

ВІКОВІ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СТРУКТУР БРИЖІ ЗА УМОВ СТРЕС-ІНДУКОВАНИХ ПОШКОДЖЕНЬ І ДІЇ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ (H_2S)

О.В. Ревенко, О.С. Заячківська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова:

брижа,
вісцеральна
жирова тканина,
адипоцит, стрес,
аспірин, гідроген
сульфід (H_2S).

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.17, №3
(65), Ч.2.-С.104-108.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVII.3.65.2018.166

E-mail: wersus35
@gmail.com

На даний час мало досліджено вікові особливості функціонування і значення брижі у організмі людини. Мезантеріальні ускладнення відіграють важливу роль в різноманітній патології, включаючи діабет, ожиріння, колоректальний рак, хвороба Крона і метаболічний синдром. Не досліджено також зміни жирової тканини брижі за умов цитолітичного впливу нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) та застосування гібридних НСПЗП, збагачених сірководнем H_2S .

Мета роботи - виявлення функціональних та ультраструктурних змін мезентеріальної жирової тканини (МЖТ) за впливу НСПЗП та в поєднанні з впливом висококалорійного з високим вмістом вуглеводів харчування (ВКВВХ) та індукцією стресу у тварин різного віку.

Матеріал та методи. Дослідження виконано на щурах самцях ($n=60$), яких було розділено на молодих і старих (МЩ і СЩ, відповідно), що склали: 1 (контрольну) групу, що отримувала 1 мл 0,9% NaCl внутрішньочеревино (во), 2 групу, що отримувала класичний аспірин (АСК, 10 мг/кг, во) та 3 групу, що отримувала H_2S -аспірин (АТВ-340, Antibe Therapeutics Inc, Торонто, Канада, 17,5 мг / кг). Тварини з кожної груп було розподілено на підгрупи, який індуквали стрес (Takagi, 1964) або виводили з експерименту. Парні зразки МЖТ були отримані з тканини брижі тонкої кишки МЩ і СЩ. Морфологічні методи (світлова та трансмісійна електронна мікроскопія (відповідно, СМ і ТЕМ) використовувались для виявлення характеристик МЖТ та аналізу їх змін у всіх експериментальних групах.

Результати. Виявлено, що у МЩ і СЩ з введенням H_2S -аспірину на тлі стресу пошкодження МЖТ були помірними порівняно до групи з АСК, встановлено виразний вазотропний ефект. Ультраструктурні зміни мітохондрій адипоцитів МЖТ вказували на характерне їх контурування та насичення їхнього матриксу кристами, що можна трактувати вазодилітаторною та антиоксидантною дією H_2S . Дія АТВ-340 призвела до захисного ефекту та зниження ступеня пошкодження МЖТ майже удвічі порівняно до АСК.

Висновок. Отримані результати вказують на наявність вікових відмінностей у відповіді МЖТ МЩ і СЩ. Захисний ефект H_2S -аспірину на МЖТ модулюється шляхом активування ендogenous синтезу H_2S , інгібування запалення за рахунок покращення функцій ендотелію.

Ключевые слова:

брыжейка,
висцеральная
жировая ткань,
адипоцит, стресс,
аспирин, водород
сульфид (H_2S).

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.17, №3
(65), Ч.2.-С.104-108.

ВОЗРАСТНЫЕ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУР БРЫЖЕЙКИ В УСЛОВИЯХ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ И ВОЗДЕЙСТВИЯ ВОДОРОД СУЛЬФИДА (H_2S)

О.В. Ревенко, О.С. Заячковская

Цель работы - выявление функциональных и ультраструктурных изменений мезентериальной жировой ткани (МЖТ) под влиянием НПВП и в сочетании с влиянием высококалорийного с высоким содержанием углеводов, питания (ВКВУП) и индукцией стресса у животных разного возраста.

Материал и методы. Исследование выполнено на крысах самцах ($n = 60$), которые были разделены на молодых и старых (МК и СК, соответственно), что составили: 1 (контрольная) группу - получали 1 мл 0,9 % NaCl внутривнутрино (вб); 2 группу - получали классический аспирин (АСК 10 мг / кг (вб) ; 3 группу - получали H_2S -аспирин (АТВ-340, Antibe Therapeutics Inc, Торонто, Канада, 17,5 мг / кг). Животные каждой группы были разделены на подгруппы, которым индуцировали стресс (Takagi, 1964) или выводили из эксперимента. Парные образцы МЖТ были получены из ткани брыжейки тонкой кишки МК и СК. Морфологические методы (световая и трансмиссионная электронная микроскопия) использовались для выявления характеристик МЖТ и анализа их изменений во всех экспериментальных группах.

Результаты. Виявлено, что у МК и СТ с введением H_2S -аспірина на фоні стресу,

повреждения МЖТ были умеренными по сравнению с группой, которая получала АСК. Установлено выраженный вазотропный эффект. Ультраструктурные изменения митохондрий адипоцитов МЖТ указывали на характерное их контурирование и насыщение их матрикса кристами, что можно трактовать, как вазодилаторное и антиоксидантное действие H_2S . Действие АТВ-340 привело к защитному эффекту и снижению степени повреждений МЖТ почти вдвое по сравнению с АСК.

Вывод. Полученные результаты указывают на наличие возрастных различий в ответе МЖТ МК и СК. Защитный эффект H_2S -аспирина на МЖТ модулируется путем активации эндогенного синтеза H_2S , ингибированием воспаления за счет улучшения функций эндотелия.

AGE MORPHOLOGICAL-FUNCTIONAL CHANGES OF MESENTERY STRUCTURES UNDER CONDITIONS OF THE STRESS-INDUCED DAMAGES AND INFLUENCE OF HYDROGEN SULFIDE (H₂S)

O.V. Revenko, O.S. Zayachkivska

Objective. The aim of study was to detect age-related differences in functional and ultrastructural changes of mesenteric adipose tissue (MAT), during high sugar diet (HSD), H_2S -aspirin treatment in normal state and during stress induced injury.

Materials and methods. The study was carried out on 60 rats (young and old rats, YR and OR, respectively). Rats were treated with vehicle by injection of 1 ml 0.9 % NaCl intraperitoneally (ip) (control), classical aspirin (ASA, 10 mg/kg), H_2S -aspirin (ATB-340, manufactured by Antibe, Canada, 17,5 mg/kg) with or without being subjected to stress injury (Takagi, 1964). Paired samples of MAT were obtained from the small intestine mesentery tissue of YR and OR. Morphological techniques (light and transmission electron microscopy (LM and TEM, respectively) were used to detect MAT characteristics and stress analysis of their changes in all groups under study.

Results. It has been detected that MAT damages were moderate in comparison with ASA group at H_2S - aspirin introduction against a background of stress, evident vasotropic effect was determined. Ultrastructural changes of adipocyte mitochondria MAT indicated their typical contour and saturation of their matrix with crystals, that is possible to discuss as vasodilative and antioxidant H_2S action. ATB-340 action resulted in protective effect and decrease of the MAT damages degree almost twice in comparison with ASA.

Conclusion. The results obtained indicate age-related differences in MAT of YR and OR. The protective effect of H_2S -aspirin is modulated by donation of endogenous production of H_2S , inhibiting inflammation and improving endothelial functions in YR and OR during HSD.

Key words:

mesentery, visceral adipose tissue, adipocyte, stress, aspirin, hydrogen sulfide (H_2S).

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №3 (65), P.2- P.104-108.

Вступ

Зроблене нещодавно відкриття вченими Келвіном Коффі та Пітером О. Лірі з ірландського університету Лімерка - встановило, що брижа повноцінний єдиний орган, що бере свій початок від верхньої точки кріплення кореня брижі, а далі безперервно приєднаний до кишки в напрямі від дванадцятипалої до прямої кишки, з властивими для окремого органу фізіологічними функціями та патологічними процесами [1]. До цього часу загальноприйнятим було трактування брижі як додатку до кишки, для якого була характерна фрагментація [2]. Більше того, вважали, що брижа наявна лише у тонкої, поперечно-ободової і сигмовидної кишки [3, 4]. Відомо, що гістологічними компонентами брижі є мезотеліальна покрив і сполучнотканинна сітка, в "сотах" якої розташовані популяції адипоцитів, судинно-нервовий пучок та лімфатична тканина кишки і брижі [5, 6].

Функціональне значення брижі за даними літератури має контраверсійний характер, вказуючи на важливу захисну роль, хоча також відомо про цитотоксичність вісцерального жиру [7, 8]. На даний час також мало досліджено значення брижі у організмі людини за умов

стрес-індукованих пошкоджень та її реактивність на вплив ульцерогенних подразників, а також остаточно не встановлено функціональна роль жирової тканини брижі (одного з найбільших депо вісцеральної жирової тканини). Мезантеріальні ускладнення, пов'язані з ліпоксичністю брижі, формуванням хронічного запалення ("low grade inflammation") відіграють важливу роль в різноманітних патологіях, включаючи метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, колоректальний рак, хворобу Крона.

Численні дослідження різних лабораторій світу вказують на потужну цитопротекторну та вазотропну дію гідроген сульфід (H₂S), газомедіатора, що бере участь у численних фізіологічних процесах, в тому числі й у функціонуванні травної системи [9, 10]. Враховуючи широку сферу застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) у медицині, на даний час мало відомо як впливає блокування синтезу простаноїдів, важливих цитопротекторних чинників захисної системи клітини, за дії НСПЗП на брижу за фізіологічних умов та альтерації. Також не відомо про вікові особливості морфо-функціональної відповіді на дію пошкоджувальних чинників. Залишається не дослідженим як впливає H₂S

на зміни жирової тканини та судин брижі за умов індукції цитолізу проульцерогенними чинниками: висококалорійного з високим вмістом вуглеводів харчування (ВКВВХ), гострого стресу, після введення нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) та їхньої бінарної дії, і чи змінюється брижа, враховуючи цитодекструктивний характер блокування активності системи циклооксигеназ [11, 12]. Враховуючи апробацію гібридних H_2S -споріднених НСПЗП на прикладі H_2S -спорідненої ацетилсаліцилової кислоти (H_2S -аспірину), як засобу що володіє потужною вазодилітаторною, антитромбозною, та протираковою діями [13, 14], доцільним і перспективним є вивчення з'ясування дії H_2S -аспірину на структури брижі.

Мета роботи

Вивчення структурно-функціонального стану та захисних реакцій жирової тканини та судин брижі у нормі та за умов стрес-індукованих змін, модифікування біосинтезу H_2S , ейкозаноїдів та застосування та H_2S -НСПЗП.

Матеріал і методи дослідження

Експериментальне дослідження (N=60) було проведено на щурах самцях (n=30) з масою 180-220 г (молоді щури, МЩ) і щурах самцях (n=30) з масою 380-420 г (старі щури, СЩ) згідно нормативів та вимог Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних дослідженнях та інших наукових цілях (1986 р.), Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження".

Дослідження виконано як фрагмент (№ державної реєстрації: 0116U004510 шифр: 19.14.0001.16) науково-дослідної роботи кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: "Дослідження ролі системних та паракринних регуляторних механізмів у забезпеченні гомеостатування функціонально-метаболических параметрів організму за умов адаптації до дії екстремальних чинників різної природи" (№ державної реєстрації 0116U004510).

Усі дослідження проведено згідно отриманого дозволу комісії з біоетики Львівського національного медичного університету (протокол №4, 23.04.2018р.). Щури перебували в постійних умовах 12-годинних циклів дня та ночі за температури навколишнього середовища 21-23°C на стандартному раціоні. Для моделювання преметаболического синдрому за стандартною методикою ВКВВХ використовували раціон за Козар В., 2011 (ab libitum до 30% фруктози) впродовж 28 днів [9].

Дослідження проводили як серійні рандомізовані шляхом групування тварин (МЩ і СЩ) у 3 групи по 10 тварин у кожній (половина з яких отримувала стандартний раціон, решта - ВКВВХ) з використанням таких речовин для введення: 1,0 мл фізіологічного розчину (контрольна група,) впродовж 9 днів; внутрішньоочеревинно (во) введення аспірину ("Аспірин" виробництва "Боршагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна) у дозі 10 мг/кг маси тіла впродовж 9 днів [15]; H_2S -

аспірину (4-(5-тіоксо-5Н-дитіол-3-іл) феніл 2-ацетоксібензоати), гібридний гідроген-сульфід вивільнювальний аспірин (АТВ-340, виробництва Antibe Therapeutics Inc); у дозі 17,5 мг/кг маси тіла впродовж 9 днів, що еквівалентна дозі "Аспірину". Після евтаназії кетаміном (60 мг/кг в/о; Biovet, Україна), тонку кишку відпрепарували разом з брижею та жировою тканиною. Після ретельного промивання фізіологічним розчином забирали зрізи брижі для гістологічних досліджень і встановлення ознак морфо-функціональних пошкоджень брижі.

Фіксацію матеріалу для електронної мікроскопії здійснювали 2% розчином оксиду осмію (OsO_4) в 0,1 моль/л фосфатному буфері. Надалі здійснювалася обробка матеріалу за загальноприйнятими методиками. Ультратонкі зрізи (30-60 нм), виготовляли на ультратомі "УМТП-3М" і після забарвлення за Рейнольдсу фотографували і вивчали за допомогою електронного мікроскопа "УЕМВ-100К" (Україна) на збільшенні в 2500, 3000, 5000, 6000, 8000, 10 000 і 15 000 разів.

Результати та їх обговорення

За результатами світлової мікроскопії та електронної мікроскопії встановлено, що за умов ВКВВХ брижа тонкої кишки містила повнокровні судини, місцями спостерігається розволокнення і набряк м'язового шару (рис. 1) у тварин контрольної групи як МЩ, так і СЩ порівно до підгрупи, що була на стандартному раціоні, коли на гістологічних зрізах брижа представлена жировою тканиною звичайної гістологічної будови з регіональними лімфовузлами. Електронно-мікроскопічні дослідження адипоцитів брижі МЩ з ВКВВХ виявили мінімальні структурні пошкодження (рис. 1 а і б). Адипоцити білої жирової тканини були нерівномірно збільшені. Також спостерігається велика кількість гетерогенних мітохондрій з просвітленим матриксом між міофібриллами, що відображає адаптаційно-компенсаторні пристосувальні реакції. Ультраструктура ендотелію стінки капілярів збережена, але присутні помірний периваскулярний і інтерстиціальний набряки, тоді як у СЩ - зміни були виразнішими, спостерігали розпушення базальної мембрани. У ядрі ендотеліоцитів МЩ і СТ помічається нерівномірна конденсація хроматину поблизу каріолеми.

У другій експериментальній групі, яку склали тварини (МЩ і СЩ), що отримували аспірин, у щурів зі стандартним харчуванням виявлено повнокров'я судин брижі з явищами еритростазу, поодинокі еритроцити у просвіті судин знаходяться на різних стадіях руйнування. Стінки судин СЩ з явищами набряку. Білі адипоцити брижі значних розмірів та наповнені ліпідною краплею середньої електронної щільності. У тварин, які отримували ВКВВХ та аспірин електронно-мікроскопічні дослідження, що між ліпідною краплею та поверхнею цитоплазми, що прилягає до першої, не завжди зберігається чітке розмежування (рис 1 б і г). У СЩ на деяких ділянках відбувається розволокнення і витончення або розрив плазмолем адипоцита, міофібрил за рахунок вираженого набряку. Також спостерігаються ознаки часткового міолізу.

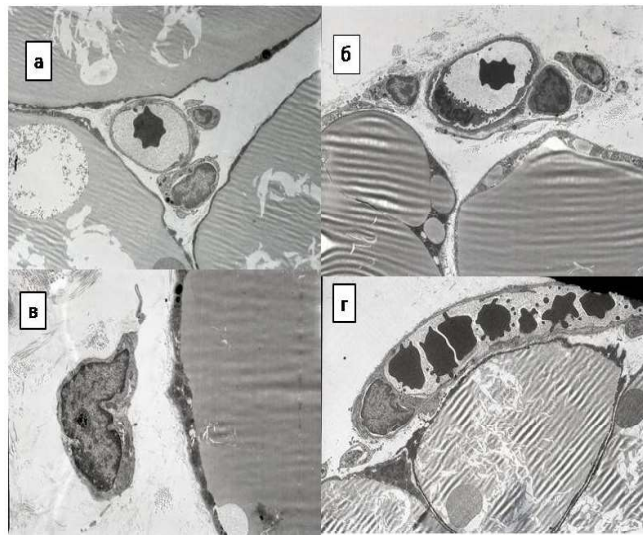


Рисунок 1. Ультраструктурні зміни адипоцитів брижі щурів молодих щурів а і б) і старих щурів (а, в - тварини, що були на стандартному раціоні, б, г - тварини на висококалорійному високовуглеводному харчуванні). Електроннограми. Збільшення x 6000 (а і б); x 10000 (в і г)

Виявлено, що введення H_2S -аспірину спричинило зменшення пошкодження адипоцитів порівняно до групи тварин, що отримували класичний аспірин, як у молодих, так і в старих щурів. Такий ефект отримано за рахунок виразного вазотропного впливу. Застосування донора природного синтезу сірководню у гібридній сполуці H_2S -аспірину показало за даними електронної мікроскопії характерне конкурування мітохондрій та насичення їх матриксу кристами, як наслідок вазодилататорного та антиоксидантного впливу за дії H_2S -аспі-

рину у порівнянні з дією класичного аспірину. Ультраструктурні зміни ендотелію за дії H_2S -аспірину (АТВ-340) характеризувались збереженням міжклітинних контактів, що можна трактувати, як захисну дію (рис 2). Ознак міолізу не виявлено.

Застосування нового асоційованого з дією газомедіатора - H_2S -аспірину (АТВ-340), який виявляє цитопротекторні властивості вазотропного генезу, вказує на ключову роль регуляторного газомедіатора H_2S у захисних реакціях і цитопротекторних механізмах МЖТ і

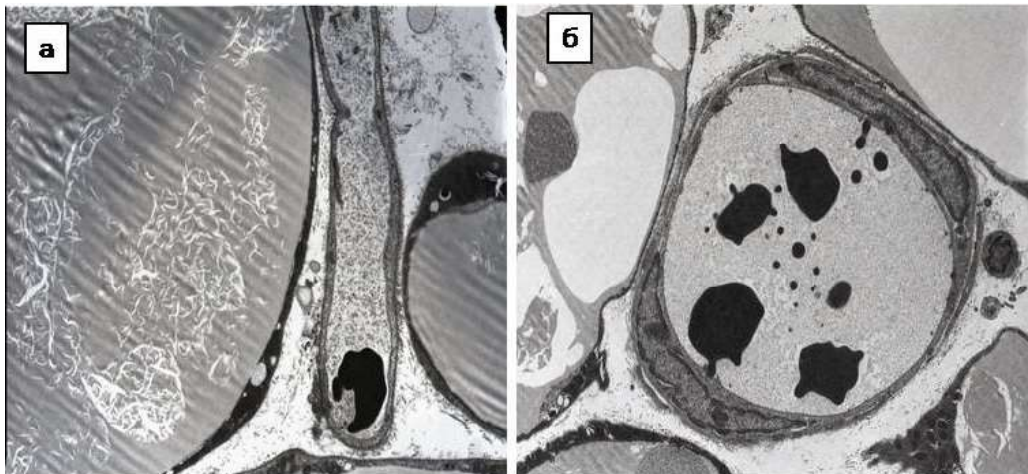


Рисунок 1. Ультраструктурні зміни тканини брижі за умов введення H_2S -аспірину (а - у молодих щурів, б - у старих щурів)

потенційну безпечність у використанні.

Висновки

Результати досліджень брижі тонкої кишки показали вікові особливості фенотипу реактивності структур брижі та функціональну активність жирової тканини, активну реактивність адипоцитів за умов висококалорійного високовуглеводного харчування та зміни активності циклооксигенази. Активування ендogenous синтезу H_2S зменшує ознаки альтерації адипоцитів за умов експериментального моделювання преметаболічного синдрому у старих і молодих щурів за рахунок покращення функцій ендотелію судин.

Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №3 (65), Ч.ІІ

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовження дослідження у вибраному науковому напрямку.

Список літератури

1. Coffey JC, O'Leary DP. The mesentery: structure, function, and role in disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):238-47. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30026-7
2. Toldt C. Bau und Wachstumsveränderungen der Gekröse des menschlichen Darmkanals. Kl. 41. Wien; 1879.
3. Netter FH. Atlas of Human Anatomy, Professional Edition: including NetterReference. com Access with Full Downloadable Image Bank (Netter Basic Science). 6th ed. Elsevier Health Sciences; 2014.

4. Standring S, editor. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 40th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008. 1551 p.

5. Ellis H, Mahadevan V. Clinical Anatomy: Applied Anatomy for Students and Junior Doctors. 13th ed. Wiley-Blackwell; 2013. 500 p.

6. Balthazar EJ. Congenital positional anomalies of the colon: Radiographic diagnosis and clinical implications. *Gastrointest Radiol.* 1977;2(1):49-56. doi: 10.1007/BF02256464

7. Andrew MS, Huffman DM, Rodriguez-Ayala E, Williams NN, Peterson RM, Bastarrachea RA. Mesenteric visceral lipectomy using tissue liquefaction technology reverses insulin resistance and causes weight loss in baboons. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(6):833-41. doi: 10.1016/j.soard.2018.03.004

8. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006

9. Козар ВВ, Кудря МЯ, Устенко НВ, Павленко ТО, Журавковська МВ. Стан гуморальної ланки імунітету за умов метаболічного синдрому на тлі гіпоестрогенії та його фармакологічна корекція. *Буквинський медичний вісник.* 2009;13(4):141-4.

10. Wang ZJ, Wu J, Guo W, Zhu YZ. Atherosclerosis and the Hydrogen Sulfide Signaling Pathway - Therapeutic Approaches to Disease Prevention. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(3):859-75. doi: 10.1159/000478628

11. Chan MV, Wallace JL. Hydrogen sulfide-based therapeutics and gastrointestinal diseases: translating physiology to treatments. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Aug 10];305(7):G467-73. Available from: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpgi.00169.2013> doi: 10.1152/ajpgi.00169.2013

12. Ianaro A, Cirino G, Wallace JL. Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs for chemoprevention and treatment of cancer. *Pharmacol Res.* 2016;111:652-8. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.041

13. Calderone V, Martelli A, Testai L, Citi V, Breschi MC. Using hydrogen sulfide to design and develop drugs. *Expert Opin Drug Discov.* 2016;11(2):163-75. doi: 10.1517/17460441.2016.1122590

14. Wallace JL, de Nucci G, Sulaieva O. Toward more GI-friendly anti-inflammatory medications. *Cur Treat Opt Gastroenterol.* 2015; 13(4):377-85. doi: 10.1007/s11938-015-0064-9

15. Bonjoch L, Gea-Sorli S, Jordan J, Closa D. Minocycline inhibits peritoneal macrophages but activates alveolar macrophages in acute pancreatitis. *J Physiol Biochem.* 2015;71(4):839-46. doi: 10.1007/s13105-015-0448-2

References

1. Coffey JC, O'Leary DP. The mesentery: structure, function, and role in disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):238-47. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30026-7

2. Toldt C. Bau und Wachstumsveränderungen der Gekröse des

menschlichen Darmkanals. *Kl. 41.* Wien; 1879.

3. Netter FH. Atlas of Human Anatomy, Professional Edition: including NetterReference. com Access with Full Downloadable Image Bank (Netter Basic Science). 6th ed. Elsevier Health Sciences; 2014.

4. Standring S, editor. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 40th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008. 1551 p.

5. Ellis H, Mahadevan V. Clinical Anatomy: Applied Anatomy for Students and Junior Doctors. 13th ed. Wiley-Blackwell; 2013. 500 p.

6. Balthazar EJ. Congenital positional anomalies of the colon: Radiographic diagnosis and clinical implications. *Gastrointest Radiol.* 1977;2(1):49-56. doi: 10.1007/BF02256464

7. Andrew MS, Huffman DM, Rodriguez-Ayala E, Williams NN, Peterson RM, Bastarrachea RA. Mesenteric visceral lipectomy using tissue liquefaction technology reverses insulin resistance and causes weight loss in baboons. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(6):833-41. doi: 10.1016/j.soard.2018.03.004

8. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006

9. Козар ВВ, Кудря МЯ, Устенко НВ, Павленко ТО, Журавковська МВ. Стан гуморальної ланки імунітету за умов метаболічного синдрому на тлі гіпоестрогенії та його фармакологічна корекція [The state of the humoral component of immunity under conditions of metabolic syndrome with underlying hypoestrogenia and its pharmacological correction]. *Bukovinian Medical Herald.* 2009;13(4):141-4. (in Ukrainian).

10. Wang ZJ, Wu J, Guo W, Zhu YZ. Atherosclerosis and the Hydrogen Sulfide Signaling Pathway - Therapeutic Approaches to Disease Prevention. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(3):859-75. doi: 10.1159/000478628

11. Chan MV, Wallace JL. Hydrogen sulfide-based therapeutics and gastrointestinal diseases: translating physiology to treatments. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Aug 10];305(7):G467-73. Available from: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpgi.00169.2013> doi: 10.1152/ajpgi.00169.2013

12. Ianaro A, Cirino G, Wallace JL. Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs for chemoprevention and treatment of cancer. *Pharmacol Res.* 2016;111:652-8. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.041

13. Calderone V, Martelli A, Testai L, Citi V, Breschi MC. Using hydrogen sulfide to design and develop drugs. *Expert Opin Drug Discov.* 2016;11(2):163-75. doi: 10.1517/17460441.2016.1122590

14. Wallace JL, de Nucci G, Sulaieva O. Toward more GI-friendly anti-inflammatory medications. *Cur Treat Opt Gastroenterol.* 2015; 13(4):377-85. doi: 10.1007/s11938-015-0064-9

15. Bonjoch L, Gea-Sorli S, Jordan J, Closa D. Minocycline inhibits peritoneal macrophages but activates alveolar macrophages in acute pancreatitis. *J Physiol Biochem.* 2015;71(4):839-46. doi: 10.1007/s13105-015-0448-2

Відомості про авторів:

Ревенко О.В., асистент кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів

Заячківська О.С., д.мед.н., професор, завідувач кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів

Сведения об авторах:

Ревенко О.В., асистент кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького г. Львів

Заячковская О.С., д.мед.н., профессор, зав. кафедры нормальной физиологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, г. Львов

Information about the authors:

Revenko O.V., MD, PhD-student, Assistant of Physiology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University Lviv, Ukraine

Zayachkivska O.S., MD, PhD, DSc, Head of Physiology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University Lviv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 5.08.2018

Рецензент – проф. В.В. Кривецький

© О.В. Ревенко, О.С. Заячківська, 2018