеченні цілісності слизової оболонки органів травлення [10], а також гідроген сульфід (H_2S), газомедіатора з широким спектром дії та вираженим цитопротекторним ефектом на слизову

оболонку органів травлення у разі прийому НПЗП [7, 16–19]. Установлено, що H_2S бере участь у регулюванні судинного тonusу, ангіогенезу, нейромодуляції, запаленні та окисно-відновному балансі [2, 5]. Він легко проникає крізь клітинні мембрани та ефективно стимулює збільшення секреції слизу, поліпшує трофічні процеси, забезпечує цитопротекцію та клітинну регенерацію в багатьох органах [1, 16], а також сприяє протизапальним і антиадгезійним реакціям. Тому розробка й апробування фізіологічно-обґрунтованих H_2S -споріднених засобів протизапальної дії з таргетною дією на ендотелію опосередковані реакції є актуальним завданням сучасної медицини. Нашою робочою гіпотезою було припущення, що новий H_2S -споріднений НПЗП (АТВ-340) має виражену протизапальну дію, притаманну головному компоненту — АСК, і водночас не має цитотоксичного впливу на СОС. Такі властивості сприяли б нівелюванню виявів ендотеліальної дисфункції без побічної дії, а застосування безпечної H_2S -спорідненої ацетилсаліцилової кислоти (H_2S -АСК) було б перспективним у хемопрофілактиці раку.

Мета дослідження — порівняти вплив ацетилсаліцилової кислоти і гідроген сульфід-спорідненої ацетилсаліцилової кислоти на цілісність слизової оболонки стравоходу та оцінити ендотеліальну дисфункцію за змінами рівня VCAM-1 та IL-6.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведено на щурах самцях ($n = 66$) з масою тіла 180–220 г відповідно до стандартів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (1986). Отримано дозвіл на проведення дослідження Комітету з біоетики Львівського національного медичного університету (протокол № 5, 17.05.2014 р.). Щурі перебували в постійних умовах 12-годинних циклів дня та ночі за температури навколишнього середовища 21–23 °С. У всіх щурів була стандартна дієта. Депривацію до їжі застосовували за 18 год до початку експерименту, залишаючи вільний доступ до води. Для евтаназії використовували внутрішньоочеревинно кетамін (60 мг/кг; Bivovet, Україна).

Дослідження проводили як серійні рандомізовані сліпі шляхом групування тварин у 8 груп по 6 тварин у кожній з використанням таких речовин для введення: одноразове введення 1,0 мл фізіологічного розчину (контроль); одноразове пероральне введення АСК («Аспірин» виробництва «Борщагівський хіміко-фармацевтичний

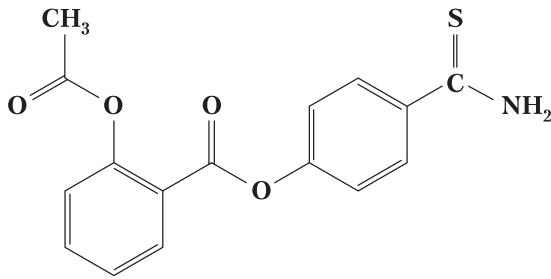


Рис. 1. Хімічна будова H_2S -спорідненої ацетилсаліцилової кислоти (АТВ-340)

завод», Україна) у дозі 10 мг/кг маси тіла; H_2S -АСК (4-(5-тіоксо-5Н-дитіол-3-іл) феніл 2-ацетоксibenзоати), похідна гідроген-сульфід-вивільнювальної АСК (АТВ-340 виробництва Aptibe Therapeutics Inc.; рис. 1), у дозі 17,5 мг/кг маси тіла, яка еквімолярна дозі «Аспірину». Для спотворення стереотипу природної відповіді СОС застосовували загальноприйнятту тактику – індукцію водно-імобілізаційного стресу (WIS) за К. Takagi (1964) [19] та для спричинення тяжких гострих пошкоджень і введення АСК й H_2S -АСК. В іншій серії експериментів досліджували тривалу (впродовж 9 днів) дію АСК (10 мг/кг маси тіла), H_2S -АСК (17,5 мг/кг маси тіла) та плацебо (введення 1,0 мл фізіологічного розчину) на цілісність СОС і СОШ, індукуючи в останній день стрес.

Після евтаназії поверхню СОС обережно промивали фізіологічним розчином (рН 7,4). Два незалежних дослідники проводили макроскопічне дослідження з урахуванням типу, кількості та розміру геморагій, ерозивних і виразкових пошкоджень [9, 18]. З червоної вени відбирали кров у пробірки з ЕДТК (етилендіамінтетраоцтовою кислотою) для центрифугування. Проводили імуноферментний аналіз згідно з інструкцією виробника наборів для визначення VCAM-1 та IL-6.

Оцінка пошкоджень слизової оболонки стравоходу

Для гістологічного аналізу робили однакові зрізи (5 мм) слизової оболонки з верхньої, середньої та нижньої третини стравоходу та у ділянці стравохідно-шлункового з'єднання. Зразки поміщали у 4% розчин формаліну і залили в парафін. Серійні зрізи товщиною 5 мкм фарбували гематоксиліном та еозином. Зрізи досліджували два незалежних гістологи. Визначали середнє значення індексу ушкодження СОС з урахуванням пошкодження епітелію (мінімальні передвиразкові зміни і відшарування, формування ерозій та виразок), судинних змін (набряк, розширення підслизових судин, периваскулярні

крововиливи) і ступеня лейкоцитарної інфільтрації (легка, помірна або тяжка) відповідно до попередньо встановлених стандартів [18, 19].

Визначення рівня VCAM-1 та IL-6

Зразки крові центрифугували при 3500 об./хв упродовж 10 хв за температури 15 °С. Плазму крові було зібрано за допомогою мікропіпетки і збережено за температури 60 °С до аналізу ELISA, який проводили відповідно до інструкцій виробника (Multi-Analyte ELISArray Kit; Cedarlane Labs, Канада). Інтенсивність кольорової реакції оцінювали за допомогою GBG Stat-Fax 303 Plus Microstrip Reader (Shaker Stat-Fax 2200 Awareness Technology, Inc., США) за довжини хвилі 450 і 620–655 нм.

Статистичний аналіз

Результати наведено у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення. Для порівняння всіх груп з контролем використовували ANOVA і тест Даннетта. Ймовірність стандартного відхилення менше ніж 5% вважали значущою.

Результати та обговорення

У щурів, яким застосовували плацебо (група контролю), стравохід і шлунок мали звичайний вигляд без будь-яких гістологічних ознак пошкодження (рис. 2А). Введення АСК, інгібітора синтезу ЦОГ, призвело до гіперемії в нижній третині стравоходу та поодиноких ерозій у слизовій оболонці шлунка, тоді як АТВ-340 не змінював СОС. Макроскопічними ознаками пошкодження СОС у щурів, які отримували H_2S -АСК і зазнали впливу стресу, була гіперемія. Результати гістологічного аналізу свідчили про НПЗП-індукований езофагіт зі зміною рогового шару, втратою кератину, розшаруванням і злущенням епітелію в просвіт, потовщенням субепітеліальної частини стравоходу. Зміни СОС у щурів цієї групи виявлялися геморагічними ерозіями, переважно розташованими на гребенях шлункових складок, тоді як у групі контролю ознаки уражень були відсутні. Дев'ятиденне введення АСК в дозі 10 мг/кг маси тіла на добу спричинило ерозії на нижній третині СОС, деформаційні зміни, внутрішньоепітеліальну інфільтрацію стравохідно-шлункового з'єднання, множинні ерозивно-геморагічні ураження СОШ. Гістологічні ознаки ураження стравоходу у щурів цієї групи характеризувалися субепітеліальними судинними змінами, такими як набряк, дилатація підслизових судин, периваскулярна геморагія і периваскулярний діapedез у поєднанні

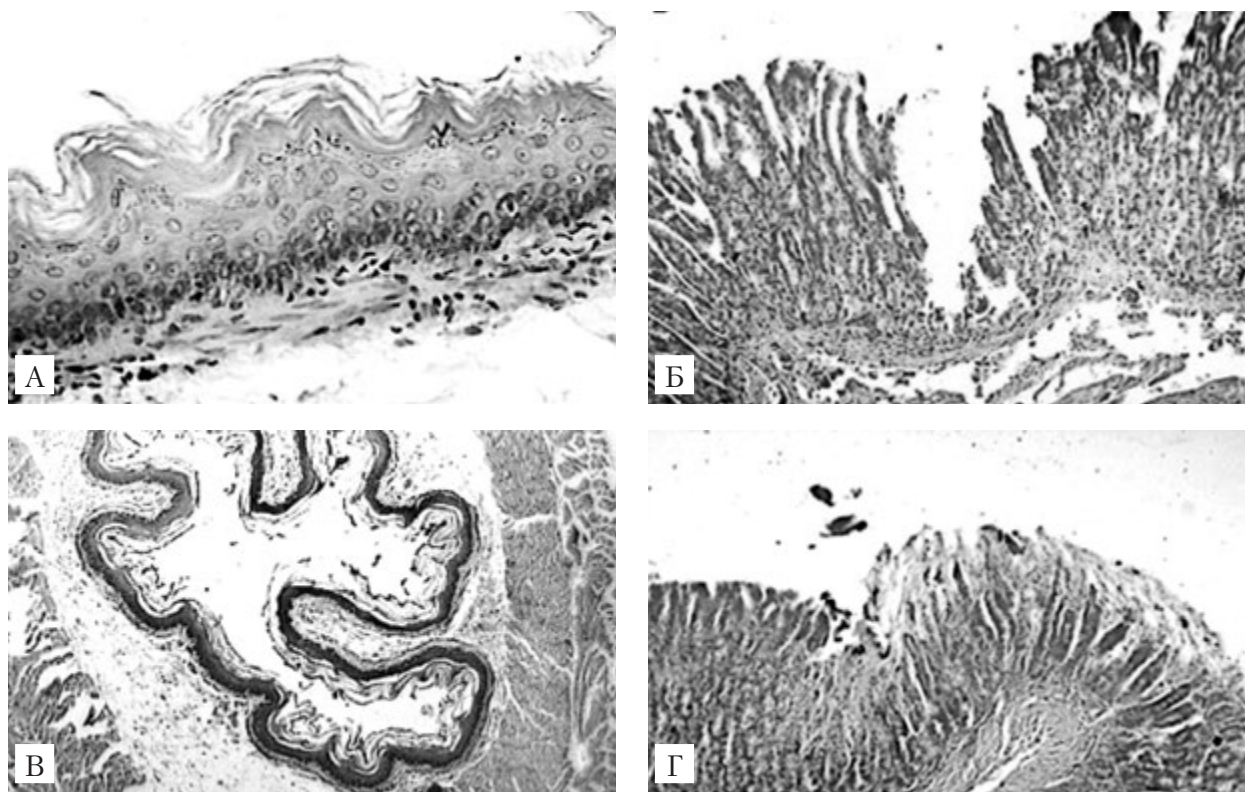
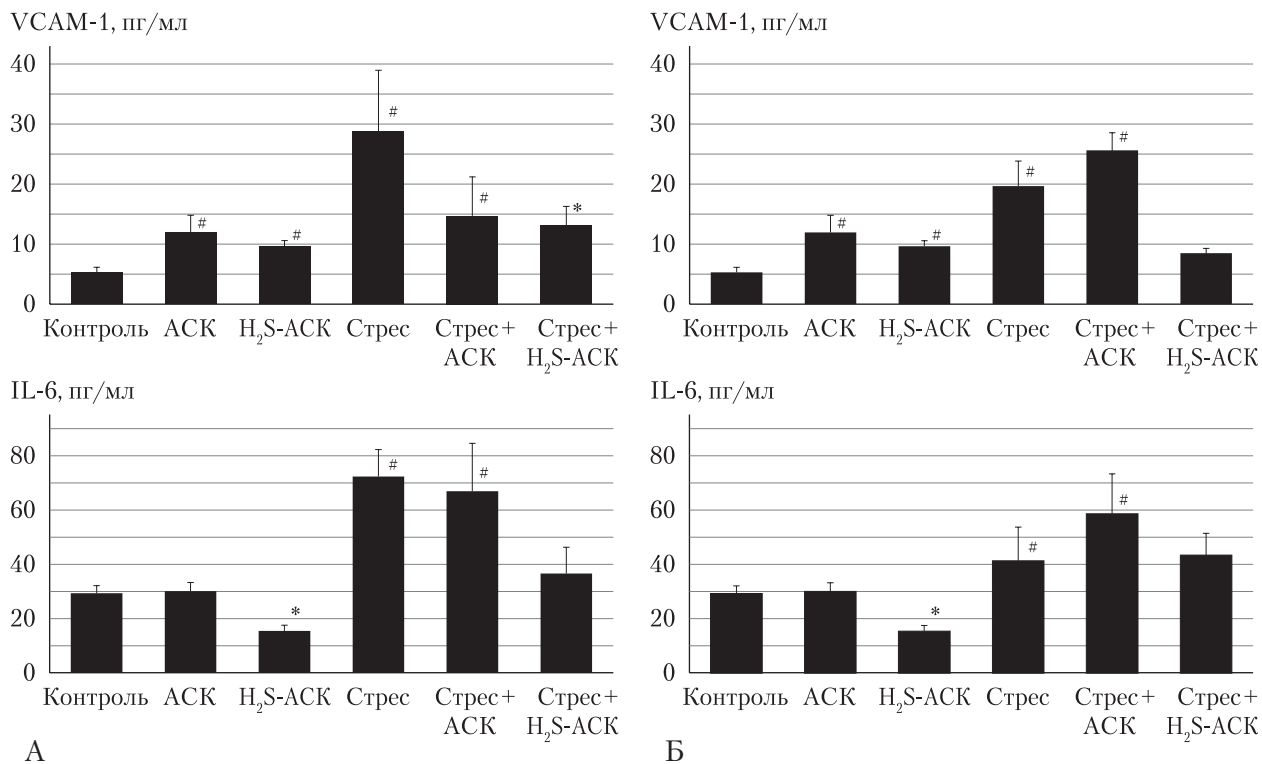


Рис. 2. Гістологічні зміни слизової оболонки стравоходу за умов разового введення H₂S-спорідненої ацетилсаліцилової кислоти (А) та ацетилсаліцилової кислоти (стравохідно-шлункове з'єднання, Б); 9-денного введення H₂S-спорідненої ацетилсаліцилової кислоти та індукції стресу: поперечний зріз стравоходу (В) та стравохідно-шлункове з'єднання (Г)



Різниця щодо контролю статистично значуща: * p < 0,05; # p < 0,001.

Рис. 3. Зміни вмісту VCAM-1 та ІЛ-6 у сироватці крові за умов одноразового (А) та 9-денного (Б) введення ацетилсаліцилової кислоти та H₂S-спорідненої ацетилсаліцилової кислоти

з інтенсивною інтраепітеліальною лейкоцитарною інфільтрацією. Зміни СОС за перорального введення H_2S -АСК щурам упродовж 9 днів та індукції стресу виявлялися гіперемією в середній частині стравоходу. Гістологічний аналіз виявив дилатацію підслизових судин і помірну лейкоцитарну інфільтрацію в усіх відділах СОС. У таких щурів у СОШ спостерігали пошкодження епітеліальних і залозистих клітин слизової оболонки, ерозії і субепітеліальні інфільтрати. Дані щодо індексу уражень СОС наведено у таблиці.

Установлено, що індукція стресу ініціювала триразове збільшення вмісту VCAM-1, а введення АСК й H_2S -АСК суттєво його зменшувало ($p < 0,05$), причому ефективність у разі введення H_2S -АСК було кращою. Динаміка змін вмісту VCAM-1 у сироватці крові за умов 9-денного введення H_2S -АСК та АСК була подібною до такої при одноразовому введенні, проте у щурів, яким індукували стрес та які отримували АСК, виявлено збільшення його вмісту на 20% ($p < 0,05$), тоді як H_2S -АСК значно зменшував його вміст (58%) порівняно з групою, яка отримувала плацебо (рис. 3).

Зміни вмісту ІЛ-6 у сироватці крові у щурів за умов введення АСК й H_2S -АСК свідчили про виразну ефективність останнього (дворазове зменшення вмісту ІЛ-6, $p < 0,05$), причому на тлі стресу спостерігали аналогічну динаміку. У разі тривалого введення АСК та індукції стресу зафіксовано значне збільшення серологічного вмісту ІЛ-6 ($p < 0,05$), тоді як дія H_2S -АСК спричиняла протилежний ефект – зменшення вмісту на 30% порівняно з групою тварин, котрі отримували АСК. Отже, H_2S -АСК чинить значний цитопротекторний вплив на слизову оболонку стравоходу як в умовах одноразового, так і тривалого (впродовж 9 днів) введення.

Відомо, що одним з перших виявів захисних реакцій є ознаки запальної реакції, яка спричиняє збільшення проникності судинної стінки, зміну адгезивних властивостей ендотелію та зміну локального кровоплину, що призводить до трансендотеліальної міграції лейкоцитів до місця запалення [3, 14]. Останнє супроводжується клітинними і субклітинними мальформаціями, а також інфільтрацією лейкоцитами. Тому для характеристики лейкоцитарно-ендотеліального стану ми визначали серологічний вміст VCAM-1, цитокіну, який першим з'являється на поверхні ендотелі-

Таблиця. Гістологічний індекс ушкодження слизової оболонки стравоходу за умов одноразового та 9-денного введення препаратів ($M \pm SD$)

Група	Одноразове введення	9-денне введення
АСК (n = 6)	6,000 \pm 2,191*	5,166 \pm 1,169*
H_2S -АСК (n = 6)	3,167 \pm 1,602**	3,000 \pm 1,095*
Стрес (n = 6)	8,167 \pm 1,169*	6,000 \pm 1,414*
Стрес + АСК (n = 6)	8,000 \pm 1,265*	7,000 \pm 1,414*
Стрес + H_2S -АСК (n = 6)	4,833 \pm 2,041*	1,833 \pm 0,752***

Примітка. Різниця щодо контролю статистично значуща: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

альних клітин після впливу запальних цитокінів; та ІЛ-6, медіатора гострої фази запалення, який забезпечує потік нейтрофілів та має ангіогенні властивості. Отримані результати свідчать про зниження вмісту VCAM-1 та ІЛ-6 за умов введення АТВ-340, що підтверджує протизапальні властивості та захисний ефект препарату на ендотелій.

Застосування нового безпечного H_2S -спорідненого НПЗП (АТВ-340), який виявляє езофагопротекторні та гастропротекторні властивості, вказує на ключову роль регуляторного газомедіатора H_2S у захисних реакціях і цитопротекторних механізмах молекулярно-клітинних змін природної резистентності епітеліального бар'єра проксимального відділу травної системи.

Висновки

Відкриття потужного газомедіатора H_2S , який володіє цитопротекторною та протизапальною дією, стало підставою для створення безпечного нестероїдного протизапального препарату – H_2S -АСК з езофагопротекторними властивостями.

У перспективі безпечний H_2S -АСК можна використовувати для лікування хронічних запальних захворювань, порушень проліферації та профілактики ендотеліальної дисфункції.

Подяка. Автори вдячні *Antibe Therapeutics Inc.* (Канада) за люб'язно наданий для досліджень H_2S -АСК (АТВ-340) та доц. Ю. Бісярину (*Bioprat Ltd.*, Львів) за допомогу в організації і виконанні гістологічних досліджень.

Дослідження проф. Дж. Уолласа підтримується за рахунок гранту від Канадського інституту досліджень у галузі охорони здоров'я.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – О.З.; проведення експерименту – О.З., Н.Б., І.П.-Т., Я.П., О.Г.; опрацювання матеріалу – О.З., Н.Б., Я.П., Дж. У.; написання тексту – О.З., Н.Б., І.П.-Т., Я.П., Дж. У.

Список літератури

- Calderone V., Martelli A., Testai L., Citi V., Breschi M.C. Using hydrogen sulfide to design and develop drugs // *Expert opinion on drug discovery*. — 2016. — Vol. 11 (2). — P. 163–175.
- Chan M.V., Wallace J.L. Hydrogen sulfide-based therapeutics and gastrointestinal diseases: translating physiology to treatments // *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol*. — 2013. — Vol. 305 (7). — P. G467–473.
- Ferguson L.D., Sattar N. Endothelial function measures: not for clinical prime time? // *Intern J. Clin. Practice*. — 2015. — Vol. 69 (6). — P. 624–625.
- Higgs G.A., Salmon J.A., Henderson B., Vane J.R. Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and anti-inflammatory activity // *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. — 1987. — Vol. 84 (5). — P. 1417–1420.
- Ianaro A., Cirino G., Wallace J.L. Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs for chemoprevention and treatment of cancer // *Pharmacol. Res.* — 2016. — Vol. 111. — P. 652–658.
- Magierowski M., Jasnos K., Kwicien S. et al. Endogenous prostaglandins and afferent sensory nerves in gastroprotective effect of hydrogen sulfide against stress-induced gastric lesions // *PloS one*. — 2015. — Vol. 10 (3). — e0118972.
- Magierowski M., Magierowska K., Hubalewska-Mazgaj M. et al. Interaction between endogenous carbon monoxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastroprotection against acute aspirin-induced gastric damage // *Pharmacol. Res.* — 2016. — Vol. 114. — P. 235–250.
- Mayo S.A., Song Y.K., Cruz M.R. et al. Indomethacin injury to the rat small intestine is dependent upon biliary secretion and is associated with overgrowth of enterococci // *Physiol Reports*. — 2016. — Vol. 4 (6). — e12725.
- Robert A. Cytoprotection by prostaglandins // *Gastroenterol.* — 1979. — Vol. 77 (4 Pt 1). — P. 761–767.
- Satoh H., Sato F., Takami K., Szabo S. New ulcerative colitis model induced by sulfhydryl blockers in rats and the effects of anti-inflammatory drugs on the colitis // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 73. — P. 299–309.
- Schrör K. Aspirin modes of action and clinical benefits: What we know today? // *CME*. — 2015. — Available at: <http://rubensriortorto.blogspot.com/2015/09/aspirin-modes-of-action-and-clinical.html>.
- Sheen E., Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — Vol. 56, suppl 4. — P. 931–950.
- Szabo S., Taché Y., Tarnawski A. The «gastric cytoprotection» concept of Andre Robert and the origins of a new series of international symposia // *Frontiers of Gastrointestinal Research*. — 2012. — Vol. 30. — P. 1–23.
- Tarnawski A., Ahluwalia A., Jones M. The mechanisms of gastric mucosal injury: focus on microvascular endothelium as a key target // *Cur. Med. Chem.* — 2012. — Vol. 19 (1). — P. 4–15.
- Vane J.R. Biomedicine. Back to an aspirin a day? // *Science*. — 2002. — Vol. 296. — P. 474–475.
- Wallace J.L., de Nucci G., Sulaieva O. Toward more GI-friendly anti-inflammatory medications // *Cur. Treat. Opt. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 13 (4). — P. 377–385.
- Wallace J.L., Ianaro A., Flannigan K.L., Cirino G. Gaseous mediators in resolution of inflammation // *Sem. Immunol.* — 2015. — Vol. 27, N 3. — P. 227–233.
- Zayachkivska O., Bula N., Khyrivska D. et al. Exposure to non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and suppressing hydrogen sulfide synthesis leads to altered structure and impaired function of the oesophagus and oesophago-gastric junction // *Inflammopharmacol.* — 2015. — Vol. 23 (2–3). — P. 91.
- Zayachkivska O., Havryluk O., Hrycevyh N. et al. Cytoprotective effects of hydrogen sulfide in novel rat models of non-erosive esophagitis // *PLoS One*. — 2014. — N 9 (10).

О. С. Заячковская¹, Н. С. Була¹, Я. И. Павловский¹, И. О. Пшик-Титко¹,
О. М. Гаврилюк¹, О. І. Грушка¹, Дж. Л. Уоллас^{2, 3}

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Университет Калгари, Калгари, Альберта, Канада

³ Университет Камило Кастело Бранко, Сан Пауло, Бразилия

Цитопротекторный эффект гидроген сульфид-связанной ацетилсалициловой кислоты на слизистую оболочку пищевода (доклинические исследования)

Цель — сравнить влияние ацетилсалициловой кислоты (АСК) и гидроген сульфид-связанной АСК (H₂S-АСК) на слизистую оболочку пищевода (СОП), поврежденную стрессом.

Материалы и методы. Крысам вводили плацебо (контроль), АСК (10 мг/кг) и H₂S-АСК (АТВ-340, 17,5 мг/кг) однократно и в течение 9 дней с индукцией стресса и без него. С помощью индекса повреждения гистологического анализа оценивали повреждение СОП. Методом иммуноферментного анализа оценивали серологический уровень VCAM-1 и интерлейкина-6.

Результаты. Применение H₂S-АСК вызвало защитный эффект на СОП, о чем свидетельствовало уменьшение гистологического индекса повреждения по сравнению с АСК при однократном и 9-дневном введении. Серологическое содержание VCAM-1 и интерлейкина-6 у крыс, которым вводили АСК и индуцировали стресс, было выше, чем у контрольных животных. Применение H₂S-АСК вызывало противовоспалительный эффект за счет снижения уровня VCAM-1 и интерлейкина-6, чего не наблюдали при использовании АСК.

Выводы. Цитопротекторное действие нового нестероидного противовоспалительного препарата — H₂S-АСК на СОП проявляется снижением воспаления и улучшением функционирования эндотелия сосудов.

Ключевые слова: гидроген-сульфид, пищевод, аспирин, воспаление, цитопротекция, VCAM-1, интерлейкин-6.

O. S. Zayachkivska ¹, N. S. Bula ¹, Ya. I. Pavlovskiy ¹, I. O. Pshyk-Titko ¹,
E. M. Gavriluk ¹, O. I. Grushka ¹, J. L. Wallace ^{2, 3}

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

³ Camilo Castelo Branco University, San Paulo, Brazil

Cytoprotective effects of hydrogen sulphide-releasing aspirin on esophageal mucosa compromised by stress injury

Objective — to compare effects of acetylsalicylic acid (ASA) and hydrogen sulphide-releasing aspirin (H₂S-ASA) on the esophageal mucosa (EM), compromised by stress injury.

Materials and methods. The rodents were injected either placebo (control), ASA (10 mg/kg) or H₂S-ASA (ATB-340, 17.5 mg/kg) as a single injection and injections over 9 days with induction of stress or without it. The EM injury was assessed with the use of index of histological analysis EM injury. The serological levels of VCAM-1 and interleukin -6 were measured with immune enzymatic method.

Results. The use of H₂S-ASA caused the protective effect on EM, confirmed by the reduction of histological injury index in comparison with the ASA at the one-time injection and injections over 9 days. Serological levels of VCAM-1 IL-6 in rats, injected ASA and induced stress, was higher than in controls. The use of H₂S-ASA caused inflammatory effect due to the reduction of VCAM-1 and IL-6 levels, and this affect was not observed with ASA injections.

Conclusions. The cytoprotective effects of the new non steroid anti-inflammatory drug H₂S-ASA on the esophageal mucosa manifested as reduction of inflammation and improvement of the functioning of the vascular endothelium.

Key words: H₂S, esophagus, aspirin, inflammation, cytoprotection, VCAM-1, IL-6.

Контактна інформація

Заячківська Оксана Станіславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіології

E-mail: ozayachkivska@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 18 листопада 2016 р.