

УДК 612.014.484:615.276]:616.155.3-097.37-092.9

Була Н.**ЕКСПРЕСІЯ GCP-2 І IL-6 ЯК ІНСТРУМЕНТ ОЦІНКИ ВПЛИВУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІД-АСОЦІЙОВАНОГО НАПРОКСЕНУ ДО І ПІСЛЯ ІНДУКЦІЇ СТРЕСУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)****Львівський національний медичний університет (м. Львів)****bula.nazar@gmail.com**

Публікація є фрагментом планованої науково-дослідної роботи кафедри нормальної фізіології: "Роль гідроген сульфід у механізмах цитопротекції слизової оболонки стравоходу", № державної реєстрації 0116U004503.

Вступ. У генезі розвитку широкопоширених гастроентерологічних хвороб, як гастроезофагальна рефлюксна хвороба, пептична виразка тощо, нашими попередніми дослідженнями встановлено важливу роль численних прозапальних чинників, які відіграють важливе значення у формуванні дисфункції епітеліального бар'єру слизової оболонки стравоходу і шлунку (СОС і СОШ, відповідно) за рахунок ураження судинного компоненту, а саме розвитку ендотеліальної дисфункції в умовах моделювання як топічних (кислотно-пепсинових і алкалічно-біліарних), так і нетопічних (стрес-індукованих) пошкоджень [19,25].

Нещодавно досліджено, що для оцінювання вазотропного компоненту цитопротекції важливо встановити роль хемокінів (хемотактичних цитокінів, CC – від англ.: chemotactic cytokines, білків 5–15 kDa), що забезпечують гомеостаз імунної системи і створюють захисні реакції у організмі господаря. Крім того, вони мають важливе фізіологічне значення в ангіогенезі та онкогенезі, оскільки через взаємодію зі специфічними трансмембранними рецепторами, пов'язаними з G-білком, індукують внутрішньоклітинні сигнальні процеси, які спричиняють оксидативний "респіраторний вибух", вивільнення ензимів із лізосом і хемотаксис [9,14]. У залежності від позицій цистеїнових залишків виділяють дві підгрупи: CC і CXC. У залежності від наявності або відсутності амінокислотної послідовності Glu-Leu-Arg (ELR) на N-терміналі цистеїнового залишку, у родині CXC хемокінів виділяють ангіогенні (ELR+) і ангіостатичні (ELR-) білки. Відомо, що ELR+CXC хемокіни є специфічними і необхідними активаторами нейтрофілів лейкоцитів, важливого ресурсу хемотаксису. У аспекті структурного аналізу GCP-2 – найбільш споріднений з нейтрофільним аттрактантом-78 (ENA-78)/CXCL5, похідним епітеліальних клітин (77% однакових амінокислот), а за біологічними функціями – інтерлейкіном-8 (IL-8)/CXCL8 (30% однакових амінокислот), оскільки використовують іденічні рецептори CXCR1 [2,22]. Важливим вазотропним цитокином є IL-6, високочутливий прозапальний біомаркер з плейотропним впливом, включно з участю у розвитку метаболічних порушень, мітохондріальних змін та аутоімунних реакцій [16]. Завдяки таким властивостям дослідження експресії GCP-2 і IL-6 до-

помагає комплексно оцінювати фізіологічні властивості ендотелію.

Актуальним фундаментальним завданням сучасної медицини та вкрай перспективним у галузі експериментальної медицини є створення нових «розумних» ліків, дія яких ґрунтується на фізіологічних механізмах та з'ясуванню молекулярних механізмів їх ефектів. Враховуючи, що серед вазоактивних чинників цитопротекції особлива роль належить ендегенним газотропним чинникам, а саме Нітроген монооксиду, Карбон монооксиду, Гідроген сульфід, (сірководню, H₂S), які легко дифундують через мембрани у клітини, існує можливість зменшити цитоагресивний вплив патогенних чинників [6-8,10,23]. Нещодавно встановлено, що створення нових субстанцій, збагаченням традиційних лікувальних препаратів H₂S, допомагає нівелювати їх побічну дію (напр., провиразкову дію нестероїдних протизапальних препаратів або дисбіоз) за рахунок взаємодії одинарного газотропного вазодилататорного та протизапального впливу H₂S і/або взаємодії модифікування активності цистатіонін-γ-ліази (від англ.: cystathionine γ-lyase, CSE), цистатіонін-β-синтази (від англ.: cystathionine β-synthetase, CBS), ключових ензимів синтезу сірководня [1,5,15,17,20]. В експериментальній медицині для дослідження регуляторної ролі широко використовують спотворення стереотипу відповіді сірководня за рахунок блокування CSE або CBS [7]. Відомо, що H₂S є ключовою сигнальною молекулою плейотропних механізмів, що контролюють ноціцепцію, секреторну та моторно-евакуаторну функції травної системи шляхом зменшення лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії, запальних реакцій, зміни активності експресії циклооксигенази II [5,12,18,19]. У попередніх дослідженнях нами використовувались моделювання змін транссульфування використанням H₂S інгібітора CSE, DL-пропаргілгліцину (від англ.: proparargylglycine, PAG), та інгібітора CBS – карбоксиметил-гідроксиламін геміхлорид натрію сульфід (від англ.: O-carboxymethylhydroxylamine; CHN), або екзогенне введення донору сірководню, сульфід натрію (NaHS), що дозволяє вивчити баланс про- та протизапальних реакцій, які розвиваються під час модифікації біосинтезу H₂S [25]. В останню декаду розпочато створення та апробація нових збагачених H₂S ліків, як H₂S-асоційовані нестероїдні протизапальні препарати (H₂S-НСПЗП), що попереджують розвиток потенційних життєвонебезпечних ускладнень, характерних для НСПЗП, а їх дія ґрунтується на виразних протизапальних ефектах [24]. Проте

про особливості впливу H_2S -НСПЗП на властивості ендотелію, пов'язані з вивільненням вазоактивних медіаторів, що ініціюють хемотаксис, адгезію лейкоцитів та зміни проникливості ендотелію дотепер невідомо.

Проведення порівняльного аналізу вмісту GCP-2 і IL-6 за дії класичних НСПЗП та новосинтезованих субстанцій – H_2S -збагачених похідних НСПЗП (H_2S -НСПЗП), може стати основою для з'ясування молекулярних механізмів реалізації їх впливу та впровадження в практику "розумних" ліків.

Метою досліджень стало проаналізувати зміни експресії GCP-2 і IL-6 у сировотці крові за дії H_2S -збагаченого похідного НСПЗП (H_2S -НСПЗП) АТВ-346 (H_2S -напроксен) відповідно до дії напроксену.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальні дослідження проведено згідно стандартів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (1986 р.), та українським законодавством та політикою з біоетики і на підставі дозволу Комітету з біоетики Львівського національного медичного університету (протокол № 5, 17.05.2014 р.) на щурах самцях, вагою 180-220 г ($n=95$). Щури перебували в постійних умовах віварію на стандартній дієті. За 18 годин до початку експерименту тваринам застосовували депривацію до їжі, залишаючи вільний доступ до води. Для евтаназії використовували знечулення кентаміном (60 мг/кг⁻¹). Тварин групували (в кожній групі було по 6-7 щурів) у дві серії досліджень, виділяючи групу контролю, яким вводили 1,0 мл фізіологічного розчину. Для дослідження ролі H_2S у захисних реакціях тваринам *per os* вводили інгібітор CSE – PAG у дозі 25 мг/кг), інгібітор CBS – CNH у дозі 20 мг/кг), як контроль щурів однієї групи отримували перорально плацебо (1,0 мл 0,9% NaCl). Для експериментального моделювання НСПЗП-асоційованих пошкоджень СОС і СОШ використовували разове введення «класичного» напроксену (в-во «Борщагівський завод», Київ, Україна), у дозі 30 мг / кг, та H_2S -напроксену (АТВ-346), у дозі 14,5 мг/кг, *per os*, і хронічного застосування упродовж 28 днів. Дозозалежний ефект H_2S -НСПЗП і модуляторів біосинтезу H_2S (в-во «Antibe Therapeutics Inc», Canada) апробовано у **2006-2013 рр.** в лабораторних умовах **J.L. Wallace***, **головним науковим керівником** Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, «Antibe Therapeutics Inc, Toronto, Ontario» [1,3,17]. На 29 день експерименту половині тварин індукували водно-іммобілізаційний стрес (Takagi, 1964), після чого застосовували усім тваринам евтаназію для виведення з експерименту.

Після виведення тварин з експериментів брали зразки крові брали з черевної вени і поміщали в ЕДТА-пробірки, піддавали центрифугуванню, відбирали плазму для майбутнього визначення концентрацій прозапальних медіаторів. Для визначення вмісту GCP-2 та IL-6 зразки крові центрифугували при 3500 об/хв впродовж 10 хв при температурі 15°C. Плазму крові було зібрано і збережено до імуно-ферментного аналізу, 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., Palm City, Флорида, США) при довжині хвилі 450 нм і 620-655 нм відповідно.

Для аналізу даних і розрахунків застосовували програму Microsoft Excel та Origin, результати статистично опрацьовано та представлено у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення (Mean \pm Standard deviation, M \pm SD). Для порівняння всіх груп з контролем, використовували ANOVA і тест Даннетта. Ймовірність стандартного відхилення менше 5% вважалася значущою.

Результати досліджень та їх обговорення. Проаналізовано зміни у вмісті GCP-2 та IL-6 в базальних умовах (у тварин групи контролю) та умов застосування напроксену та АТВ-346 без та з модифікацією біосинтезу H_2S та індукцією стресу. Встановлено, що в тварин групи контролю вміст GCP-2 склав 7,86 \pm 0,51 пг/мл, IL-6 – 30,10 \pm 0,45 пг/мл.

Така динаміка експресії прозапальних хемокинів свідчить про те, що за умов порушення ендогенного синтезу H_2S відбувається зменшення вазопротекторних властивостей природних захисних реакцій, що співпадає з даними інших досліджень [7,12,17]. Таким чином, блокування активності CSE та CBS у тварин, яким вводили НСПЗП, призвело до зниження протизапальних захисних реакцій та індукції ендотеліальної дисфункції. Це дає змогу констатувати, що у щурів виникнення запальної реакції сприяє зміні ендотеліальної експресії хемокинів, унаслідок чого проявляються адгезивні властивості та ініціюється хемотаксис. Отримані дані вказують, що обрані СС можуть стати біомаркерами дисбалансу між про- та протизапальними реакціями. Раніше було відзначено також, що кількісні та кінетичні дослідження змін GCP-2 також вказують, що саме експресія цього хемокину, а не ENA-78/CXCL5 або IL-8, ендотеліоцитами різко збільшується у пацієнтів з запальними процесами на тлі ульцерогенного коліту [4,13].

Поєднання цитолітичної дії НСПЗП (напроксену та АТВ-346) та індукції стресу з зменшувала у тварин секрецію обох хемокинів: GCP-2 на 23% та 45%, IL-6 – 30% та 45%, відповідно. Наші дослідження показали, що збачений H_2S -НСПЗП виявляв більшу вазопротекторну дію, і може бути лікувальним засобом і у більшій мірі зменшує прояви ендотеліальної дисфункції, що спричиняють порушення цілісності ендотелію та утворення ендотеліальних вазопротекторних ефектів.

Висновки. Таким чином, зміни секреції GCP-2 та IL-6 можуть бути інструментом аналізу стану ендотеліальної залежних вазотропних реакцій. Зниження природного синтезу H_2S унаслідок блокування трансфульфування сприяє посиленню прозапальних реакцій, асоційованих зі змінами властивостей ендотелію. Використання у якості новітніх H_2S -НСПЗП – субстанції АТВ-346 – сприяє зміні експресії GCP-2 та IL-6 за рахунок донорського впливу сірководня, що реалізується виразним протизапальним і вазопротекторним ефектами.

Перспективи подальших досліджень. Проведення досліджень є актуальним і перспективним

напрямок для вирішення проблеми попередження можливих ускладнень та покращення процесів цитопротекції епітеліального бар'єру слизової оболонки травної системи у разі потреби застосування безпечних потужних протизапальних препаратів, якими є НСПЗП.

**Висловлюємо щирі вдячність Wallace J.L. (Farncombe Family Digestive Health Research*

Institute, McMaster University, Antibe Therapeutics Inc, Toronto, Ontario) за допомоги у забезпеченні необхідними матеріалами для виконання досліджень, та Центральній науково-дослідній лабораторії та лабораторії промислової токсикології Львівського національного медичного університету (в.о. зав. лаб. – Зазуляк Т.С.) за допомоги у проведенні імунологічних досліджень.

Література

1. Caliendo G. Synthesis and biological effects of hydrogen sulfide (H₂S): development of H₂S-releasing drugs as pharmaceuticals / G. Caliendo, J. Med Chem, G. Cirino, V. Santagada, J.L. Wallace // 2010. – Sep 9; 53 (17). – P. 6275-6286.
2. Chan A.S. Differential regulation of cxcl8 production by different g protein subunits with synergistic stimulation by g i-and g q-regulated pathways / A.S. Chan, W.W. Lau, A.C. Szeto, J. Wang, Y.H. Wong // Journal of molecular biology. – 2016. – Sep 25; 428 (19). – P. 3869-3884.
3. Cicco D. ATB-346, a novel hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug, induces apoptosis of human melanoma cells and inhibits melanoma development in vivo / D. Cicco, Paola // Pharmacological Research. – 2016. – 114. – P. 67-73.
4. Gijsbers K. CXCR1-binding chemokines in inflammatory bowel diseases: down-regulated IL-8/CXCL8 production by leukocytes in Crohn's disease and selective GCP-2/CXCL6 expression in inflamed intestinal tissue / K. Gijsbers // European Journal of Immunology. – 2004. – 34.7. – P. 1992-2000.
5. Kashfi K. Biology and therapeutic potential of hydrogen sulfide and hydrogen sulfide-releasing chimeras / K. Kashfi, K.R. Olson // Biochemical pharmacology. – 2013. – 85.5. – P. 689-703.
6. Linden D.R. Hydrogen sulfide signaling in the gastrointestinal tract / D.R. Linden // Antioxidants & redox signaling. – 2014. – 20.5. – P. 818-830.
7. Magierowski M. Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing / M. Magierowski // Molecules. – 2015. – 20.5. – P. 9099-9123.
8. Naito Y. Multiple targets of carbon monoxide gas in the intestinal inflammation / Y. Naito // Archives of biochemistry and biophysics. – 2016. – 595. – P. 147-152.
9. Powell D.R. Neutrophils in the tumor microenvironment / D.R. Powell, A. Huttenlocher // Trends in immunology. – 2016. – Jan 31; 37 (1). – P. 41-52.
10. Predmore B. Hydrogen Sulfide in Biochemistry and Medicine / B. Predmore, D. Lefer, G. Gojon // Antioxid Redox Signal. – 2012. – July 1; 17 (1). – P. 119-140.
11. Sagach V. Hydrogen sulfide donor inhibits oxidative and nitrosative stress, cardiohemodynamics disturbances and restores cNOS coupling in old rats. In: Cardiovascular Research / V. Sagach, N. Dorofeyeva, K. Drachuk // Great Clarendon St, Oxford OX2 6dp, England: Oxford Univ Press, 2016. – P. S22-S23.
12. Singh U.P. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients / U.P. Singh, E. Murphy, R.L. Price, R. Fayad, M. Nagarkatti, P. Nagarkatti // Cytokine. – 2016. – Jan 31; 77. – P. 44-49.
13. Striz I. Cytokine networking of innate immunity cells: a potential target of therapy / I. Striz, E. Brabcova, L. Kolesar, A. Sekerkova // Clinical science. – 2014. – May 1; 126 (9). – P. 593-612.
14. Sulaieva O. Gaseous mediator-based anti-inflammatory drugs / O. Sulaieva, J.L. Wallace // Current opinion in pharmacology. – 2015. – 25. – P. 1-6.
15. Turner M. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease / M.D. Turner, B. Nedjai, D. Hurst, D.J. Pennington // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. – 2014. – Nov 30 1843 (11). – P. 2563-2582.
16. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy / J.L. Wallace // World J Gastroenterol. – 2013. – 19 (12). – P. 1861-1876.
17. Wallace J.F. Hydrogen Sulfide: An Endogenous Mediator of Resolution of Inflammation and Injury / J.F. Wallace, J. Ferraz, M.N. Muscara // Antioxid Redox Signal. – 2012. – July 1; 17 (1). – P. 58-67.
18. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? / J.L. Wallace // Physiological reviews. – 2008. – 88.4. – P. 1547-1565.
19. Wallace J. Influence of Hydrogen Sulfide-releasing aspirin on mucosal integrity of esophageal and gastric mucosa / J. Wallace, I. Pshyk-Titko, M. Muscara, N. Bula, Y. Pavlovsky, E. Gavriluk, O. Zayachkivska // Proc. Shevchenko Sci. Soc. – 2015. – 43. – P. 63-74.
20. Wu D. Therapeutic application of hydrogen sulfide donors: the potential and challenges / D. Wu, U. Qingxun, Y. Zhu // Frontiers of medicine. – 2016. – 10.1. P. 18-27.
21. Wuyts A. The CXC chemokine GCP-2/CXCL6 is predominantly induced in mesenchymal cells by interleukin-1 β and is down-regulated by interferon- γ : comparison with interleukin-8/CXCL8 / A. Wuyts // Laboratory investigation. – 2003. – 83.1. – P. 23-34.
22. Yang C.T. A novel pH-controlled hydrogen sulfide donor protects gastric mucosa from aspirin-induced injury / C.T. Yang // Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2017.
23. Zanardo R.C. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation / R.C. Zanardo // FASEB J. – 2006. – Oct; 20 (12). – P. 2118-2120.
24. Zayachkivska O. Effect of hydrogen sulfide-releasing aspirin on esophageal and gastric mucosa compromised by stress injury / O. Zayachkivska, N. Bula, Y. Pavlovskiy, I. Pshyk-Titko, O. Gavriluk, O. Grushka, J.L. Wallace // Ukr. Biochem. J. – 2017. – Volume 89, Special Issue. – P. 93-101.
25. Zayachkivska O. Cytoprotective Effects of Hydrogen Sulfide in Novel Rat Models of Non-Erosive Esophagitis / O. Zayachkivska, O. Havryluk, N. Hrycevyh, N. Bula, O. Grushka, J. Wallace // PLoS ONE. – 9 (10): e110688.

УДК: 612.014.484:615.276]:616.155.3-097.37-092.9

ЕКСПРЕСІЯ GCP-2 І IL-6 ЯК ІНСТРУМЕНТ ОЦІНКИ ВПЛИВУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІД-АСОЦІЙОВАНОГО НАПРОКСЕНУ ДО І ПІСЛЯ ІНДУКЦІЇ СТРЕСУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Була Н.

Резюме. Досліджували зміни експресії GCP-2 і IL-6 у сировотці крові за дії H₂S-збагаченого похідного НСПЗП (H₂S-НСПЗП) АТВ-346 (H₂S-напроксен) відповідно до дії напроксену. Встановили, що зміни секреції GCP-2 та IL-6 можуть бути інструментом аналізу стану ендотелій-залежних вазотропних реакцій. Зниження природного синтезу H₂S унаслідок блокування природного транссульфування сприяє посиленню про-запальних реакцій, асоційованих зі зманою властивостей ендотелію. Використання новітньої субстанції АТВ-346, що відноситься до H₂S-НСПЗП, сприяє зміні експресії GCP-2 та IL-6 за рахунок донорського впливу сірководня, що реалізується виразним вазопротекторним та протизапальним ефектом.

Ключові слова: ендотелій, запалення, хемокіни, GCP-2 і IL-6, сірководень, НСПЗП, H₂S-напроксен.

УДК: 612.014.484: 615.276]: 616.155.3-097.37-092.9

ЭКСПРЕССИЯ GCP-2 И IL-6, КАК ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ВОДОРОДА СУЛЬФИД-АССОЦИИРОВАННОГО НАПРОКСЕНА ДО И ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ СТРЕССА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Була Н.

Резюме. Исследовали изменения экспрессии GCP-2 и IL-6 в сыворотке крови за действия H₂S-обогащенного производного НПВП (H₂S-НПВП) АТВ-346 (H₂S-напроксен) в соответствии с действием напроксена. Установили, что изменения секреции GCP-2 и IL-6 могут быть инструментом анализа состояния эндотелий-зависимых вазотропных реакций. Снижение естественного синтеза H₂S вследствие блокирования естественного транссульфування способствует усилению про-воспалительных реакций, ассоциированных с изменением свойств эндотелия. Использование новейшей субстанции АТВ-346, относящийся к H₂S-НСПВП, способствует изменению экспрессии GCP-2 и IL-6 за счет донорского воздействия сероводорода, реализуемого с выразительным вазопротекторным и противовоспалительным эффектом.

Ключевые слова: эндотелий, воспаление, хемокины, GCP-2 и IL-6, сероводород, НСПВП, H₂S-напроксен.

UDC: 612.014.484: 615.276]: 616.155.3-097.37-092.9

EXPRESSION OF GCP-2 AND IL-6 IS A TOOL ASSESSMENT OF HYDROGEN SULFIDE-ASSOCIATED NAPROXEN BEFORE AND AFTER INDUCTION STRESS (EXPERIMENTAL STUDY)

Bula N.

Abstract. We investigated changes in expression changes GCP-2 and IL-6 in the blood serum under the influence H₂S-enriched derivative NSAID (H₂S-NSAIDs) АТВ-346 (H₂S-naproxen) under the action of naproxen. Established that changes in the secretion of GCP-2 and IL-6 may have the possibility of analysis of vasotropic endothelium-depended reactions. Reducing natural biosynthesis of H₂S due to blocking of its enzyme activities enhances inflammatory reactions associated with changes in the properties of the endothelium. Our hypothesis was to test the latest АТВ-346 substance relating to the H₂S-NSAIDs vs classical naproxen (NPX) on expression of GCP-2 and IL-6, key chemokines of evaluation endothelial functions.

Aim. To determine the expression of serum GCP-2 and IL-6 under effects endogenous H₂S biosynthesis modification, effects of АТВ-346 without and with stress-associated injury.

Methods. Rats with single and 28-days pretreatment of NPX (30 mg/kg) and АТВ-346 (14,5 mg/kg, Antibe Therapeutics Inc) *per os* without and with 3,5 h water immersion and restraint stress received i.p. injection of vehicle (1,0 ml 0.9% saline), cystathionine γ -lyase inhibitor, DL-propargylglycine (PAG, 25 mg/kg i.p.), cystathionine β -synthetase inhibitor, O-carboxymethylhydroxylamine (CHH 20 mg/kg i.p.), at 0,5 h prior to stress, after animals were anaesthetized with ketamine (60 mg/kg⁻¹). All experimental procedures were approved by Bioethical committee. The level of serum GCP-2 and IL-6 was evaluated by ELISA with their specific kits (Multi-Analyte ELISArray® Kit; Cedarlane Labs, Canada).

Results. Effects of H₂S synthesis modification by blocker PAG has shown significantly increased level of GCP-2 in twice, while IL-6 – 70% ($p \geq 0,05$); using CHH was without any significant changes in CC. Action NPX had led to the increased of GCP-2 to $10,18 \pm 4,70$ pg / ml (30% from control, $p \leq 0,05$), and IL – $15,47 \pm 0,35$ pg / mL (50% $p \leq 0,05$). Administration of АТВ-346 had caused a twofold reduction of GCP-2 ($p \leq 0,05$) compared to the group of animals treated with naproxen. The level of IL-6 was – $9,72 \pm 0,55$ pg / ml ($p \leq 0,05$). Induction of stress were significantly rise of the GCP-2 and IL-6 compared to normal – $29,30 \pm 0,25$ pg/ml and $72,36 \pm 0,55$ pg/ml, respectively, with bloking biosynthesis of H₂S (PAG and CNS) there were marked increase of chemokines at 18% and 30%, respectively.

Conclusion. These results indicate that expression of GCP-2 and IL-6 could be novel endogenous biomarkers of endothelial dysfunction which is important for vasoprotection. H₂S plays a protective role in vasoprotection, markedly improved endothelial-related CC expression. These findings have important implications for new mechanism of effects H₂S-NSAIDs which could be novel potent anti-inflammatory drugs.

Keywords: endothelium, inflammation, chemokines, GCP-2 and IL-6, hydrogen sulfide, NSAIDs, H₂S-naproxen.

Рецензент — проф. Міщенко І. В.

Стаття надійшла 07.06.2017 року