

АНОТАЦІЯ

Павловський Я.І. Вікові властивості гідроген сульфідної модуляції резистентності слизової оболонки шлунку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, Львів, 2020.

Дана робота присвячена вивченню впливу гідроген сульфідної модуляції в умовах збільшення біосинтезу сірководню (H_2S) на вікові властивості слизової оболонки шлунку (СОШ) до дії пошкоджень різного генезу. Вперше вивчено особливості гідроген сульфідної модуляції на активність біосинтезу біомаркера адгезивних молекул – молекули клітинної адгезії судин (VCAM) та ендотелій-залежного цитокіну – $IL-1\beta$ та кількісно-якісні ознаки пошкодження СОШ за умов застосування аспірину у дорослих і старих тварин, вікові відмінності проявів адаптаційно-компенсаторних реакцій СОШ за умов індукції гострого стресу і модифікації активності циклооксигенази під час використання нестероїдних протизапальних препаратів (NSAIDs). Вперше виявлено вікові відмінності впливу гідроген сульфідної модуляції за умов тривалого 28-денного споживання надмірної кількості фруктози та індукції аспіринової гастропатії на морфо-функціональний стан СОШ у дослідних тварин та досліджено вплив сполук, що здатні збільшувати ендогенний вміст (донорів) сірководню на вміст малонового диальдегіду (MDA) і активність цистатіонін- β -синтази (CBS), цистатіонін- γ -ліази (CSE), сульфат оксидази (SO) і тіосульфат-сульфуртрансферази (TST) у СОШ. Оцінено прояви дизрегуляції редокс системи СОШ щурів різного віку за умов гіперкалорійного високовуглеводного харчування за рахунок споживання надмірної кількості фруктози та під час застосування аспірину та модифікації біосинтезу H_2S .

Нами встановлено вікові відмінності у базальному вмісті VCAM і IL-1 β . Показано, що у старих щурів зареєстровано збільшення вмісту VCAM на 18%, IL-1 β – на 47% у порівнянні з дорослими тваринами, які супроводжувались гістологічними ознаками аспіринової гастропатії. Порівняльні дослідження класичного аспірину і гібридної сполуки гідроген сульфід-спорідненого аспірину, що містить додаткову активну групу для збільшення ендogenous вмісту сірководню (H_2S -аспірин, АТВ 340), показали відмінності у характері змін вмісту VCAM і IL-1 β у дорослих і в старих щурів. У старих тварин, які отримували H_2S -аспірин зменшення активності секреції VCAM і IL-1 β були помітнішими, ніж під час застосування класичного аспірину. Отримані дані вказують на протизапальну функцію сірководню, що пов'язана з його здатністю знижувати вміст VCAM і IL-1 β .

Результати стосовно використання АТВ 340 були унаочнені гістологічними дослідженнями, що показали зменшення чутливості СОШ до цитоагресивного впливу батьківської сполуки аспірину, що підтверджено зменшенням гістологічного індексу ураження (ГІУ) шлунку у дорослих і старих щурів. Під час дослідження адаптаційно-компенсаторних властивостей СОШ за умов індукції стресу було показано, що у тварин, яким у якості гідроген-сульфідної модуляції застосовували активування системи сірководню гібридною сполукою H_2S -аспірин спостерігали зменшення вмісту ангіотропного білка VCAM, прозапального IL-1 β і зменшення ознак пошкодження СОШ. Такі дані характеризують ефективність гідроген сульфідної модуляції за рахунок активування вазотропного ефекту, що збільшує резистентність і забезпечує цілісність СОШ.

У наступній серії досліджень досліджено вікові властивості резистентності шлунку за умов моделювання сучасного стилю харчування, для якого характерним є порушення глюкозного гомеостазу через надмірне споживання глікемічних вуглеводів та особливості змін СОШ під час застосування гідроген-сульфідної модуляції донорами синтезу H_2S : неорганічною сполукою натрій гідросульфідом (NaHS) і АТВ 340.

Встановлено зв'язок між фізіологічними механізмами гастропротекції і системою H_2S у підвищенні резистентності шлунку та досліджено потенціал терапевтичної дії H_2S для захисної функції СОШ у віковому аспекті та на тлі хронічного харчового перевантаження вуглеводами. Визначено, що існують вікові відмінності СОШ серед тварин, які перебували на стандартній дієті (SD). Продемонстровано, що у щурів після 4-ох тижневого щоденного надмірного споживання фруктози (HFD) захисна функція СОШ у старих щурів значно знизилася на відміну від дорослих тварин. Характерним у тварин, які перебували на HFD, було збільшення ГІУ шлунку з відповідними ознаками неерозивного гастриту, тоді як під час використання NaHS та АТВ 340 зменшувало ГІУ СОШ.

Встановлено, що довготривала постпрандіальна гіперглікемія, спричинена тривалим надмірним споживанням фруктози, викликала збільшення вмісту MDA і зменшення активності ензимів CBS, CSE у СОШ у старих тварин. Застосування NaHS та АТВ 340 зменшувало вміст MDA на 27%. і збільшувало активність SO на 18%.

У роботі вперше досліджено вікові відмінності активності ензимів CBS, CSE та TST у дорослих та старих щурів за умов HFD порівняно до відповідних груп щурів, що отримували SD. У тварин, що отримували HFD спостерігали зниження активності CBS (на 65% у дорослих щурів і у старих щурів – на 69% ($p < 0,05$)) порівняно з аналогічними тваринами на SD. Однак, під час індукції гострого стресу активність CBS дорослих і старих щурів збільшувалась на 47% та 39% для дорослих і старих щурів, відповідно, порівняно до результатів тварин без стресу. Таким чином було зроблено висновок про пригнічення H_2S системи у протидії пошкодженню епітеліального бар'єру шлунку у старих щурів. Дорослі щурі на HFD, яким вводили NaHS мали на 35% більшу активність CBS, ніж така ж контрольна група старих щурів ($p < 0,05$), а за умов індукції гострого стресу дорослим щурам – у 1,8 разів порівняно з дорослими щурами, яким вводили плацебо ($p < 0,05$). Порівняння активності CBS у щурів на HFD з індукцією стресу, яким вводили АТВ 340 або NaHS у комбінації з

аспірином, спричинили подібний ефект. Дорослі щурі на HFD порівняно до тих, що споживали SD, мали значно нижчу активність CSE, яка була на 52% менша, тоді як у старих щурів – на 59%, відповідно. Гострий стрес спричинив збільшення активності CSE на 28% у дорослих та на 25% у старих щурів vs. тварин без індукції гострого стресу, відповідно.

Гідроген сульфідна модуляція на тлі HFD та індукції гострого стресу, спричинили збільшення активності CSE в 1,3 разів vs. групи з плацебо ($p < 0,05$). Застосування АТВ 340 і поєднаної дії NaHS та аспірину суттєво не відрізнялася стосовно змін активності CSE у щурів з HFD.

Встановлено значні вікові відмінності активності TST у щурів, що були на HFD: зменшення на 43% та 48% для дорослих і старих щурів, відповідно, vs. до аналогічних тварин на SD ($p < 0,05$). Застосування NaHS у дорослих щурах з HFD, яким індукували гострий стрес, призвело до збільшення активності TST на 69% порівняно з групами з плацебо ($p < 0,05$). Активність TST у щурів на HFD за умов дії АТВ 340 та індукції гострого стресу, суттєво не відрізнялася у порівнянні з щурами на HFD, яким вводили NaHS у комбінації з аспірином.

Доведено збільшення ознак окислювального стресу у старих щурів порівняно до дорослих тварин з SD та HFD. Однак, у щурів з HFD значення окислювального індексу були більші, ніж у тварин з SD. Вперше було продемонстровано, що попереднє введення NaHS та АТВ 340 старим щурам, зменшило окислювальний індекс. Цей ефект корелював з активністю TST, що дозволяє припустити антиоксидантну і мітопротекторну дії донорів H_2S .

Ми припускаємо, що такі процеси є наслідком біорегуляторної дії ендogenous сірководню, який виступає донором активності чинників антиоксидантного захисту і підтримує каталітичну активність CBS, CSE, SO та TST, забезпечуючи покращення енергетичних процесів, зменшення синтезу прозапальних цитокінів, рекрутування лейкоцитів до місця запалення, що в кінцевому результаті зменшує чутливість СОШ щурів до

впливу проульцерогенних чинників і збільшує резистентність шлунку у протидії екстремальних факторів.

Враховуючи отримані дані наших досліджень, можна стверджувати про ключову роль гідроген сульфідної модуляції, що збільшує біодоступність H_2S , у формуванні резистентності СОШ, проявах вазотропних і захисних реакціях, забезпеченні цитопротекторних механізмів епітеліального бар'єру СОШ під час старіння. За умов експериментальної гіперглікемії вперше встановлено вікові відмінності гідроген сульфідної модуляції на резистентність СОШ, а також апробовано значення засобів донорів біосинтезу H_2S для бар'єрної функцій СОШ, корекції дизрегуляції редокс системи, що супроводжувалась зниженням окислювального індексу. Активність CBS, CSE, SO та TST є важливими факторами, що впливають на прояви дизрегуляції редокс системи у СОШ на тлі тривалої гіперглікемії у старшому віці. Вперше було продемонстровано, що застосування гібридного H_2S -спорідненого аспірину має перспективу для подальших досліджень з огляду на поєднання виразної антирадикальної, біорегуляторної і захисної дій, що допомагає нівелювати проульцерогенний вплив за рахунок активування молекулярно-клітинних механізмів реалізації природної резистентності шлунку.

Ключові слова: гідроген сульфід (H_2S), шлунок, ендотелій, судини, цитокіни, аспірин, гіперкалорійне харчування, VCAM, IL-1 β , CBS, CSE, TST, SO.

SUMMARY

Pavlovskiy Ya. I. Age-related properties of hydrogen sulfide modulation of resistance of the gastric mucosa. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Philosophy Doctor in specialty 222 «Medicine» (22 «Health care»). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2020.

This work is devoted to the study of hydrogen sulfide modulation during increased H₂S biosynthesis conditions on the age-related properties of the resistance of the gastric mucosa (GM) to the damage of different origins under increased. For the first time the peculiarities of hydrogen sulfide modulation on the activity of biosynthesis of the adhesive molecules biomarker – vascular cell adhesion molecule (VCAM) and endothelium-dependent cytokine – IL-1 β , have been studied, as well as quantitative and qualitative signs of gastric mucosal damage under aspirin usage in the age-related aspect and these differences in manifestations of adaptive-compensatory reactions of gastric mucosa in rats of different age under the conditions of induction of acute stress and modification of cyclooxygenase activity during nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) usage. For the first time, age-related differences in the effect of hydrogen sulfide modulation on the morpho-functional state of the gastric mucosa in experimental animals have been observed, and the effect of hydrogen sulfide donors on the content of malonic dialdehyde (MDA) and the activity of cystathionine- β -synthase (CBS), cystathionine- γ -lyase (CSE), sulfide oxidase (SO) and thiosulfate sulfurtransferase (TST) in the gastric mucosa under conditions of 28-day-long excessive fructose consumption and induction of aspirin gastropathy have been researched. Manifestations of dysregulation of gastric mucosa redox system of rats of different ages under conditions of a hypercaloric high-carbohydrate diet, due to the consumption of excessive amounts of fructose and during the use of aspirin and modification of H₂S biosynthesis have been evaluated.

We found differences in the basal content of VCAM and IL-1 β in the age-related aspect, which increases the manifestations of anti-inflammatory reactions in old rats. It was shown that the content of VCAM in old rats was higher than in adult rats by 18%, while the content of IL-1 β – by 47%. The use of classic aspirin and hybrid compound hydrogen sulfide-related aspirin, containing an additional active group – a donor of H₂S biosynthesis (H₂S-aspirin, ATB 340) was investigated in the comparison in both adult and old rats.

The results of the treatment of H₂S-aspirin have shown the activity of VCAM and IL-1 β secretions were more moderate in old rats vs adult rats. These effects are supported by the histological study of GM damage which was associated with decreased sensitivity of GM to the cytoaggressive effect, as evidenced by a decrease in histological damage index (HDI) in comparison to the results obtained during the administration of classic aspirin. During the investigation of adaptive-compensatory properties of GM, it was shown that in animals, which received hybrid compound H₂S-aspirin, as a hydrogen sulfide modulation to increase endogenous hydrogen sulfide content, during acute stress had decreased VCAM and IL-1 β content and decreased signs of GM damage. This data characterizes the efficiency of hydrogen sulfide modulation due to the activation of the vasotropic effect, which increases the resistance and ensures the integrity of GM.

In the next series of studies the age-related properties of gastric resistance under the modeling of modern nutrition style, which is characterized by impaired glucose homeostasis due to excessive consumption of glycemic carbohydrates, and peculiarities in changes of GM during hydrogen sulfide modulation by donors of H₂S: inorganic compounds sodium hydrosulfide (NaHS) and ATB 340, were investigated.

The connection between physiological mechanisms of gastroprotection and the H₂S system to increase gastric resistance has been established and the potential of therapeutic action of H₂S for the protective function of GM in the age-related aspect and during chronic nutrition overload with carbohydrates has been established. It was determined that there are age-related differences in GM among

animals on a standard diet (SD). It was demonstrated that in rats after 4 weeks of daily excessive fructose intake (HFD) the protective function of GM was significantly reduced in older rats in contrast to adult animals. The characteristic feature in animals on HFD was increased gastric HDI with corresponding histological changes in the GM, reflecting signs of non-erosive gastritis, whereas when using NaHS and ATB 340, gastric damage was characterized by a decreased HDI.

Long-term postprandial hyperglycemia caused by prolonged excessive fructose consumption was found to cause increased MDA level and decreased activity of CBS, CSE in the GM in oldery rats. The use of NaHS and ATB 340 reduced MDA level by 27% and increased SO activity by 18 %.

In the study for the first time, age-related differences in the activity of CBS, CSE, and TST in adult and old rats on HFD in comparison with the corresponding groups of rats receiving SD were studied. Lower CBS activity was observed in animals on HFD (by 65% in adult rats and in older rats by 69% ($p < 0.05$)) compared to similar animals on SD. However, during the induction of acute stress, the activity of CBS in adult and old rats increased by 47% and 39%, respectively, compared to the results of animals without stress. Thus, it was concluded that the H₂S system is suppressed in counteracting the damage to the epithelial barrier of the stomach during aging.

Adult rats on HFD with NaHS administration had 35% higher CBS activity than the same control group of older rats ($p < 0.05$), and under the induction of acute stress in adult rats – it was a 1.8-fold increase compared to adult rats treated with placebo ($p < 0.05$). A comparison of CBS activity in rats on HFD with acute stress induction, with ATB 340 administration and combined administration of NaHS with aspirin demonstrated a similar effect.

Adult rats on HFD had significantly lower CSE activity, which was 52% lower, compared to those receiving SD, while in older rats it was 59% lower, respectively. Induction of acute stress resulted in a 28% increase in CSE activity in

adults and 25% in older rats compared to animals without induction of acute stress, respectively.

Hydrogen sulfide modulation on the background of HFD and induction of acute stress caused a 1.3-fold increase in CSE activity compared with those receiving placebo ($p < 0.05$). Administration of H₂S-related aspirin (ATB 340) and the combined action of NaHS and aspirin did not differ significantly concerning changes in CSE activity in rats with HFD.

There were significant age-related differences in TST activity in rats treated with HFD: a decrease by 43% and 48% for adult and older rats, respectively, compared with a similar group of rats on SD ($p < 0.05$).

Administration of NaHS in adult rats on HFD with acute stress induction resulted in a 69% increase in TST activity compared with placebo groups ($p < 0.05$). TST activity in rats on HFD with ATB 340 administration and acute stress induction did not differ significantly from rats on HFD that received NaHS in combination with aspirin.

An increase in signs of oxidative stress in older rats compared to adult animals fed with SD and HFD was characterized. However, in rats on HFD, the values of the oxidative index were higher than in animals on SD. For the first time, it was demonstrated that the previous administration of H₂S biosynthesis donors (NaHS and ATB 340) in old rats reduced the oxidative index. This effect correlated with the activity of TST, which suggests the antioxidant and mitoprotective effects of H₂S donors.

For the first time, in the study, the anti-inflammatory effects of NaHS and ATB 340 were shown, but the latter had a more prominent effect. We suggest that such processes are due to the bioregulatory action of endogenous hydrogen sulfide, which acts as a donor of antioxidant protection factors activity and supports the catalytic activity of CBS, CSE, SO and TST, providing improved energy processes, reducing the synthesis of proinflammatory cytokines, recruiting leukocytes to the inflammation site, which ultimately reduces the sensitivity of GM of rats to the

influence of ulcerogenic factors and increases the resistance of the stomach against extreme factors.

Given the data obtained, based on our research, it can be argued about the key role of hydrogen sulfide modulation, which increases the bioavailability of H₂S, in the formation of GM resistance, signs of vasotropic and protective reactions, providing cytoprotective mechanisms of the epithelial barrier of GM during aging. Under the conditions of experimental hyperglycemia, age-related differences of hydrogen sulfide modulation on GM resistance were established for the first time, and the value of H₂S biosynthesis donors for GM barrier functions, correction of redox system dysregulation accompanied by a decrease in the oxidative index, was tested. The activity of CBS, CSE, SO, and TST are important factors influencing the signs of dysregulation of the redox system in GM on the background of prolonged hyperglycemia in old age. For the first time, it was demonstrated that the use of hybrid H₂S-related aspirin has the potential for further research due to the combination of pronounced antiradical, bioregulatory, and protective effects, which help to eliminate ulcerogenic effects by activating molecule-cellular mechanisms of natural resistance of the stomach.

Keywords: hydrogen sulfide (H₂S), stomach, endothelium, vessels, cytokines, aspirin, hypercaloric nutrition, VCAM, IL-1 β , CBS, CSE, TST, SO.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Заячківська ОС, Була НС, **Павловський ЯІ**, Пшик-Тітко ІО, Гаврилюк ОМ, Грушка ОІ, Уоллас ДЛ. Цитопротекторні ефекти гідроген сульфід-спорідненої ацетилсаліцилової кислоти на слизову оболонку стравоходу (доклінічні дослідження). Сучасна гастроентерологія. 2017;93(1):15-21.

(Дисертант провів фрагмент експериментальних досліджень та здійснив аналіз отриманих результатів за умов поєданого впливу стресу, аспірину та H₂S-аспірину, виконав аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовку статті до друку).

2. Zayachkivska O, Bula N, **Pavlovsky Y**, Pshyk-Titko I, Gavrilyuk E, Grushka O. Effect of hydrogen sulfide-releasing aspirin on esophageal and gastric mucosa compromised by stress injury. Ukr. Biochem. J. 2017; 89:93-101.

(Дисертант провів фрагмент експериментальних досліджень за умов поєданого впливу стресу, аспірину та H₂S-аспірину, виконав аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовку статті до друку).

3. **Павловський ЯІ**. Вікові зміни вмісту VCAM та IL-1 β за умов модифікації дії H₂S. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;17(3);II:98-103.

4. **Pavlovskiy Y**, Lutsyk M, Yashchenko A, Zaichko N, Wallace J, Zayachkivska O. ATB 340 (A Modulator of Sulfite Oxidase Activity) reduces oxidative stress during hyperglycemia and stress exposed gastric mucosa in old rats. Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2018;52(2):33-41. DOI:10.25040/ntsh2018.02.033

(Дисертант опрацював сучасні літературні джерела з тематики дисертаційної роботи, виконав фрагмент експериментальної частини

роботи, пов'язаної з вивченням цитолітичного впливу гіперглікемії та модуляції біосинтезу сірководню).

5. **Pavlovskiy Y**, Yashchenko A, Zayachkivska O. H₂S donors reverse age-related gastric malfunction impaired due to fructose-induced injury via CBS, CSE and TST expression. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:1134.
(Дисертант опрацював сучасні літературні джерела з тематики дисертаційної роботи, виконав фрагмент експериментальної частини роботи, пов'язаної з вивченням цитолітичного впливу гіперглікемії та модуляції біосинтезу сірководню).
6. Була Н, **Павловський Я**, Ревенко О. Вплив сірководню на зміни цитопротекції за умов стресу. В: Сабо Ш, Сабо К, Заячківська О. Стрес: від Ганса Сельє до сьогодні. Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Наукове товариство ім. Шевченка; 2019;10:109-11.
(Дисертант представив результати експериментальної частини роботи, пов'язаної з вивченням гастропротекторного впливу донорів біосинтезу сірководню).
7. Савицька МЯ, Суходольська НВ, Ковальчук ІМ, Дзись ІЄ, Була НС, Ревенко ВЄ, Лис ОБ, **Павловський ЯІ**. Фізіологія травлення: навчальний посібник до практичних занять та самостійної роботи для студентів-магістрів медичного факультету. Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; 2019. 102 с.
(Дисертант представив результати експериментальної частини роботи, пов'язаної з вивченням механізмів гастропротекторної дії сірководню)
8. Wallace J, Pshyk-Titko I, Muscara M, Bula N, **Pavlovsky Y**, Gavriluk E, Zayachkivska O. Influence of Hydrogen Sulfide-releasing aspirin on mucosal integrity of esophageal and gastric mucosa. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2015;43(27):63-74.

(Дисертант провів фрагмент експериментальної частини роботи, пов'язаної з вивченням впливу гідроген сульфід-спорідненого аспірину на слизову оболонку шлунка).

Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дисертації:

9. Bula NS, Gavriluk E, **Pavlovskiy YI**, Zayachkivska OS, Wallace J. Physiological aspects of H₂S-aspirin influence on esophageal and gastric mucosa integrity. RECOOP sixth TriNet Meeting, Prague. 2015:28. *(Дисертант підготував матеріал для стендової доповіді, тези до друку).*
10. Zayachkivska OS, Bula NS, **Pavlovskiy YI**, et al. H₂S-releasing aspirin exerts protective effect in esophageal and gastric mucosal stress-associated injury. The FASEB Journal. 2016;30(1). URL: https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.30.1_supplement.1271.1 *(Дисертант підготував матеріал для стендової доповіді, тези до друку).*
11. **Павловський ЯІ**, Гаврилюк ОМ, Грушка ОІ, Заячківська ОС. Порівняльна характеристика вікових властивостей ендотеліальних функцій слизової оболонки шлунку за допомогою експресії VCAM та IL-1β. Праці наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2016;47(2):105. *(Дисертант підготував матеріал до друку).*
12. **Pavlovskiy YI**, Zayachkivska OS, Grushka OI, Alyokhina TA. Physiological and pharmacological effects of novel hydrogen sulfide (H₂S) enriched aspirin on gastric mucosa in elder rats. Forth Congress of Croatian Physiological Societies, Dubrovnik. 2017:33. *(Дисертант підготував матеріал для стендової доповіді, тези до друку).*
13. Bula N, **Pavlovsky Y**, Student V, Revenko O, Wallace J, Zayachkivska O. Translational aspects of place of hydrogen sulfide-releasing non-srerial anti-inflammatory drugs on the tomorrow's landscape for stress-associated disorders. Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical

Sciences. 2017;49(1):21. *(Дисертант підготував матеріал для стендової доповіді, тези до друку).*

14. **Pavlovskiy YI**, Revenko OV, Zayachkivska OS. The significance of crosstalk of Cystathionine- γ -lyase/Hydrogen Sulfide system and redox homeostasis under stress and hyperglycemia: Focus on mesenterial adipocytes. RECOOP ninth Annual Project Review Meeting, Bratislava, Slovak Republic. 2018:65. *(Дисертант підготував матеріал для стендової доповіді, тези до друку).*
15. **Pavlovskiy YI**, Grushka OI, Zayachkivska OS. Linking hydrogen sulfide (H₂S) effects with anti-inflammatory pathway is promising for resolution of stress-associated disorders. Second Symposium Innovation in Medicine SMART LION 2018, Lviv, Ukraine. 2018:74. *(Дисертант підготував матеріал для стендової доповіді, тези до друку).*
16. **Pavlovskiy YI**, Revenko OV, Yashchenko AM, Zayachkivska OS. Physiological basis for navel drug hydrogen sulfide-related therapy used to treat oxidative stress in the model of fructose-induced injury. The FASEB Journal. 2019;33(1). URL: https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.lb67 *(Дисертант підготував тези до друку).*