

Новая стратегия гастроинтестинальной протекции с использованием газообразных медиаторов

О.Н. Сулаева¹, Дж.Л. Уоллес^{2,3}

¹Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

²Кафедра физиологии и фармакологии, Университет Калгари, Калгари, Канада

³Медицинский факультет, Университет Камило Кастело Бранко, Сан Пауло, Бразилия

New strategy for gastrointestinal protection based on gaseous mediators application

O.N. Sulaieva¹, J.L. Wallace^{2,3}

¹ Chair of histology, cytology, and embryology, Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

² Chair of physiology and pharmacology, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

³ Medical faculty, Camilo Castelo Branco University, San Paulo, Brazil

Цель обзора. Анализ механизмов протекторных эффектов и возможности применения газообразных медиаторов.

Основные положения. На сегодня нет обоснованных и эффективных методов профилактики и лечения НПВС-индуцированного поражения кишечника. Открытие мощных противовоспалительных и цитопротекторных эффектов эндогенных газов-медиаторов (газообразных оксида азота, сероводорода, окиси углерода) легло в основу разработки новых комбинированных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), в состав которых помимо ингибитора циклооксигеназ входят газвысвобождающие молекулы. Одной из таких молекул является сероводород (H_2S) – газ-медиатор, образующийся в физиологических условиях и обеспечивающий мощный цитопротекторный, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, оптимизирующий состав кишечной микрофлоры и состояние гастроинтестинального барьера прямо и через стимуляцию освобождения других цитопротекторов, включая простагландины, монооксид углерода и оксид азота.

Заключение. Применение H_2S -высвобождающих НПВС обеспечивает мощную защиту желудочно-кишечного тракта при сохранении и/или усилении

The aim of review. To assess protective mechanisms and efficacy of gaseous mediators based anti-inflammatory therapy.

Key points. Nowadays there are no reasonable and effective methods of prevention and treatment of NSAID-induced intestinal lesions. The discovery of powerful anti-inflammatory and cytoprotective effects of endogenous gaseous mediators (nitric oxide, hydrogen sulfide, carbon monoxide) led to development of new combined nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which in addition to cyclooxygenase inhibitor include gas-releasing molecules. One of such molecules is *hydrogen sulfide* (H_2S) – the gaseous mediator that is produced under physiological conditions. H_2S provides a powerful cytoprotective, anti-inflammatory and antioxidant effects, optimizes the intestinal microbiota and improves gastroinestinal protection directly and through stimulation of other cytoprotectors, including prostaglandins, carbon monoxide and nitric oxide.

Conclusion. Application of H_2S -releasing NSAIDs provides powerful protection of the gastrointestinal tract, while maintaining and/or enhancing the anti-

Резюме обзора литературы на английском языке представлено в редакции авторов

Сулаева Оксана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Запорожского государственного медицинского университета. Контактная информация: oksana.sulaieva@gmail.com; Украина, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26

Sulaieva Oksana N. – MD, PhD, professor, chair of histology, cytology and embryology of the Zaporozhye state medical university. Contact information: oksana.sulaieva@gmail.com; Ukraine, 69035, Zaporozhye, Mayakovsky Ave., 26

Уоллес Дж.Л. – профессор, кафедра физиологии и фармакологии Университета Калгари, Калгари, Канада. Медицинский факультет Университета Камило Кастело Бранко, Сан Пауло, Бразилия

Wallace J.L. – professor, chair of physiology and pharmacology of University of Calgary, Calgary, Canada. Medical faculty of University of Camilo Castelo Branco, San Paulo, Brazil

противовоспалительного эффекта. Это раскрывает широкие перспективы использования газысвобождающих НПВС как более безопасных препаратов для лечения хронических воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: газообразные медиаторы, НПВС-индуцированные поражения кишечника, желудочно-кишечный тракт.

Ключевым патогенетическим звеном многих заболеваний человека является воспаление. Данный типовой патологический процесс лежит в основе и сопровождает развитие заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем, опорно-двигательного аппарата. Это определяет широкое применение *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС), основное влияние которых заключается в уменьшении боли и воспаления. Между тем указанная группа препаратов, особенно при длительном использовании при лечении таких заболеваний, как остеоартрит и ревматоидный артрит, имеет ряд побочных эффектов, которые отражаются на состоянии, в первую очередь, *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [1, 2]. Нужно отметить, что было предпринято множество попыток ограничить нежелательное действие НПВС. К сожалению, до сегодняшнего дня ни одна из них не привела к полному успеху.

Одним из направлений ограничения НПВС-индуцированного повреждения слизистой оболочки желудка было использование *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) [3]. Однако данный подход не предотвращает и даже усугубляет повреждение тонкой кишки. Следствием действия НПВС в сочетании с изменением pH и влиянием ИПП на микрофлору являются значительный *ульцерогенный эффект* и развитие *интестинальных кровотечений* [4–6].

Другим подходом к снижению повреждающего действия НПВС на ЖКТ была разработка и использование селективных ингибиторов *циклооксигеназы 2* (ЦОГ-2), что позволило существенно ограничить негативные эффекты в верхних отделах ЖКТ. Но безопасность их применения относительно нижних отделов последнего вызывает сомнения. Кроме того, данный класс препаратов оказывает существенное неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему [7–8].

В последние годы был обнаружен широкий диапазон физиологических эффектов газообразных медиаторов, в том числе *оксида азота* (NO), *монооксида углерода* (CO) и *сероводорода* (H₂S). Это послужило толчком к серьезным исследованиям возможности использования этих веществ для защиты слизистой оболочки ЖКТ при приеме противовоспалительных средств [9–11]. Полученные факты о роли газообразных

inflammatory effect. H₂S-releasing anti-inflammatory drugs show considerable promise as a safer option for treating chronic inflammatory diseases.

Key words: hydrogen sulfide, H₂S-releasing NSAIDs, gastrointestinal protection.

медиаторов в поддержании гомеостаза слизистой оболочки желудка и кишки легли в основу разработки нового класса препаратов, содержащих комплекс НПВС и газообразный медиатор. Такой подход позволил сохранить и даже усилить противовоспалительное действие, но при этом существенно уменьшить токсичность [12–14]. В настоящей статье проведен обзор механизмов действия новых препаратов, а также анализ их клинического потенциала.

Механизмы позитивных эффектов газообразных медиаторов

Одной из важных предпосылок использования газообразных медиаторов в клинической практике был мощный *цитопротекторный эффект* и широкий спектр позитивных модулирующих влияний газов в поддержании гомеостаза [15–18]. Это связано со значительной распространенностью, гибкой системой регуляции продукции газов-медиаторов и обширным спектром ключевых мишеней (рис. 1). Изучению этих вопросов посвящено огромное количество работ. В табл. 1 приведены краткие сведения о газах-медиаторах и взаимоотношениях между ними.

Мишенями действия газообразных медиаторов являются различные клетки, включая эндотелий и гладкие миоциты сосудов, модуляция активности которых приводит к вазодилатации и восстановлению кровотока [17, 18]. Кроме того, описано влияние газов-медиаторов на форменные элементы крови, что обеспечивает их участие в регуляции агрегации тромбоцитов и воспаления (через снижение адгезии и миграции и провоспалительной активации лейкоцитов) [19–21].

Важной мишенью газообразных медиаторов является *покровный эпителий желудка и кишки*, в котором под влиянием H₂S и NO зарегистрирована активация продукции слизи и бикарбоната [22, 23]. Показано стимулирующее действие газов-медиаторов на пролиферирующие недифференцированных клеток, что обеспечивает стимуляцию заживления язвенных дефектов [22, 24]. Существенное значение имеет также влияние газов-медиаторов на состояние микрофлоры кишечника. Оптимизация состава флоры и восстановление взаимоотношений между макро- и микроорганизмом является важным элементом

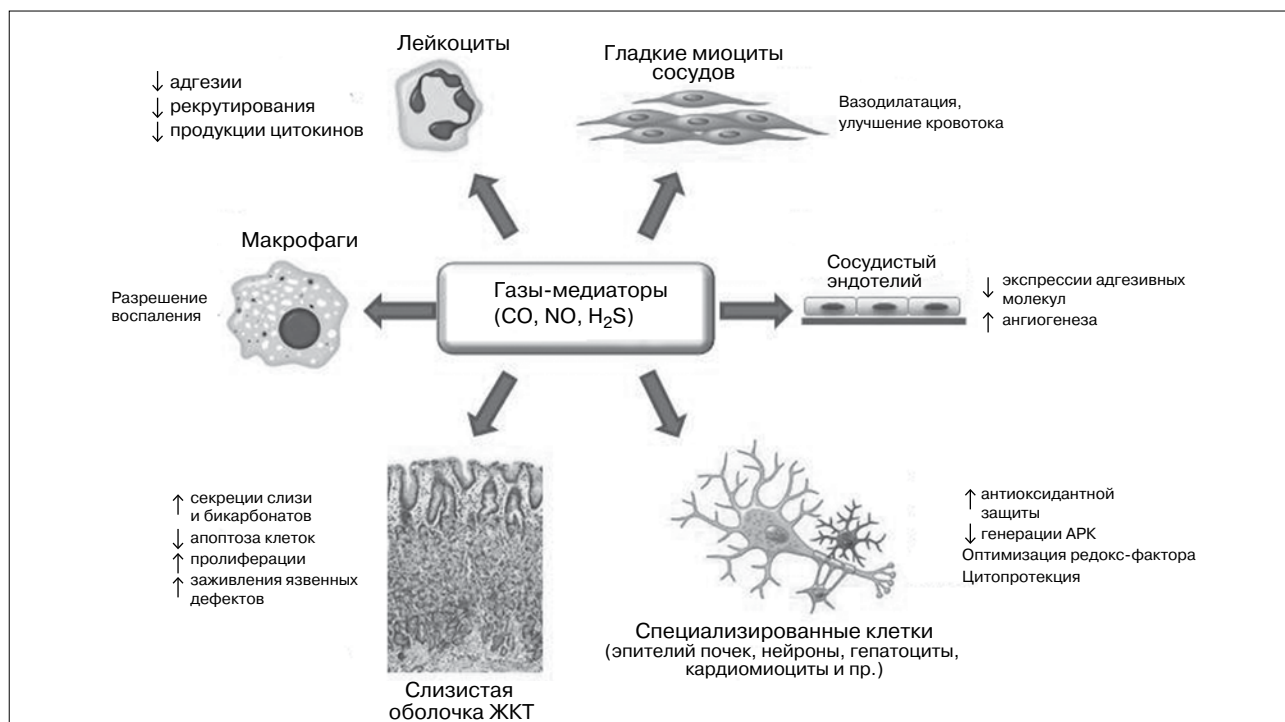


Рис. 1. Мишени и эффекты газообразных медиаторов
 CO – монооксид углерода, NO – оксид азота, H₂S – сероводород, АРК – активные радикалы кислорода

Таблица 1

Ключевые характеристики эндогенных газов-медиаторов

Характеристики	CO	NO	H ₂ S
Основные ферменты для синтеза	HO-1 HO-2	NOS-1 (нейрональная, nNOS) NOS-2 (индуцибельная, iNOS) NOS-3 (эндотелиальная, eNOS)	CSE CBS3-MST
Физиологическая концентрация в плазме и тканях	Менее 1 нМ	1 нМ	15 нМ
Токсическая концентрация для человека	>100 мкМ	>0,5 мкМ	>250 мкМ
Период полужизни в плазме	Минуты (до нескольких часов)	Секунды	Секунды (до нескольких минут)
Взаиморегуляция между газами-медиаторами	NO ↑ (↑ HO-1) H ₂ S ↑ (↑ HO-1)	Низкая [CO] ↑ Высокая [CO] ↓ (↓ eNOS) H ₂ S ↑ (↑ eNOS)	CO ↓ (↓ CSE and CBS) NO ↑ (↑ CSE)

CO – монооксид углерода; NO – оксид азота; H₂S – сероводород; HO – гемоксигеназа; NOS – NO-синтаза; CSE – цистатионин g-лиаза; CBS – цистатионин b-синтаза; MST – меркаптосульфид трансфераза. Более подробное описание взаимодействия между газами представлено в работе по ссылке [46]

протекторного действия газысвобождающих препаратов на ЖКТ [25]. Кроме того, газообразные медиаторы регулируют процессы апоптоза и пролиферации клеток [15, 22].

Как и другие медиаторы, газы оказывают прямое влияние на работу сигнальных систем клеток. Противовоспалительные и цитопротекторные эффекты газообразных медиаторов связаны главным образом со следующими механизмами: 1) активация чувствительных к окислительно-восстановительным реакциям факторов транскрипции

и компенсационной экспрессии антиоксидантных ферментов; 2) стимуляция стрессактивируемых киназ; 3) активация гуанилатциклазы и повышение внутриклеточного уровня цГМФ; 4) модуляция активности ионных каналов, вовлеченных в контроль мембранного потенциала и регуляцию внутриклеточного гомеостаза Ca²⁺; 5) ингибирование воспалительной сигнализации, например, путем угнетения экспрессии NF-κB. Последнее определяет заметное снижение экспрессии ряда провоспалительных цитокинов, включая *фактор*

некроза опухоли (ФНО), интерлейкины 1 и 2 (ИЛ-1 и ИЛ-2), интерферон γ (ИФН- γ) и пр., однако при этом не меняется или даже повышается экспрессия противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [12, 13, 16, 17, 21].

Монооксид углерода (угарный газ)

СО был известен своими токсическими свойствами еще со времен Аристотеля, однако подобно H_2S и NO данный газ вырабатывается в организме человека в физиологических условиях и служит важной сигнальной молекулой [26]. СО модулирует различные аспекты функционирования сердечно-сосудистой системы, лейкоцитов и эндотелия, регулирует агрегацию тромбоцитов и сосудистый тонус и является частью интегрированной защиты клетки при различных видах стресса [27].

Эндогенная продукция СО связана в основном с деградацией гема, которая жестко контролируется ферментом *гемоксигеназой* (НО). Как и другие газообразные медиаторы (см. табл. 1), монооксид углерода образуется при активации *индуцированной* (НО-1) и *конститутивной* (НО-2) *изоформ* этого фермента. НО-1 работает как сенсор клеточного стресса и активируется при действии широкого спектра физических или химических факторов, в том числе при изменении доступности O_2 (гипероксии или гипоксии) [28].

Клиническое использование СО в настоящее время затруднено из-за его относительно низкой растворимости в воде. Попытки применения позитивного влияния СО реализуются через два основ-

ных подходов: прямое введение путем ингаляции [29] или использование *СО-высвобождающих молекул* (СОВМ). Последние могут быть введены перорально, и существует возможность их таргетной доставки к конкретным участкам тела, что обеспечивает локальное освобождение СО [30]. Показан позитивный терапевтический эффект СОВМ в экспериментальных моделях гепатита, колита, панкреатита, остеоартрита, невропатической боли и при лечении кожных ран [30]. Выраженный защитный эффект СОВМ был продемонстрирован и в моделях воспаления ЖКТ. Тем не менее, на сегодня нет препаратов, объединяющих СОВМ с НПВС. Лишь I. Zanellato и соавт. [31] описали производное аспирина с антипролиферативным и противовоспалительным действием. Несмотря на эффективность препарата, авторы пришли к выводу, что наблюдаемое влияние связано преимущественно с действием аспирина.

Оксид азота

Оксид азота является мощным вазодилататором, ингибирует активацию лейкоцитов, способствует поддержанию целостности сосудистого эндотелия, а также стимулирует секрецию слизи и бикарбоната в ЖКТ [32, 33]. Все эти эффекты способствуют повышению защиты слизистой оболочки ЖКТ и, следовательно, обеспечивают снижение тяжести повреждения слизистой при действии НПВС. Кроме того, эндогенный NO играет важную роль в заживления язв [22, 24]. Аналогичные свойства были продемонстри-

Таблица 2

Противовоспалительные средства, высвобождающие газ-медиатор

ГВ-НПВС	Разработчик	Ключевой эффект	Стадия разработки	Основное показание
AP-39 (H_2S)	Эксетерский университет (Великобритания)	Освобождение H_2S в митохондриях	Доклиническая	Воспаление, оксидативный стресс
ATB-429 (H_2S)	Antibe Therapeutics (Канада)	Противовоспалительный и анальгетический (производное месаламина)	Завершена доклиническая фаза	Болезнь Крона, язвенный колит
ATB-346 (H_2S)	Antibe Therapeutics (Канада)	Противовоспалительный и анальгетический (производное напроксена)	Фаза 2	Остеоартрит
GYY4137 (H_2S)	Национальный университет Сингапура	Вазодилатация, снижение воспаления	Не известно	Гипертензия, воспаление, профилактика рака
Латанопростенбунод (NO)	NicOx (Франция)	Противовоспалительный, снижение внутриглазного давления	Фаза 3	Глаукома
NBS-1120 (NO + H_2S)	Университет Нью-Йорка (США)	Хемопрофилактика рака (производное аспирина)	Доклиническая	Рак
SG-1002 (H_2S)	Sulfagenix (США/Австралия)	Снижение оксидативного стресса	Фаза 2	Сердечная недостаточность



Рис. 2. Преимущества противовоспалительных средств, высвобождающих газы-медиаторы, для ЖКТ

В большинстве случаев, газообразные медиаторы нивелируют негативные эффекты НПВС. Оксид азота (NO) и сероводород (H₂S) оказывают сходное действие. АРК — активные радикалы кислорода. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства. ГВ-НПВС — газвысвобождающие нестероидные противовоспалительные средства.

рованы при использовании экзогенных донаторов NO, которые ускоряли заживление и способствовали разрешению воспалительного процесса [15].

Эти факты легли в основу разработки NO-высвобождающих НПВС, которые на данный момент уже прошли апробацию в экспериментах на животных [33]. Созданием этих средств для клинического использования занимается несколько фармацевтических компаний. Лидером в разработке и внедрении препаратов нового поколения является компания NicOx, ведущим продуктом которой является препарат Вергана, проходящий фазу трех клинических испытаний.

Стоит отметить, что многочисленные побочные влияния селективных ингибиторов ЦОГ-2 и других НПВС на сердечно-сосудистую систему [5] определяют широкий список противопоказаний, хотя по результатам клинических испытаний NO-высвобождающие производные напроксена существенно ограничивают повышение артериального давления, которое сопровождается применением всех НПВС [34]. Однако испытания Вергана показали, что безопасность данного препарата у человека гораздо ниже, чем в исследованиях на животных [35]. В связи с этим NicOx сосредото-

точили свою активность на разработке NO-высвобождающих противовоспалительных средств офтальмологического назначения. На сегодня установлена высокая эффективность препарата Латанопростенбунод, проходящего клинические исследования [36], что связано с важной ролью eNOS и NO в регуляции внутриглазного давления [37].

Сероводород

Предполагается, что H₂S ассоциирован с развитием наиболее ранних форм жизни на Земле, и эукариоты сохранили способность генерировать аденозинтрифосфат из H₂S [38]. H₂S обладает широким спектром физиологических эффектов, включая нейромодулирующее, сосудорасширяющее и противовоспалительное действие [12, 14, 17, 21]. Открытие данных свойств сероводорода легло в основу разработки новых противовоспалительных средств, высвобождающих H₂S. Предпосылкой к их созданию было повышение активности и/или улучшение профиля безопасности препаратов. В табл. 2 приведены неко-

торые из газвысвобождающих нестероидных противовоспалительных средств (ГВ-НПВС), которые находятся на стадии разработки [39, 40].

Большая часть лекарственных средств, высвобождающих H₂S, базируются на использовании в качестве основного препарата НПВС [39]. К настоящему моменту получены веские доказательства того, что H₂S-рилизинг фрагменты, прикрепленные к различным НПВС, значительно уменьшают повреждающее действие последних на ЖКТ, не снижая при этом противовоспалительный эффект [40–42]. Для некоторых препаратов установлено даже повышение противовоспалительной активности гибридов НПВС + H₂S-рилизинг фрагмент.

Примером такого нового препарата является АТВ-346, представляющий собой H₂S-высвобождающее производное напроксена [14]. На различных экспериментальных моделях повреждения и воспаления показана высокая терапевтическая эффективность АТВ-346, которая иногда даже превышала эквивалентные дозы напроксена [14, 41]. В частности, в модели адьювантного артрита у крыс АТВ-346 продемонстрировал сравнимые с напроксеном противовоспалительные свойства,

но при этом его повреждающий эффект в ЖКТ был намного ниже [42]. В то же время в модели зимозан-индуцированного подкожного воспаления АТВ-346 ингибировал активность ЦОГ-2 и уменьшал лейкоцитарную инфильтрацию значительно более результативно, чем эквивалентные дозы напроксена [14, 43].

Другим примером H₂S-рилизинг препарата является АТВ-429, в основе которого лежит месаламин, относящийся к препаратам первой линии для лечения воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит). В экспериментальных моделях на животных АТВ-429 оказывал значительно более выраженное лечебное и противовоспалительное действие по сравнению с месаламином [44].

Как было признано на основании многолетних исследований, регулярное применение НПВС значительно снижает опасность развития нескольких типов рака, в том числе злокачественных новообразований ЖКТ [42, 45]. Однако повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при длительном приеме НПВС ограничивает их применение для химиопрофилактики. В этом

отношении H₂S-рилизинг НПВС имеет ряд преимуществ. Это связано не только с протективным влиянием на состояние гастроинтестинального барьера, но и с противоопухолевым эффектом H₂S и NO-высвобождающих НПВС, доказанным в разных моделях рака [46].

Заключение

Открытие мощных противовоспалительных и цитопротекторных свойств эндогенных газомедиаторов (газообразных оксида азота, сероводорода, монооксида углерода) легли в основу разработки новых комбинированных НПВС, в состав которых помимо ингибитора ЦОГ входят газвысвобождающие молекулы. Проводимые клинические испытания, достигшие 3-й фазы, продемонстрировали выраженное защитное действие ГВ-НПВС на ЖКТ при сохранении и/или усилении противовоспалительного эффекта (рис. 2). Это раскрывает широкие перспективы использования ГВ-НПВС как более безопасных препаратов для лечения хронических воспалительных заболеваний.

Список литературы

1. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 2008; 88:1547-65.
2. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol* 2013; 19:861-76.
3. Barinov E.F., Kondratenko P.G., Sulaeva O.N., Zharikov S.O., Radenko E.E., Tverdokhleba T.A. The impact of antisecretory therapy on gastroduodenal ulcers healing after acute bleeding. *Khirurgiia* 2014, N3:15-9.
4. Wallace J.L., Syer S., Denou E., Vong L., McKnight W., Jury J., Bolla M., Bercik P., Collins S.M., Verdu E., Ongini E. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141:1314-22.
5. Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S., Quigley E.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc* 2014; 89:1699-709.
6. Syer S.D., Blackler R.W., Martin R., de Palma G., Rossi L., Verdu E., Bercik P., Surette M.G., Aucouturier A., Langella P., Wallace J.L. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol* 2015; 50(4):387-93.
7. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332:1302-8.
8. Yeomans N.D. Consensus about managing gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *BMC Med* 2015; 13:56-8.
9. Wallace J.L., McKnight W., Reuter B.K., Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 2000; 119:706-14.
10. Wu L., Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol Rev* 2005; 57:585-630.
11. Babu D., Motterlini R., Lefebvre R.A. CO and CO-releasing molecules (CO-RMs) in acute gastrointestinal inflammation. *Br J Pharmacol* 2015; 172:1557-73.
12. Wallace J.L., Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nat. Rev. Drug Discov* 2015; 14:329-45.
13. Wallace J.L., Reuter B., Cicala C., McKnight W., Grisham M.B., Cirino G. Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat. *Gastroenterology* 1994; 107:173-9.
14. Wallace J.L., Caliendo G., Santagada V., Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346). *Br J Pharmacol* 2010; 159:1236-46.
15. Ma L., Wallace J.L. Endothelial nitric oxide synthase modulates gastric ulcer healing in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279:341-6.
16. Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci* 1996; 16:1066-71.
17. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J* 2002; 16:1792-8.
18. Mann B.E., Motterlini R. CO and NO in medicine. *Chem Commun (Camb)* 2007:4197-208.
19. Barinov E.F., Sulaeva O.N. Molecular mechanisms of thrombogenesis. *Kardiologiya* 2012; 52(12): 45-56.
20. Barinov E.F., Sulaeva O.N., Barinova M.E. Blood monocyte L-arginine metabolic changes in diabetic foot syndrome. *Klin Lab Diagn* 2010; 5:16-9.
21. Zhanardo R.C., Brancaleone V., Distrutti E., Fiorucci S., Cirino G., Wallace J.L. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB J* 2006; 20:2118-20.
22. Magierowski M., Magierowska K., Kwiecien S., Brzozowski T. Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing. *Molecules* 2015; 20:9099-123.

23. *Sulaieva O.* Vagus nerve versus *Helicobacter pylori*: New view on old secrets of gastroduodenal pathology. *Ann Res Rev Biol* 2014; 4(22):3392-403.
24. *Barinov E., Sulaieva O., Lyakch Y., Guryanov V., Kondratenko P., Radenko Y.* Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6:139-48.
25. *Motta J.P., Flannigan K.L., Agbor T.A., Beatty J.K., Blackler R.W., Workentine M.L., da Silva G.J., Wang R., Buret A.G., Wallace J.L.* Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(5):1006-17.
26. *Motterlini R.* Carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs): vasodilatory, anti-ischaemic and anti-inflammatory activities. *Biochem Soc Trans* 2007; 35:1142-6.
27. *Motterlini R., Green C.J., Foresti R.* Regulation of heme oxygenase-1 by redox signals involving nitric oxide. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4:615-24.
28. *Piantadosi C.A.* Carbon monoxide, reactive oxygen signaling, and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2008; 45:562-9.
29. *Chiang N., Shinohara M., Dalli J., Mirakaj V., Kibi M., Choi A.M., Serhan C.N.* Inhaled carbon monoxide accelerates resolution of inflammation via unique proresolving mediator-heme oxygenase-1 circuits. *J Immunol* 2013; 190:6378-88.
30. *Motterlini R., Haas B., Foresti R.* Emerging concepts on the anti-inflammatory actions of carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs). *Med Gas Res* 2012; 2:28.
31. *Zanellato I., Bonarrigo I., Ravera M., Gabano E., Gust R., Osella D.* The hexacarbonyldicobalt derivative of aspirin acts as a CO-releasing NSAID on malignant mesothelioma cells. *Metallomics* 2013; 5:1604-13.
32. *Moncada S., Higgs E.A.* The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol* 2006; 147 (Suppl 1):193-201.
33. *Elliott S.N., McKnight W., Cirino G., Wallace J.L.* A nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats. *Gastroenterology* 1995; 109:524-30.
34. *Zheng L., Du X.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *Cell Biochem Biophys* 2014; 69:209-11.
35. *Lohmander L.S., McKeith D., Svensson O., Malmenas M., Bolin L., Kalla A., Genti G., Szechinski J., Ramos-Remus C.* A randomised, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:449-56.
36. *Weinreb R.N., Ong T., Scassellati S.B., Vittitow J.L., Singh K., Kaufman P.L.* A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0,005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol* 2015; 99:738-45.
37. *Stamer W.D., Lei Y., Boussommier-Calleja A., Overby D.R., Ethier C.R.* eNOS, a pressure-dependent regulator of intraocular pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci* 2011; 52:9438-44.
38. *Olson K.R., Donald J.A., Dombkowski R.A., Perry S.F.* Evolutionary and comparative aspects of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide. *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 184:117-29.
39. *Chan M.V., Wallace J.L.* Hydrogen sulfide-based therapeutics and gastrointestinal diseases: translating physiology to treatments. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305:467-73.
40. *Wallace J.L., Caliendo G., Santagada V., Cirino G., Fiorucci S.* Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat. *Gastroenterology* 2007; 132:261-71.
41. *Blackler R., Syer S., Bolla M., Ongini E., Wallace J.L.* Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. *PLoS One* 2012; 7, e35196.
42. *Gemici B., Elsheikh W., Feitosa K.B., Costa S.K., Muscara M.N., Wallace J.L.* H2S-releasing drugs: anti-inflammatory, cytoprotective and chemopreventative potential. *Nitric Oxide* 2015; 46:25-31.
43. *Wallace J.L.* Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28:501-5.
44. *Fiorucci S., Orlandi S., Mencarelli A., Caliendo G., Santagada V., Distrutti E., Santucci L., Cirino G., Wallace J.L.* Enhanced activity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of mesalamine (ATB-429) in a mouse model of colitis. *Br J Pharmacol* 2007; 150:996-1002.
45. *Elsheikh W., Blackler R.W., Flannigan K.L., Wallace J.L.* Enhanced chemopreventative effects of a hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug (ATB-346) in experimental colorectal cancer. *Nitric Oxide* 2014; 41:131-7.
46. *Dyson R.M., Palliser H.K., Latter J.L., Kelly M.A., Chwatko G., Glowacki R., Wright I.M.* Interactions of the gasotransmitters contribute to microvascular tone (dys)regulation in the preterm neonate. *PLoS One* 2015; 10, e0121621.