

ВІКОВІ ЗМІНИ ВМІСТУ VCAM ТА IL-1 β ЗА УМОВ МОДИФІКАЦІЇ ДІЇ H₂S

Я.І. Павловський

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова:
аспірин, гідроген сульфід,
цитокини, вікові зміни, стрес.

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №3 (65), Ч.2.-С.98-103.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.165

E-mail: pavl_jarik @uemail.com

Згідно сучасних даних, встановлено важливу роль газових медіаторів (NO, CO і H₂S) для балансу про- та протизапальних реакцій в організмі та забезпечення функцій ендотелію, хоча їхня взаємодія залишається остаточно не з'ясованою. Саме тому, дослідження дії H₂S-асоційованих сполук НСПЗП (H₂S-НСПЗП) у віковому аспекті є актуальним з огляду на широкий спектр призначення даних препаратів. Основні маркери порушення стану ендотелію включають хемокини (VCAM-1 та IL-1 β).

Мета роботи - дослідити вікові зміни показників прозапальних реакцій за умов введення класичного й гібридного H₂S-асоційованого аспірину в різні терміни застосування.

Матеріали та методи. Для дослідження було залучено 108 нелінійних щурів самців, віком 12-16 тижнів (n = 54) та 48-56 тижнів (n = 54), масою 180-220 г. Було сформовано групи молодих і старих щурів для досліджень: контрольна група (інтактні тварини), яким вводили 1 мл 0,9% р-ну NaCl; групи з експериментальною аспіриною гастропатією за умов одноразового та 9-ти денного в/о введення аспірину; групи тварин, яким вводили H₂S-аспірин разово та у продовж 9 днів. Кожну групу тварин підрозділяли на дві підгрупи: без та з індукцією гострого водноімобілізаційного стресу. Тварин виводили з експерименту під загальним знечуленням і методом кардіопунтування забирали кров для визначення вмісту VCAM та IL-1 β за допомогою ІФА.

Результати показали, що у групі контролю вміст VCAM і IL-1 β в сироватці крові молодих щурів децю нижчий ніж у старих щурів. При вивченні спрямованості протизапальних реакцій у молодих щурів виявлено, що застосування ASA призвело до збільшення вмісту VCAM і IL-1 β , тоді як у разі застосування H₂S-ASA рівень цитокинів був нижчим. Індукція стресу у молодих щурів з попереднім введенням аспірину призвела до зменшення VCAM у двічі при разовому введенні і відсутності суттєвих змін за 9-ти денного застосування. Коли застосовували H₂S-аспірин рівень VCAM зменшився у тричі при разовому введенні і наближено до даних контролю у разі 9-ти денного застосування. Динаміка змін вмісту VCAM і IL-1 β у старих щурів показала, що дія ASA та H₂S-ASA спричинила збільшення приблизно на 20%. Захисні реакції за умов індукції стресу та разового або тривалого застосування ASA та H₂S-ASA у старих щурів мали практично однакову спрямованість з молодими тваринами.

Висновок. В обох серіях досліджень H₂S-ASA мав виразну протизапальну дію, зменшуючи вміст VCAM і IL-1 β на 25% порівняно з показниками групи, яким вводили класичний аспірин що вказує, на виразний сприятливий протизапальний ефект. Таким чином, гібридні H₂S-асоційовані НСПЗП мають вазотропну дію та здатність змінювати ендотеліальну дисфункцію у кращій мірі порівняно з класичними аналогами.

Ключевые слова:
аспирин, водород сульфид,
цитокины,
возрастные изменения,
стресс.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №3 (65), Ч.2.-С.98-103.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ VCAM И IL-1 β В УСЛОВИЯХ МОДИФИКАЦИИ ДЕЙСТВИЯ H₂S (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Я.И. Павловский

Согласно современным данным, установлено важную роль газовых медиаторов (NO, CO и H₂S) для баланса про- и противовоспалительных реакций в организме и обеспечения функций эндотелия, хотя их взаимодействие остается окончательно не выясненным. Именно поэтому, исследования действия H₂S-ассоциированных веществ НПВП (H₂S-НПВП) в возрастном аспекте является актуальным, учитывая широкий спектр назначения данных препаратов. Основные маркеры нарушения состояния эндотелия включают хемокины (VCAM-1 и IL-1 β).

Цель работы - исследовать возрастные изменения показателей провоспалительных реакций в условиях введения классического и гибридного H₂S-ассоциированного аспирин в разные сроки применения.

Материалы и методы. Для исследования были привлечены 108 нелинейных крыс самцов в возрасте 12-16 недель ($n = 54$) и 48-56 недель ($n = 54$), массой 180-220 г. Было сформировано группы молодых и старых крыс для исследований: контрольная группа (интактные животные), которым вводили 1 мл 0,9% раствора NaCl; группы с экспериментальной аспириновой гастропатией в условиях однократного и 9-ти дневного в/б введения аспирина; группы животных, которым вводили H_2S -аспирин разово и в течение 9 дней. Каждую группу животных подразделяли на две подгруппы без и с индукцией острого водноиммобилизационного стресса. Животных выводили из эксперимента под общим обезболиванием и методом кардиопунктирования забирали кровь для определения содержания VCAM и IL-1 β с помощью ИФА.

Результаты показали, что в группе контроля содержание VCAM и IL-1 β в сыворотке крови молодых крыс несколько ниже, чем у старых крыс. При изучении направленности противовоспалительных реакций у молодых крыс выявлено, что применение ASA привело к увеличению содержания VCAM и IL-1 β , тогда как в случае применения H_2S -ASA уровень цитокинов был ниже. Индукция стресса у молодых крыс с предварительным введением аспирина привела к уменьшению VCAM в два раза при разовом введении и отсутствию существенных изменений по 9-ти дневного применения. Когда применяли H_2S -аспирин уровень VCAM уменьшился в три раза при разовом введении и приближенно к данным контроля в случае 9-ти дневного применения. Динамика изменений содержания VCAM и IL-1 β у старых крыс показала, что действие ASA и H_2S -ASA вызвала увеличение примерно на 20%. Защитные реакции в условиях индукции стресса и разового или длительного применения ASA и H_2S -ASA в старых крыс имели практически одинаковую направленность с молодыми животными.

Вывод. В обеих сериях исследований H_2S -ASA имел выраженное противовоспалительное действие, уменьшая содержание VCAM и IL-1 β на 25% по сравнению с показателями группы, которым вводили классический аспирин, что указывает на выразительный благоприятный противовоспалительный эффект. Таким образом, гибридные H_2S -ассоциированные НПВП имеют вазотропное действие и способность изменять эндотелиальную дисфункцию у лучшей степени по сравнению с классическими аналогами.

AGE-RELATED CHANGES IN THE CONTENT OF VCAM AND IL-1 β UNDER CONDITIONS OF MODIFICATION OF THE ACTION OF H_2S (EXPERIMENTAL STUDY)

Pavlovskiy Ya.I.

According to modern data, an important role of gas mediators (NO, CO and H_2S) has been established for balancing pro- and anti-inflammatory responses in the body and providing endothelial functions, although their interaction remains unclear. That is why research of the effects of H_2S -associated NSAIDs (H_2S -NSAIDs) in the age range is relevant, taking into account the wide range of prescription of these drugs. The main markers of endothelial dysfunction include chemokines (VCAM-1 and IL-1 β).

The objective - to investigate the age-related changes in the pro-inflammatory reaction rates under conditions of administration of classical and hybrid H_2S -associated aspirin at different times of application.

Material and methods. 108 nonlinear male rats, aged 12-16 weeks ($n = 54$) and 48-56 weeks ($n = 54$), weighing 180-220 g, were involved in the study. Groups of young and old rats were formed for the studies: control group (intact animals) to which 1 ml of 0.9% NaCl solution was administered; groups with experimental aspirin gastropathy in the conditions of single and 9-day IP injection of aspirin; groups of animals treated with H_2S -aspirin once and for 9 days. Each group of animals was divided into two subgroups without and with the induction of acute water-immobilization stress. The animals were withdrawn from the experiment under general anesthesia and using cardiopuncture method, blood was taken to determine the content of VCAM and IL-1 β by ELISA.

The results showed, that in the control group the content of VCAM and IL-1 β in the serum of young rats was slightly lower than in the old rats. When studying the direction of anti-inflammatory reactions in young rats, it was found that the use of ASA resulted in an increase of content of VCAM and IL-1 β , whereas in the case of H_2S -ASA, the level of cytokines was lower. Induction of stress in young rats with preliminary administration of aspirin resulted in a twofold decrease in VCAM with a single administration and no

Key words:

aspirin, hydrogen sulfide, cytokines, age-related changes, stress.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №3 (65), P.2- P.98-103.

significant changes in 9-day administration. When H_2S -aspirin was used, the VCAM level decreased three-fold with a single administration and was approximately the same as the control data for a 9-day application. Dynamics of changes in the content of VCAM and IL-1 β in old rats showed that the action of ASA and H_2S -ASA caused an increase of about 20%. Protective reactions in conditions of stress induction and single or long-term use of ASA and H_2S -ASA in old rats were almost identical with young animals.

Conclusion. In both series of studies, H_2S -ASA had a pronounced anti-inflammatory effect, decreasing the VCAM and IL-1 β content 25% compared to the values of the group given classic aspirin, indicating an expressive beneficial anti-inflammatory effect. Thus, hybrid H_2S -associated NSAIDs have a vasotropic effect and the ability to alter endothelial dysfunction in a better degree compared to classical analogues.

Вступ

Відомо, що вікові зміни стану ендотелію присутні не лише у серцево-судинній системі, а також і у всіх інших органах. Враховуючи, що вазотропний компонент цитопротекції є важливим для захисних реакцій, продовжується дослідження щодо пошуку фізіологічно обґрунтованих засобів, які б виявляли здатність забезпечити цілісність та функціональний стан ендотелію. Встановлено важливу роль газових медіаторів (Нітрогену монооксиду, Карбону монооксиду і Гідроген сульфід (H₂S)) для балансу про- та протизапальних реакцій в організмі та забезпечення функцій ендотелію [1,2,9], хоча їхня взаємодія залишається остаточно не з'ясованою. Основні маркери порушення стану ендотелію включають хемокіни: адгезивну молекулу судинної стінки (від англ. vascular cell adhesion molecule 1 - VCAM-1), що являє собою прозапальний цитокін, який опосередковує адгезію лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів і базофілів до судинного ендотелію; та інтерлейкін (IL) IL-1 β - біомаркер деяких запальних сигнальних шляхів [4]. Згідно сучасних даних H₂S відіграє важливу роль у фізіологічних процесах [10]. Також доведено, що H₂S є важливим плейотропним фактором, який бере участь у системних та локальних механізмах збереження цілісності епітеліального бар'єру органів травлення [3, 11-13]. Саме тому, дослідження дії H₂S-асоційованих сполук НСПЗП (H₂S-НСПЗП) у віковому аспекті є актуальним з огляду на широкий спектр призначення даних препаратів. Також їхня протизапальна ефективність остаточно не досліджена.

Мета роботи

Проаналізувати вікові зміни показників прозапальних реакцій за діапазоном вмісту VCAM-1 і IL-1 β в сироватці крові за умов введення класичного й гібридного H₂S-асоційованого аспірину в різні терміни застосування.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження було залучено 108 нелінійних щурів самців, віком 12-16 тижнів (молоді щури, n = 54) та 48-56 тижнів (старі щури, n = 54), масою 180-220 г. Згідно нормативів та вимог Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних дослідженнях та інших наукових цілях (Закон України від 21.02. 2006 р. № 3347- IV "Про захист тварин від жорстокого поводження") та дозволу комісії

з біоетики ЛНМУ (протокол № 6 від 29 березня 2017 р.). Тварин утримували в стаціонарних умовах виварію з дотриманням стандартного харчового раціону та вільним доступом до води. Було сформовано групи молодих і старих щурів для досліджень: 1) контроль (інтактні тварини), яким вводили 1 мл 0,9% р-ну NaCl; 2) з експериментальною аспіриною гастропатією за умов в/о введення аспірину (ацетилсаліцилової кислоти, ASA) у дозі 10 мг/кг (в-во "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна) разово; 3) з експериментальною аспіриною гастропатією за умов в/о введення ASA упродовж 9 днів; 4) тварини, яким вводили H₂S-аспирин (H₂S-ASA, АТВ-340 (4-(5-тіо-окси-5Н-дитіол-3-ил) фунил 2-ацетоксибензоат), гідрогенсульфід-асоційований дериват аспірину (Antibe Therapeutics Inc; Канада) разово; 5) тварини, яким вводили H₂S-ASA тривало упродовж 9 днів. Кожну групу тварин підрозділяли на дві підгрупи: без та у поєднанні з індукцією гострого стресу (модельовання 3,5 годинного водно-імобілізаційного стресу (BIC) за Takagi et al., 1968) [5]. Дозозалежні ефекти АТВ-346, АТВ-340 апробовано в лабораторії проф. J.L. Wallace (2012-2017) [6,7]. Тварин виводили з експерименту під загальним знечуженням і методом кардіопунтування забирали кров для імуноферментних досліджень ELISA. Для визначення вмісту VCAM, IL-1 β мікропланшет покривали антитілами проти молекул VCAM (анти-VCAM) та IL-1 β (анти-IL-1 β), виробництва "Multi-Analyte ELISA Array® Kit, Cedarlane Labs" (Канада) згідно з протоколами виробників.

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики, розрахунки похідних за допомогою програм Statsoft STATISTICA for Windows v.10.0 та Microsoft Office Excel 2016. Розподіл параметричних показників у вибірках був нормальним (гаусівським), перевірений за W критерієм Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk's W-test). У зв'язку з наявністю більш ніж двох груп дослідження порівняння параметричних характеристик здійснювали шляхом апостеріорного аналізу (блок ANOVA - дисперсійний аналіз) з попарним порівнянням середніх значень з допомогою критерію Ньюмен-Кейлса (Neuman-Keuls). Достовірними вважали дані при p<0,05.

Результати та їх обговорення

У групі контролю вміст VCAM і IL-1 β в сироватці крові молодих щурів були 5,3 пг/мл та 10,49 пг/мл, відпо-

відно, а у старих щурів - 6,25 пг/мл і 15,37 пг/мл відповідно. Вивчення спрямованості протизапальних реакцій у молодих щурів за вмістом VCAM і IL-1 β (рис. 1(a)) за умов моделювання NSAIDs-асоційованої гастропатії та зміни біосинтезу сірководню шляхом введення H₂S-ASA призвело до збільшення вмісту VCAM і IL-1 β у щурів з ASA (11,97 \pm 2,83 пг/мл і 14,28 \pm 1,11 пг/мл, відповідно), тоді як у разі застосування H₂S-ASA було - 9,65 \pm 0,93 пг/мл та 12,14 \pm 1,51 пг/мл, відповідно.

Індукція стресу (рис. 1(б)) у молодих щурів з попереднім введенням аспірину призвела до зменшення

VCAM у двічі при разовому введенні і відсутності суттєвих змін за 9-ти денного застосування. Коли застосували H₂S-аспірин рівень VCAM зменшився у тричі при разовому введенні і наближено до даних контролю у разі 9-ти денного застосування.

Динаміка змін вмісту VCAM і IL-1 β (рис. 2(a)) у старих щурів показала, що дія ASA спричинила збільшення на 20,3% і 21% (відповідно), тоді як у разі застосування H₂S-ASA було - 19,8% і 20,1% (відповідно).

Захисні реакції за умов індукції стресу та разового або тривалого застосування ASA та H₂S-ASA у старих

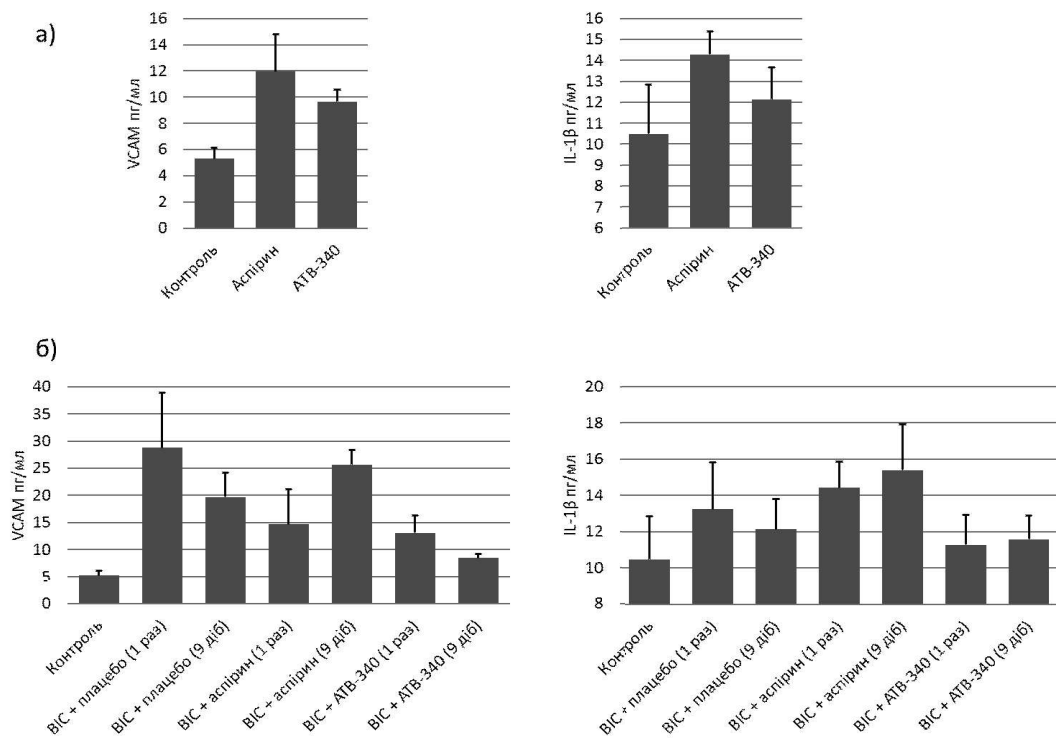


Рисунок 1. Зміни VCAM та IL-1 β у сироватці крові (пг/мл) у молодих щурів за введення аспірину та H₂S-аспірину без та з індукцією гострого стресу (n = 6, M \pm σ)

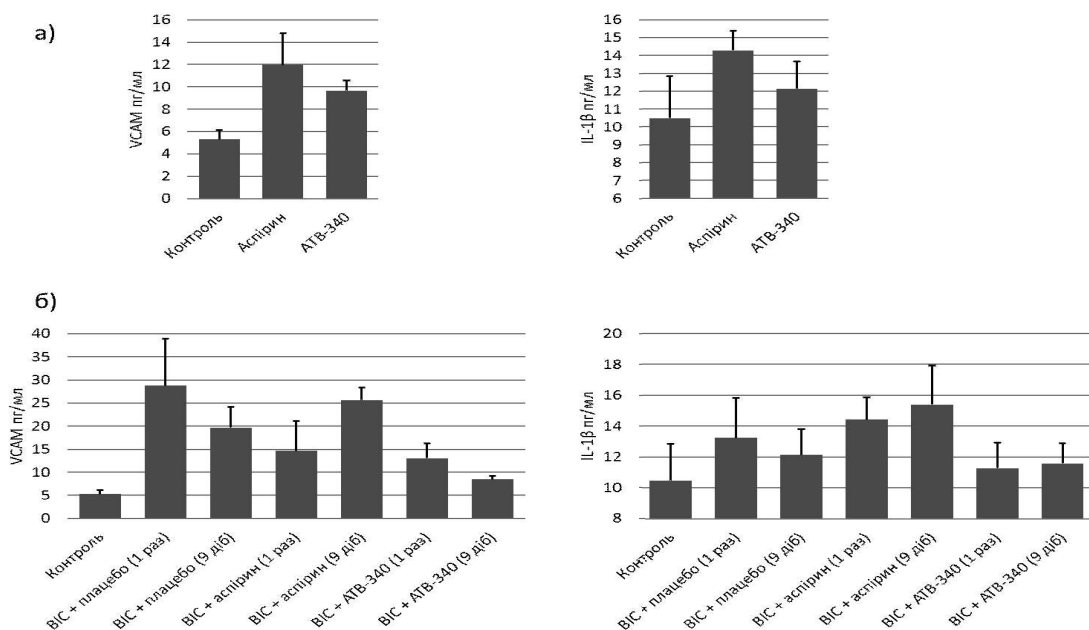


Рисунок 2. Зміни VCAM та IL-1 β у сироватці крові (пг/мл) у старих щурів за введення аспірину та H₂S-аспірину без та з індукцією гострого стресу (n = 6, M \pm σ)

щурів мали практично однакову спрямованість з молодими тваринами (рис. 2(б)). В обох серіях досліджень (на молодих та старих тваринах) H_2S -ASA мав виразну протизапальну дію, зменшуючи вміст VCAM і IL-1 β на 25% (разове введення) порівняно з показниками групи, яким вводили класичний аспірин що вказує, на виразний сприятливий протизапальний ефект.

Дія донора H_2S показала зменшення рівня VCAM на 60% ($p < 0,05$); IL-1 β на 30% ($p < 0,05$) у старих щурів.

Висновки

Отримані результати вказують, що наслідками впливу H_2S -ацетилсаліцилової кислоти стало зниження запальних реакцій і чутливості до розвитку стрес-індукованих змін у молодих і старих щурів. Дія H_2S -ASA спричинило зменшення вмісту VCAM і IL-1 β як у разі разового чи за умов 9 денного введення. Таким чином, гібридні H_2S -асоційовані НСПЗП чинять виразний цитопротекторний вплив на захисні властивості, що може свідчити про їхню вазотропну дію та здатність змінювати ендотеліальну дисфункцію у кращій мірі порівняно з класичними аналогами.

Висловлюємо подяку ст.н.с., к.мед.н. О.І. Грушці (Центральна науково-дослідна лабораторія при Львівському національному медичному університеті ім. Д. Галицького) за консультативну допомогу у проведенні імуноферментних досліджень.

Список літератури

- Conti V, Corbi G, Simeon V, Russomanno G, Manzo V, Ferrara N, et al. Aging-related changes in oxidative stress response of human endothelial cells. *Aging clinical and experimental research*. 2015;27(4):547-53. doi: 10.1007/s40520-015-0357-9
- Madonna R, Novo G, Balistreri CR. Cellular and molecular basis of the imbalance between vascular damage and repair in ageing and age-related diseases: as biomarkers and targets for new treatments. *Mech Ageing Dev*. 2016;159:22-30. doi: 10.3389/fchem.2017.00072
- Sestito S, Nesi G, Pi R, Macchia M, Rapposelli S. Hydrogen sulfide: a worthwhile tool in the design of new multitarget drugs. *Front Chem*. 2017;5:72. doi: 10.3389/fchem.2017.00072
- Singh UP, Singh NP, Murphy EA, Price RL, Fayad R, Nagarkatti M, et al. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. *Cytokine*. 2016;77:44-9. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.008
- Takagi K, Okabe S. The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Jpn J Pharmacol*. 1968;19:9-19.
- Wallace JL, Ianaro A, de Nucci G. Gaseous mediators in gastrointestinal mucosal defense and injury. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62(9):2223-30. doi: 10.1007/s10620-017-4681-0
- Wallace JL, Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(5):329-45. doi: 10.1038/nrd4433
- Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(12):1861-76. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861
- Wallace JL. Hydrogen sulfide: a rescue molecule for mucosal defence and repair. *Dig Dis Sc*. 2012;57(6):1432-4. doi: 10.1007/s10620-012-2119-2
- Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol Rev*. 2012;92(2):791-896. doi: 10.1152/physrev.00017.2011

Інформація про авторів:

Павловський Я.І. - аспірант кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

11. Заячківська ОС, Була НС, Павловський ЯІ, Пшик-Тітко ІО, Гаврилюк ОМ, Грушка ОІ, та ін. Цитопротекторні ефекти гідроген сульфід-спорідненої ацетилсаліцилової кислоти на слизову оболонку стравоходу (доклінічні дослідження). *Сучасна гастроентерологія*. 2017;1:15-21.

12. Zayachkivska O, Bula N, Pavlovsky Y, Pshyk-titko I, Gavrylyuk E, Grushka O, et al. Effect of hydrogen sulfide-releasing aspirin on esophageal and gastric mucosa compromised by stress injury. *Ukr Biochem J*. 2017;89(Spec Issue):93-101. doi: 10.15407/ubj89.si01.093

13. Zayachkivska O, Havryluk O, Hrycevych N, Bula N, Grushka O, Wallace JL. Cytoprotective effects of hydrogen sulfide in novel rat models of non-erosive esophagitis. *PLoS One* [Internet]. 2014[cited 2018 Aug 23];9(10):e110688. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110688> doi: 10.1371/journal.pone.0110688

References

- Conti V, Corbi G, Simeon V, Russomanno G, Manzo V, Ferrara N, et al. Aging-related changes in oxidative stress response of human endothelial cells. *Aging clinical and experimental research*. 2015;27(4):547-53. doi: 10.1007/s40520-015-0357-9
- Madonna R, Novo G, Balistreri CR. Cellular and molecular basis of the imbalance between vascular damage and repair in ageing and age-related diseases: as biomarkers and targets for new treatments. *Mech Ageing Dev*. 2016;159:22-30. doi: 10.3389/fchem.2017.00072
- Sestito S, Nesi G, Pi R, Macchia M, Rapposelli S. Hydrogen sulfide: a worthwhile tool in the design of new multitarget drugs. *Front Chem*. 2017;5:72. doi: 10.3389/fchem.2017.00072
- Singh UP, Singh NP, Murphy EA, Price RL, Fayad R, Nagarkatti M, et al. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. *Cytokine*. 2016;77:44-9. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.008
- Takagi K, Okabe S. The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Jpn J Pharmacol*. 1968;19:9-19.
- Wallace JL, Ianaro A, de Nucci G. Gaseous mediators in gastrointestinal mucosal defense and injury. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62(9):2223-30. doi: 10.1007/s10620-017-4681-0
- Wallace JL, Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(5):329-45. doi: 10.1038/nrd4433
- Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(12):1861-76. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861
- Wallace JL. Hydrogen sulfide: a rescue molecule for mucosal defence and repair. *Dig Dis Sc*. 2012;57(6):1432-4. doi: 10.1007/s10620-012-2119-2
- Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol Rev*. 2012;92(2):791-896. doi: 10.1152/physrev.00017.2011
- Zayachkivska OS, Bula NS, Pavlovskiy YaI, Pshyk-Titko IO, Gavrylyuk EM, Grushka OI, et al. Tsytoprotekturni efekty hidrogen sulfid-sporidnenoj atsetylsalytsylovoi kysloty na slyzovu оболонку stravokhodu (doklinichni doslidzhennia) [Cytoprotective effects of hydrogen sulphide-releasing aspirin on esophageal mucosa compromised by stress injury]. *Modern Gastroenterology*. 2017;1:15-21. (in Ukrainian).
- Zayachkivska O, Bula N, Pavlovsky Y, Pshyk-titko I, Gavrylyuk E, Grushka O, et al. Effect of hydrogen sulfide-releasing aspirin on esophageal and gastric mucosa compromised by stress injury. *Ukr Biochem J*. 2017;89(Spec Issue):93-101. doi: 10.15407/ubj89.si01.093
- Zayachkivska O, Havryluk O, Hrycevych N, Bula N, Grushka O, Wallace JL. Cytoprotective effects of hydrogen sulfide in novel rat models of non-erosive esophagitis. *PLoS One* [Internet]. 2014[cited 2018 Aug 23];9(10):e110688. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110688> doi: 10.1371/journal.pone.0110688

Сведения об авторах:

Павловский Я.И. - аспирант кафедры нормальной физиологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Information about authors:

Pavlovskiy Ya.I. - MD, PhD-student, postgraduate of Physiology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University Lviv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 3.08.2018

Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький

© Я.І. Павловський, 2018
