



УДК 616.3:615.276+616.33-002+616.329+591.434+615.451.16+615.243

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714>

Гладких Ф.В.<sup>1,2</sup>, Чиж М.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії медичних наук України, м. Харків, Україна

<sup>2</sup> Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

## Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії

For citation: Gastroenterologia. 2020;54(4):253-266. doi: 10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714

**Резюме. Актуальність.** Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) щодня застосовують понад 30 млн чоловік, а їх арсенал нараховує понад 80 препаратів та близько 1000 створених на їх основі лікарських форм. Вони широко використовуються у багатьох сферах медицини та є однією з найбільш клінічно значущих груп лікарських засобів. Однак при використанні НПЗЗ досить часто можуть виникати побічні реакції, найпоширенішими серед яких є ушкодження шлунково-кишкового тракту. **Мета:** охарактеризувати сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту нестероїдними протизапальними засобами, оцінити недоліки існуючих препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії кріоконсервованим екстрактом плаценти людини. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз робіт, опублікованих у 2010–2020 рр., в яких висвітлювались відомості про епідеміологію, патогенез, діагностику і тактику лікування уражень стравоходу та шлунково-кишкового тракту, індукованих НПЗЗ, а також біологічні властивості кріоконсервованого екстракту плаценти людини як засобу біологічної терапії. **Результати.** Лікування НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії класично спрямоване на кислотосупресивну терапію (інгібітори протонної помпи,  $H_2$ -гістаміноблокатори та ін.), застосування гастроцитопротекторів (де-нол, сукральфат тощо) і препаратів, які відновлюють вміст простагландинів у слизовій оболонці (мізопропростол, ребаміпід та ін.). Проте всі зазначені групи лікарських засобів недостатньо задовольняють клініцистів, оскільки спрямовані переважно на лікування власне НПЗЗ-гастропатії та мають власні побічні ефекти. Новим перспективним напрямком підвищення безпечності НПЗЗ на сьогодні є застосування засобів біологічної терапії, джерелами яких виступають мікроорганізми, органи та тканини рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (у тому числі кров і плазма) людського або тваринного походження та біотехнологічні клітинні конструкції. **Висновки.** Використання НПЗЗ значно обмежується притаманними їм побічними ефектами, найпоширенішими є порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Кріоконсервований екстракт плаценти людини є перспективним засобом біологічної терапії ульцерогенних ушкоджень шлунково-кишкового тракту, індукованих НПЗЗ.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні засоби; ульцерогенність; езофагогастроентероколонопатія; кріоконсервований екстракт плаценти

© «Гастроентерологія» / «Гастрозентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Гладких Федір Володимирович, аспірант відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії медичних наук України, вул. Переяславська, 23, м. Харків, 61016, Україна; молодший науковий співробітник групи променевої терапії відділу радіології, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна, тел.: +38 (099) 782-78-72, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

For correspondence: Fedir Hladkykh, postgraduate (Doctor of Philosophy) student in Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Pereyaslavskaya st., 23, Kharkiv, 61015, Ukraine; Junior Research fellow of the Radiation Therapy Group at the Radiology Department, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Pushkinska st., 82, Kharkiv, 61024, Ukraine, tel.: +38 (099) 782-78-72, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

## Вступ

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) щодня застосовують понад 30 млн чоловік, а їх арсенал нараховує понад 80 препаратів та близько 1000 створених на їх основі лікарських форм [1]. Вони широко використовуються у багатьох сферах медицини та є однією з найбільш клінічно значущих груп лікарських засобів. Завдяки вираженим протизапальному, знеболюючому, жарознижувальному та антиагрегантному ефектам НПЗЗ використовують для профілактики та лікування запальних захворювань сполучної тканини (ревматоїдний артрит, артроз, анкілозуючий спондилоартрит, тендовагініт та ін.), больового синдрому (міалгія, артралгія, головний біль, післяопераційний біль, невралгія, дисменорея тощо), профілактики тромбозів (гіперкоагуляційний синдром, тромбоз флебіт та ін.), при лихоманці тощо. Останніми роками також відзначено, що вони можуть бути ефективними для запобігання розвитку колоректального раку, раку підшлункової залози та стравоходу Барретта, що обумовлено їх антипроліферативним та проапоптичним ефектами [2–6]. Однак при використанні НПЗЗ досить часто можуть виникати побічні реакції, найпоширенішими серед яких є ушкодження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [7]. Саме тому на сьогодні група НПЗЗ залишається у фокусі уваги науковців. Так, лише у 2018–2019 рр., згідно з даними бази PubMed, за запитом «nonsteroidal anti-inflammatory drugs» відображується 18 593 роботи, з яких 1295 присвячено ібупрофену, 2836 — парацетамолу, 70 — німесуліді, 54 — диклофенаку натрію [5].

**Мета дослідження:** охарактеризувати сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту нестероїдними протизапальними засобами, оцінити недоліки сучасних препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії кріоконсервованим екстрактом плаценти людини.

## Матеріали та методи

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), Open Ukrainian Citation Index (<https://ouci.dntb.gov.ua/>), DynaMed (<https://www.dynamed.com/home>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), eLibrary (<https://elibrary.ru/>), Academia.edu (<http://independent.academia.edu/>), ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>), «Наукова періодика України» (<http://www.irbis-nbuv.gov.ua/>), опублікованих у 2010–2020 рр., в яких висвітлювались відомості про епідеміологію, патогенез, діагностику і тактику лікування уражень стравоходу та шлунково-кишкового тракту, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, а також біологічні властивості кріоконсервованого екстракту плаценти людини як засобу біологічної терапії. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: нестероїдні протизапальні засоби, улцерогенність НПЗЗ, НПЗЗ-езофагопатія, НПЗЗ-гастропатія, НПЗЗ-ентеропатія, НПЗЗ-колонопатія, лікування та

профілактика НПЗЗ-індукованих ушкоджень ШКТ, біологічна терапія, кріоконсервований екстракт плаценти людини (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ulcerogenic NSAIDs, NSAID esophagitis, NSAID gastropathy, NSAID enteropathy, NSAID colonopathy, treatment and prevention of NSAID-induced gastrointestinal damage, biological therapy, cryopreserved extract of human placenta). На другому етапі вивчались резюме статей і виключались публікації, що не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

## Результати та обговорення

Відомо, що механізм дії НПЗЗ полягає у пригніченні синтезу простагландинів (ПГ) з арахідонової кислоти шляхом блокади ферменту циклооксигенази (ЦОГ) [6].

ЦОГ — ключовий фермент метаболізму арахідонової кислоти. На сьогодні відомо три ізоферменти ЦОГ: ЦОГ-1, ЦОГ-2 і ЦОГ-3, які відіграють різну роль у регуляції синтезу ПГ. ЦОГ-1 — фермент, який знаходиться у клітинах різних органів, регулює продукцію ПГ, який бере участь у забезпеченні нормальної функціональної активності клітин (синтезі тромбоксану  $A_2$  ( $TxA_2$ ) тромбоцитами, простагландинів (ПЦ) ендотеліальними клітинами та клітинами слизової оболонки (СО) шлунка, простагландину  $E_2$ , ПЦ клітинами нирок та ін.) (рис. 1) [7].

На сьогодні є доведеним існування й третьої ізоформи циклооксигенази — ЦОГ-3, яка виявлена у клітинах кори головного мозку та серця. Її інгібування призводить до зменшення вмісту ПГЕ<sub>2</sub>, що лежить в основі центрального механізму жарознижуючої та анальгетичної дії парацетамолу та метамізолу натрію [8].

Більшість НПЗЗ рівною мірою пригнічують як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2. Селективні НПЗЗ інгібують переважно ЦОГ-2. За відношенням інгібуючої активності ЦОГ-1/ЦОГ-2 визначають індекс селективності НПЗЗ. Чим індекс селективності менше, тим більшою мірою НПЗЗ інгібує ЦОГ-2.

Перший селективний інгібітор ЦОГ-2 мелоксикам було створено у середині 80-х років, тобто ще до відкриття цього ізоферменту [9]. Це стало поштовхом до появи наприкінці 90-х років ХХ століття підгрупи справжніх селективних інгібіторів ЦОГ-2 — коксибів (рофекоксиб, целекоксиб, вальдекоксиб та ін.), які, за задумом, не мали б побічних ефектів з боку ШКТ через відсутність впливу на активність «корисної» ЦОГ-1.

Але було проведено онкологічне рандомізоване клінічне дослідження APPROVe, в якому творці рофекоксибу намагалися довести (і, як виявилось, цілком успішно), що їхній препарат здатний попереджати рецидиви аденоми товстої кишки. Робота повинна була тривати три роки, однак вона була перервана, коли організатори відзначили, що серед 2585 учасників відзначалось виражене підвищення частоти інфаркту міокарда. З'ясувалося, що це небезпечне ускладнення в 2 рази частіше виникало у хворих, які застосовували рофекоксиб, ніж серед тих, хто отримував плацебо, —

45 та 25 випадків відповідно. Це призвело до так званої кризи коксибів, внаслідок чого рофекоксиб було вилучено з обігу, а тінь впала на всі селективні ЦОГ-2 інгібітори [9].

Спектр небажаних ефектів з боку ШКТ, пов'язаних із прийомом НПЗЗ, варіює від легкої диспепсії до ерозій і пептичних виразок, а ураження може локалізуватися на будь-якому рівні ШКТ: НПЗЗ-асоційовані ураження стравоходу (езофагопатія), шлунка (гастропатія), тонкої кишки (ентеропатія) або товстої кишки (колонопатія) [10, 11].

Як відомо, підґрунтям патологічних змін ШКТ при ульцерогенезі є порушення функціональної спроможності гастроінтестинального бар'єра, який є унікальним прикладом системи гістогематичних бар'єрів організму, в яких завдяки міжканинним і міжклітинним коопераціям реалізується інтенсивний селективний транспорт та забезпечується потужний захист від дії механічних, хімічних і біологічних факторів [12]. Система захисту СО ШКТ включає три рівні: 1) хімічний — передепітеліальний захист, або слизово-бікарбонатний бар'єр; 2) клітинний — покривний епітелій, який формує анатомічний бар'єр на шляху мікроорганізмів; 3) тканинний субепітеліальний комплекс клітин та матриксу, що забезпечує регуляцію, трофіку, контроль кінетики покривного епітелію, реалізацію реакцій неспецифічного та специфічного імунного захисту організму [12, 13].

Дисбаланс між факторами захисту та факторами агресії є ключовим механізмом ульцерогенезу (рис. 2) [14–17].

За даними літератури [18–20], до основних теорій ульцерогенезу належать: судинна теорія Р.Л. Вірхова (1852), згідно з якою ішемія стінки шлунка вважається фактором виразкоутворення; механічна теорія К. Ашоффа (1912), в основі якої положення про локальне пошкодження СО шлунка; пептична теорія Бернарда (1856) та Квінке (1878), в якій перевага віддається

впливу пепсину і хлористоводневої кислоти (HCl) — «без кислоти немає виразки»; запальна теорія Коньеджі (1925) з обґрунтуванням гастриту як передвиразкового стану; нейрорефлекторна теорія Рослі (1912), в якій причиною виразкоутворення вважаються патологічні вісцero-вісцeralьні рефлексії; нейровегетативна теорія Бергмана (1913), відповідно до якої виразку шлунка вважають наслідком порушення функції вегетативної нервової системи; нейротрофічна теорія А.Д. Сперанського (1935); кортиковісцeralьна теорія К.М. Бикова, І.Т. Курцина (1948); теорія стресу Г. Сельє (1953), теорія слизового бар'єра Холландера (1954), згідно з якою причиною утворення виразки вважали порушення вироблення слизу та його компонентів. На додаток отримали визнання теорія зворотної дифузії водневих іонів (Девенпорт, 1964–1968), відповідно до якої високий градієнт іонів водню (H<sup>+</sup>) на межі зі СО має на неї пошкоджуючу дію; теорія дуоденогастрального рефлюксу (Plessis D.J., 1965), що обґрунтовує детергентну дію жовчі; теорія венозного стазу (Норкунас П.І., 1980). Останніми роками сформовано погляд на роль *Helicobacter pylori* в патогенезі виразкової хвороби. Проте всі зазначені теорії здебільшого орієнтовані на механізми ульцерогенезу у верхніх відділах ШКТ. Щодо механізмів ульцерогенезу в тонкій кишці, то питання набуло актуальності лише в останнє десятиліття та підлягає всебічному вивченню в наші дні.

У світлі провідного механізму дії нестероїдних антифогістиків заслуговує на особливу увагу запальний механізм ульцерогенної дії НПЗЗ, пов'язаний із «шунтуванням» метаболізму арахідонової кислоти на 5-ліпоксигеназний шлях. Внаслідок цього збільшується синтез лейкотрієнів (ЛТ) В4 та пептидолейкотрієнів — LTC4, LTD4, LTE4, що провокують інфільтрацію СО запальними клітинами. Підтвердженням є літературні дані про ефективність зілеутону (інгібітор 5-ліпоксигенази) та монтелукасту натрію (антагоніст сульфідопептидних лейкотрієнових рецепторів)

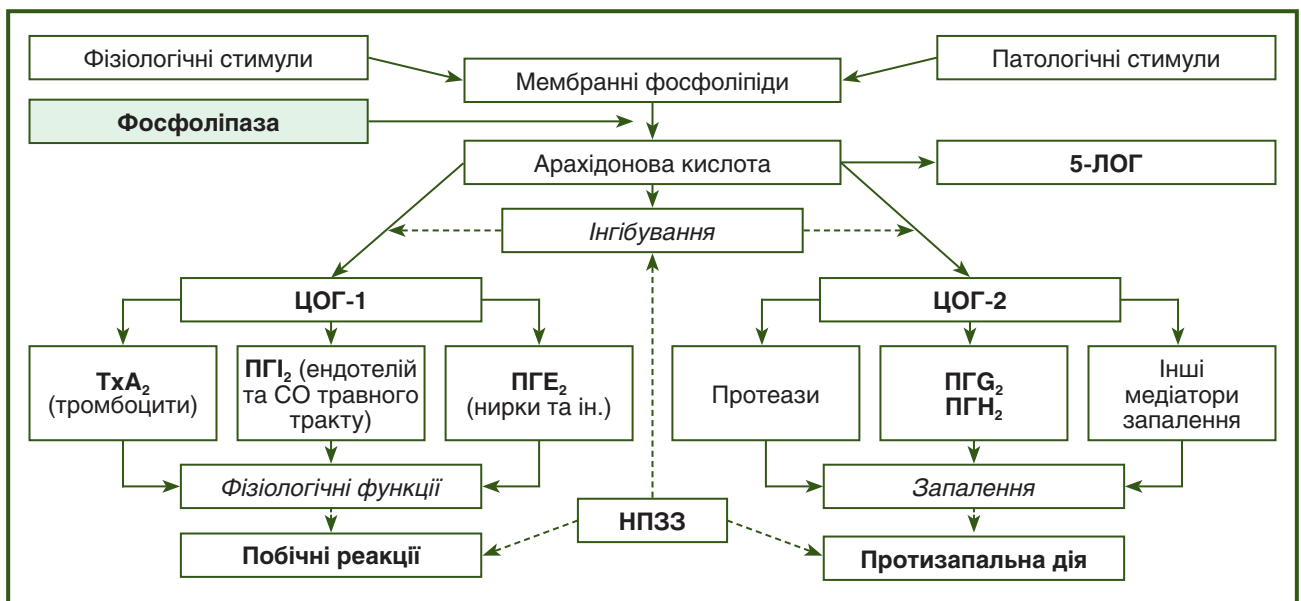


Рисунок 1 — Вплив НПЗЗ на ЦОГ-залежні процеси на прикладі протизапальної активності [6, 7]

з метою протекторної дії на СО шляхом зниження грануляційної інфільтрації СО та послаблення агресії шлункового соку шляхом пригнічення продукції пепсиногену [11, 21].

Другим механізмом виникнення ульцерогенної дії НПЗЗ є активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), внаслідок якого в тканинах накопичуються вільні радикали, у знешкодженні яких важливу роль відіграє система глутатіону. Припускається, що НПЗЗ, порушуючи цикл відновлення глутатіону, призводять до ушкодження системи антиоксидантного захисту клітин СО [21–23].

Третім патогенетичним механізмом ушкодження СО є здатність НПЗЗ пригнічувати синтез оксиду азоту (NO), який фізіологічно підтримує регіонарний кровотік, інгібує адгезію й активацію нейтрофілів, «ловить» вільні радикали. Внаслідок активації індукбельної NO-синтази (iNOS) із NO за наявності супероксидрадикалу утворюється пероксинітрат, який має місцево-ушкоджуючу активність на СО [24]. Окрім цього, через вплив на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію відзначається дисфункція гастроуденального комплексу (рис. 2).

Серед людей, які постійно приймають НПЗЗ, 25,0 % страждають від виразкових уражень гастроуденальної зони, при цьому кровотеча або перфорація виникають у 2–4 % пацієнтів [10, 18]. Відданість традиціям доходять до того, що в свідомості більшості колег поняття «НПЗЗ-індуковане пошкодження травного тракту» і «НПЗЗ-гастропатія» є абсолютно синонімічними [25–26]. Крім того, існує проблема недооцінки НПЗЗ-індукованих пошкоджень стравоходу та необхідність зміни стереотипів у сприйнятті цієї проблеми з огляду на глобальну тенденцію постаріння населення внаслідок збільшення тривалості та покращення якості життя, розвитку вікозалежної патології та застосування медичних реконструктивних технологій (кардіохірургічних, ортопедичних, стоматологічних тощо), що

вимагають тривалого приймання нестероїдних антифлогістиків [27, 28].

Водночас токсичний вплив НПЗЗ на кишечник (НПЗЗ-індукована ентеропатія та колонопатія), незважаючи на відносно нечасте, до останнього часу, висвітлення в літературі, зустрічається значно частіше, ніж прийнято вважати. Так, аж ніяк не рідкісні ситуації, коли саме кишкові виразкові ушкодження, індуковані прийомом НПЗЗ, є причиною розвитку загрозливих життю станів: кровотечі, перфорації та/або гострої кишкової непрохідності.

За даними I. Vjarnason та співавт. [25, 26], загальна кількість побічних ефектів при призначенні НПЗЗ (геморагії, перфорації, непрохідність) у дистальних відділах кишечника може навіть перевищувати таку в гастроуденальній зоні. M.J. Langman та співавт. [25] повідомляють, що основна причина інтестинальних перфорацій і кровотеч пов'язана саме з прийомом НПЗЗ. A.J. Morris та співавт. [25] при вивченні історій хвороби 46 пацієнтів із ревматоїдним артритом, які приймали НПЗЗ, відзначають, що в 41,0 % випадків мала місце залізодефіцитна анемія з характерною картиною гіперемії та виразок. W.F. Kessler та співавт. [25] проведено ретроспективне дослідження поширеності хірургічних ускладнень з боку тонкої кишки, викликаних прийомом НПЗЗ, яким встановлено, що НПЗЗ-індуковані виразки вдвічі частіше локалізувалися в клубовій, ніж у порожній кишці, причому в 50,0 % випадків виявлено тотальне ураження тонкої кишки. Ускладнення, пов'язані з нестероїдними виразками, в 50,0 % проявлялися кровотечею, у 33,0 % — перфорацією та у 17,0 % випадків — кишковою обструкцією. M.C. Allison та співавт. [25] на підставі аналізу багатотисячного автопсійного матеріалу повідомляють про виявлення виразок СО ШКТ у 8,4 % осіб, які приймали НПЗЗ. При цьому було відзначено, що прийом НПЗЗ понад 6 місяців підвищував ризик виникнення тонкокишкових виразок до 14,0 %.

Ульцерогенна дія НПЗЗ		
Топічні ефекти	Системні ефекти	
	ПГ-залежні	ПГ-незалежні
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ <b>акцепція йонів епітеліальними клітинами шлунка</b></li> <li>↓ мітохондріального окисного фосфорилування</li> <li>↓ транспорту електронів</li> <li>↑ вмісту активних форм кисню</li> <li>↑ апоптозу, некрозу</li> <li>• <b>взаємодія з позаклітинними та мембранними фосфоліпідами</b></li> <li>↓ гідрофобності мембран та формування пор</li> <li>↑ проникності мембран → ↑ чутливості до пошкодження</li> <li>• <b>зв'язування епідермального фактора росту зі своїм рецептором</b></li> <li>↓ відновлення СО</li> </ul>	<p><b>Інгібування ЦОГ-1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↓ кровотоку в СО</li> <li>↓ продукції слизу, фосфоліпідів, бікарбонатів</li> <li>↑ кислотності</li> <li>↑ проникності</li> <li>- стимуляція запальних процесів у СО → ↑ чутливості до пошкодження</li> </ul> <p><b>Інгібування ЦОГ-2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ <b>вивільнення факторів росту (EGF, TNF-α, HGF, VEGF, PDGF, IGF-1)</b></li> <li>↓ проліферації епітеліальних клітин</li> <li>↓ ангиогенезу</li> <li>• ↑ <b>лейкоцитарної адгезії</b></li> <li>- стимуляція запальних процесів у СО → ↑ чутливості до пошкодження</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ <b>синтез лейкотрієнів (ЛТВ4)</b></li> <li>↑ лейкоцитарної адгезії</li> <li>- стимуляція запальних процесів у СО → ↑ чутливості до пошкодження</li> <li>• <b>активація iNOS</b></li> <li>• <b>інактивація конституційної NO-синтази (cNOS)</b></li> <li>• ↓ <b>синтезу H<sub>2</sub>S</b></li> </ul> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ <b>кровотоку в СО</b></li> <li>• ↑ <b>лейкоцитарної адгезії</b></li> <li>↓ ангиогенезу</li> <li>- стимуляція запальних процесів у СО → ↑ чутливості до пошкодження</li> </ul>

Рисунок 2 — Топічні та системні механізми ульцерогенної дії НПЗЗ [14–17]

Частоту ураження тонкої кишки при використанні низьких доз аспірину (НДА) дозволяє простежити дослідження A. Shiotani та співавт. [29], в якому порівнювали профілактичну дію «ентеропротектора» тепрону (геранілгеранілацетон) та плацебо у 20 здорових добровольців. Учасники дослідження отримували НДА (100 мг/добу) протягом 7 днів. В результаті ерозії або виразки тонкої кишки були виявлені у 60,0 % обстежуваних, причому значимого позитивного ефекту тепрону не виявлено. Інше дослідження показало, що макроскопічні пошкодження тонкої кишки виникали у 80,0 % пацієнтів, які протягом двох тижнів отримували НДА [30]. Встановлено, що пошкодження, викликані прийомом НПЗЗ, також мали місце в дистальних відділах тонкої і товстої кишок, частіше за все — в ілеоцекальній ділянці [18].

Найважливішою причиною недооцінки клінічної значущості НПЗЗ-ентеропатії є труднощі у встановленні діагнозу. НПЗЗ-індукована ентеропатія зазвичай має безсимптомний перебіг, а верифікація діагнозу можлива з використанням тестів, які не є широкодоступними [31]. Незважаючи на край рідкісне виникнення профузних кишкових кровотеч, основна проблема полягає в неможливості точної практичної верифікації рівня ураження та проведенні адекватної локальної (як, утім, і системної) гемостатичної терапії [25].

Серед неінвазивних методів діагностики НПЗЗ-індукованої ентеропатії запропонована оцінка запальних явищ у кишечнику на основі аналізу фекального кальпротектину, який є нейтрофільним цитозольним білком, що не руйнується в процесі травлення. Використання цього тесту дозволяє з високим ступенем вірогідності виявляти запальні захворювання кишечника будь-якого генезу. Чутливість методу становить 75,0 %, специфічність — 84,0 % [31]. Візуалізацію слизової оболонки тонкої кишки забезпечує капсульна ендоскопія. За даними L. Maiden та співавт. [31, 32], через два тижні терапії НПЗЗ та омепразолом як гастропротектором ендоскопічні зміни тонкої кишки виявлені у 68,0 % пацієнтів, а в 75,0 % випадків у хворих були високі концентрації фекального кальпротектину. Ерозивні зміни слизової оболонки тонкої кишки виявляються у 80,0 % пацієнтів, які приймають НДА протягом понад два тижні. Подвійна балонна ентроскопія забезпечує більш повну візуалізацію змін тонкої кишки, але не використовується як перша лінія діагностики через інвазивність методики [31].

Механізми, що лежать в основі токсичної дії НПЗЗ на кишечник, відрізняються комплексністю та є результатом як системної, так і місцевої їх дії, а патогенез НПЗЗ-індукованої ентеропатії істотно відрізняється від патогенезу НПЗЗ-гастропатій [18, 33–35]. Крім того, його значно важче вивчати в контрольованих дослідженнях, оскільки кишкові пошкодження маніфестують протягом значно довшого періоду часу, ніж у шлунку. Як і в шлунку, інгібування активності ЦОГ-1 призводить до швидкого компенсаторного збільшення експресії ЦОГ-2, а пригнічення активності обох ферментів спричинює загострення тканинного

ушкодження. Проте на відміну від шлунка інгібування ЦОГ у механізмах виникнення НПЗЗ-ентеропатії не відіграє провідної ролі [18, 33, 36]. Зокрема, якщо синтез інтестинальних ПГ істотно пригнічений, то це не означає, що обов'язково виникнуть виразки та кровотечі. Навіть якщо останні розвиваються, вони за часом часто не збігаються з інгібуванням синтезу інтестинальних ПГ.

Специфічність патогенезу НПЗЗ-індукованого ураження тонкого кишечника полягає в особливостях фармакокінетики антифлогістиків нестероїдної природи — їх здатність повторно всмоктуватися в клубовій кишці та в подальшому реверсуватися до дванадцятипалої кишки шляхом ентерогепатичної рециркуляції. НПЗЗ, які не піддаються ентерогепатичній рециркуляції, значного пошкодження кишечника в експериментах на тваринах не викликали, що було підтверджено при перев'язці жовчної протоки [18, 36, 37].

За даними літературних джерел [18, 38], НПЗЗ здатні безпосередньо викликати пошкодження інтестинальних епітеліальних клітин, причому ці ефекти посилюються, коли НПЗЗ впливають на слизову спільно з жовчю [18, 33, 39]. Основним механізмом НПЗЗ-індукованого епітеліального пошкодження вважається роз'єднання окисного фосфорилування, що призводить до розриву ліпідного бішару епітеліальних клітин. У той час як адгезія лейкоцитів на судинному ендотелії є критичним моментом у патогенезі НПЗЗ-гастропатій, вона не спостерігається в кишечнику, хоча нейтрофільна інфільтрація і вносить свій негативний вклад у пошкодження тканини, коли процес ульцерогенезу вже індуковано. Є також доказ негативного значення фактора некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ) у розвитку НПЗЗ-ентеропатії, хоча його ефект не залежить від індукції лейкоцитарної адгезії на судинному ендотелії.

Привертають увагу дані літератури [18, 36, 38, 39] про те, що застосування НПЗЗ може супроводжуватись змінами кількісного й якісного складу кишкових бактерій. Це також може мати велике значення в розвитку НПЗЗ-ентеропатії. За фізіологічних умов гідролітичні ферменти мікроорганізмів кишкової флори здатні розщеплювати клітковину, білки, жири, крохмаль, декон'югувати жовчні кислоти, здійснювати синтез вітамінів групи В, С, амінокислот, холестерину, сечової й органічних кислот. Крім того, нормальна мікрофлора підтримує та посилює бар'єрну функцію ентероцитів кишечника шляхом збільшення продукції слизу, ущільнення міжклітинних з'єднань, регенерації епітелію. Функціонально спроможна фізіологічна мікрофлора кишечника має імуномодуючу дію — здатна модулювати імунну відповідь [40]. Асоційовані з імунною системою М-, В- та Т-клітини, взаємодіючи з нормальною мікрофлорою кишечника, продукують IgA і тим самим нейтралізують патогени та виробляють цитокіни. Внаслідок цього відбувається стимуляція імунітету або пригнічення запальної відповіді [40–43].

Привертають увагу відомості, що застосування НПЗЗ супроводжується збільшенням вмісту грамнегативних бактерій у тонкій кишці, а лікування антибіотиками широкого спектра дії зменшує вираже-

ність НПЗЗ-ентеропатії [18, 33]. Крім того, відомо, що у стерильних щурів і мишей НПЗЗ-ентеропатії не виникають [18, 39]. Разом з тим встановлено, що коли кишечник стерильних мишей колонізує *E. coli* або *Eubacterium limosum*, вони стають чутливими до НПЗЗ-пошкодження. Водночас, коли кишечник стерильних мишей заселявся пробіотичними бактеріями *Bifidobacter adolescentis* або *Lactobacillus acidophilus*, негативних ефектів не відзначалось [18, 33, 39, 43]. Роль грамнегативних бактерій у розвитку НПЗЗ-ентеропатії підтверджується також більш пізніми дослідженнями на генетично модифікованих мишах із недостатністю рецепторів для бактеріального ендотоксину (Toll-like receptors-4, TLR-4), у яких застосування НПЗЗ не супроводжувалось тонкокишковим ульцерогенезом [18, 33, 38]. Важливим є те, що зміни кишкової мікробіоти спостерігаються тільки при застосуванні НПЗЗ, здатних до ентерогепатичної циркуляції. Певно, важливим фактором, який сприяє пошкодженню слизової кишечника, є здатність деяких бактерій декон'югувати жовчні кислоти.

Сьогодні немає доказів того, що в патогенезі НПЗЗ-індукованого ушкодження відділів тонкого кишечника (на відміну від шлунка), розташованих нижче зв'язки Трейтца (lig. suspensorium duodeni), важливу роль відіграє соляна кислота (HCl) шлункового соку [18]. Проте, слід зазначити, що пригнічення шлункової секреції може призводити до розвитку надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, здатного підсилювати тяжкість НПЗЗ-ентеропатії [33, 38, 70].

Сучасні підходи до послаблення ульцерогенної дії НПЗЗ спрямовані переважно на нівелювання пошкоджуючої дії на слизову оболонку шлунка та проксимальних відділів ДПК, проте вони не спроможні знижувати частоту ураження СО тонкої та товстої кишок. До того ж недавні дослідження на гризунах показали, що застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) здатне погіршувати перебіг НПЗЗ-ентеропатії [18, 33].

Оскільки в патогенезі НПЗЗ-ентеропатії важливе значення мають грамнегативні бактерії, тривають дослідження щодо ефективності різних антибактеріальних засобів [18, 33]. Передбачається, що потенційно ефективним препаратом для запобігання НПЗЗ-індукованим пошкодженням кишечника, що зменшує кишкову проникність і запалення, може бути метронідазол [18, 33]. Перспективним напрямком у попередженні та лікуванні НПЗЗ-ентеропатії є застосування пробіотиків, які продемонстрували свою ефективність за індометацин- і аспіриніндукованої ентеропатії *in vitro* та на тваринних моделях [44]. В одному з досліджень показано, що застосування *Lactobacillus casei* супроводжувалося зменшенням тонкокишкових ушкоджень (за даними відеокапсульної ендоскопії) у хворих, які отримували НДА [18, 33, 44]. Однак прогностична роль пробіотиків за умов НПЗЗ-ентеропатії не має достатньої доказової бази.

Лікування НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії класично спрямоване на кислотосупресивну терапію (ІПП,  $H_2$ -гістаміноблокатори та ін.),

застосування гастроцитопротекторів (де-нол, сукральфат та ін.) та препаратів, які відновлюють вміст простагландинів у СО (мізопростол, ребаміпід та ін.) (табл. 1) [45–47]. Проте всі зазначені групи лікарських засобів недостатньо задовольняють клініцистів, оскільки спрямовані переважно на лікування власне НПЗЗ-гастропатії та мають власні побічні ефекти (табл. 1).

Зважаючи на численні побічні ефекти вищезазначених груп лікарських засобів (кислотосупресивні препарати, гастропротектори, препарати простагландинів), актуальним є напрямок створення безпечних НПЗЗ шляхом модифікації наявних молекул. З цією метою активно досліджується можливість модифікації НПЗЗ газоподібними молекулами, наночастинками металів та селективними модуляторами ванілоїдної групи та ін.

### Модифікація НПЗЗ газоподібними молекулами

Широкий діапазон фізіологічних ефектів газоподібних медіаторів, зокрема оксиду азоту (NO), монооксиду вуглецю (CO) та гідрогену сульфідів ( $H_2S$ ), виявлений останніми роками, став поштовхом до серйозних досліджень можливості використання цих речовин для захисту СО ШКТ при прийомі НПЗЗ [24, 43]. Важливою мішенню газотрансмітерів є покритий епітелій шлунка і кишечника, в якому під впливом  $H_2S$  та NO встановлена активація продукції слизу та бікарбонатів [24, 60, 61]. Показано стимулюючу дію газів-медіаторів на проліферацію недиференційованих клітин, що забезпечує репарацію виразкових дефектів [12, 61]. Слід зазначити, що газоподібні медіатори беруть участь у регуляції процесів апоптозу та проліферації клітин СО ШКТ [61].

Виражений захисний ефект СО-вивільнюючих молекул був продемонстрований на моделях запалення ШКТ. Проте на сьогодні не створено жодного НПЗЗ, що є донатором СО. Лише I. Zanellato та співавт. [62] описали похідне аспірину з антипроліферативною та протизапальною дією [24].

Оксид азоту є потужним вазодилататором, інгібує активацію лейкоцитів, сприяє підтримці цілісності судинного ендотелію, а також стимулює секрецію слизу та бікарбонатів у ШКТ [63]. Всі ці ефекти сприяють підвищенню захисту СО ШКТ і, отже, забезпечують зниження тяжкості ушкодження слизової при дії НПЗЗ. Крім того, ендогенний NO відіграє важливу роль у загоєнні виразок [12, 61]. Ці факти лягли в основу розробки NO-вивільнюючих НПЗЗ (cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors, CINODs): NO-аспірин, NO-дикрофенак, NO-напроксен, NO-флурбіпрофен, NO-кетопрофен, NO-суліндак, NO-ібупрофен, NO-індометацин та ін. [24].

Гідроген сульфід, так само як і NO, є потенційним інгібітором лейкоцитарної адгезії до судинного ендотелію, що може мати практичне значення у попередженні або зменшенні гастродуоденального пошкодження при прийомі НПЗЗ [58].  $H_2S$  має широкий спектр фізіологічної дії — нейромодулюючий, судинорозширюючий і протизапальний ефекти [24, 64–66]. Відкриття

Таблиця 1 — Найуживаніші лікарські засоби, що застосовуються для профілактики та лікування НПЗЗ-індукованої гастроентеропатії, та їх недоліки

Група засобів	Основні представники та режим застосування	Побічні (небажані) ефекти
	<p><b>Системні антациди:</b>  <math>\text{NaHCO}_3</math> по 0,5–1,0 г <i>per os</i>;  <math>\text{CaCO}_3</math> по 0,5–1,0 г <i>per os</i>;  <math>\text{MgO}</math> або <math>4\text{MgCO}_3 \cdot \text{x Mg(OH)}_2</math> по 0,5–1 г <i>per os</i>;                      суміш Бурже (<math>4\text{MgCO}_3 \cdot \text{x Mg(OH)}_2 \cdot \text{y 4–5H}_2\text{O}</math>);                      Ренні (<math>680 \text{ мг CaCO}_3 + 80 \text{ мг MgCO}_3</math>) по 1–2 табл. 4 р/добу та ін.</p> <p><b>Несистемні антациди:</b> алюмінієві солі фосфорної кислоти і алюмінієво-магнієві антациди — алмагель, алюмаг, гастрал, маалокс, фосфалюгель та ін. Крім того, до адсорбуючих антацидів можна віднести вісмуту нітрат основний (суміш <math>\text{BiNO}_3(\text{OH})</math>, <math>\text{BiONO}</math> і <math>\text{BiOOH}</math>) і комбіновані препарати на його основі (вікалін, вікаін) та ін.</p>	<p>Розвиток метаболічного алкалозу, синдром рикошету (вторинної гіперсекреції), підвищене газоутворення (<math>\text{NaHCO}_3</math>), гіперкальціємія, запори (<math>\text{CaCO}_3</math>), прониоси (<math>\text{MgO}</math>), гіпермагніємія та ін. [41, 48]</p> <p>При тривалому використанні здатні викликати пригнічення моторики кишечника, порушення мінерального кісткового обміну (Ньюкастлівська кісткова хвороба, остеопороз, остеомалія), гіпфосфатемію, розвиток нефро- й енцефалопатії та ін. [71]</p>
Кислотогупресивні	<p><b>Альгірати</b> (нейтральні полісахаридні полімери бурих водоростей (<i>Laminaria hyperborea</i>, <i>Mastocystis rugifera</i> і <i>Ascophyllum nodosum</i> та ін.) — гавіскон, гевіскон, ламіналь та ін.) та ін.</p> <p><b>*М-холіноблокатори</b>  <b>Неселективні:</b>                      атропін 0,1% — 0,5–1 мл підшкірно за 30 хв до їжі; метацин 0,002 <i>per os</i> 3 р/д; платифілін 0,003 <i>per os</i> 3 р/д  <b>Селективні:</b>                      гастроцепін (пірензепін) 0,025–0,05 <i>per os</i> 2 р/д та ін.</p> <p><b>*Антагоністи гастринових рецепторів</b>                      проглумід 0,2 <i>per os</i> 4 р/д та ін.</p> <p><b>H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори</b>                      циметидин 0,2; фамотидин 0,02; ранітидин 0,15; нізатидин 0,015; роксацидин 0,075 <i>per os</i> 2 р/д та ін.</p>	<p>Профілактична та/або лікувальна ефективність значно поступається за ефективністю підходу, спрямованому на зменшення кислотопродукції [3, 22]</p> <p>Сухість у роті, зниження гостроти зору, підвищення внутрішньочерепного тиску, тахікардія, затримка сечовипускання, атонічний запор, галюцинації, запаморочення та ін.) і незначний вплив на продукцію HCl (блокується тільки один з трьох шляхів стимуляції). На сьогодні втратили своє клінічне значення [48, 49]</p> <p>Постають за ефективністю ІПП, оскільки залишають можливість ацетилхолінового шляху стимуляції секреції HCl [48–50]</p>
	<p><b>Інгібітори протонної помпи</b>                      омепразол; лансопризол; езомепразол; рабепразол та ін.</p>	<p>Виснаження захисного кислотно-пептичного бар'єра супроводжується синдромом надлишкового бактеріального росту, що підвищує ризик розвитку кишкових інфекцій, включаючи псевдомембранозний коліт (<i>Clostridium difficile</i>), що призводить до розвитку мальабсорбції певних речовин з подальшим їх дефіцитом (вітамін B<sub>12</sub>, Fe<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>), прогресування остеопорозу, гіпергастринемії та ін. Дисбактеріоз, у свою чергу, сприяє розвитку запального процесу в СО шлунка і товстий кишці, що викликає порушення балансу між про- і протизапальними цитокінами, розвиток нитрозооксидативного стресу і деградацію колагенових і неколагенових білків слизу з подальшим руйнуванням слизового бар'єра [49, 50, 53–56]</p>
Проста-ландини	<p><b>Синтетичні аналоги простагландину</b>                      мізопростол 0,002 <i>per os</i> 2–4 р/д (аналог ПГЕ1);                      ріопростил (аналог ПГЕ1); енпростил (аналог ПГЕ1);                      арабпростил (аналог ПГЕ1); тимопростил (аналог ПГЕ2) та ін.</p> <p><b>Стимулятори синтезу простагландинів</b>                      ребаміпід 0,1 <i>per os</i> 3 р/д та ін.</p>	<p>Діарея, метеоризм, абдомінальні судороги, головний біль, нудота, блювання, метеоризм, диспепсія, анорексія та ін. [39, 57–59]</p>
Гастропротектори	<p>Сукральфат; карбеноксолон натрію; препарати вісмуту; вісмуту субгалат, вісмуту субнітрат, вісмуту трикалію дидцитрат (де-нол); аттапульгіт (магнію алюмосилікат гідрат колоїдний) та ін.</p>	<p>При тривалому використанні препаратів вісмуту відзначається потемніння калу, забарвлення порожнини рота, у тяжких випадках — вісмутова енцефалопатія та побічні ефекти, зумовлені його мінералокортикоїдною активністю (гіпокаліємія, гіпернатріємія, артеріальна гіпертензія) [42, 51]</p>

Примітка. \* — Наведено винятково в історичному аспекті. На сьогодні вийшли з широкого використання.

вказаних властивостей гідрогену сульфиду лягло в основу розробки нових протизапальних засобів, що вивільняють  $H_2S$ . Дотепер отримано вагомі докази того, що  $H_2S$ -рилізінг фрагмент, інтегрований до молекул НПЗЗ, значно зменшує пошкоджуючу дію останніх на ШКТ, не знижуючи при цьому протизапального ефекту [67]. Для деяких препаратів встановлено навіть підвищення протизапальної активності гібридів НПЗЗ +  $H_2S$ -рилізінг фрагмент. Прикладом такого нового препарату є АТВ-346, що являє собою  $H_2S$ -вивільнююче похідне напроксену [24, 65].

### Модифікація НПЗЗ наночастинками металів

Результати експериментальних досліджень М. Jagosz та співавт. показали, що комплексоутворення ібупрофену та напроксену з наночастинками Zn, окрім потенціювання протизапальних властивостей зазначених препаратів, призводило до вірогідного зниження улцерогенної дії на СО експериментальних тварин [14]. Ці дані узгоджувалися з раніше опублікованими даними С.Т. Dillon та співавт. про поліпшення гастроінтестинального профілю безпеки індометацину при його кон'югації із Zn [68].

### Модуляція «ефекторної функції» аферентних терміналів n. vagus

Нещодавно з'явився на ринку модифікований НПЗЗ амтолметин гуацил (найзилат), особливістю якого є його взаємодія з рецепторами, здатними зв'язуватися з гомованіл-заміщеними лігандами (ванілоїдами) та селективно модулювати локальну «ефекторну функцію» первинних аферентів. Ці рецептори отримали назву ванілоїдних (капсаїцинових) рецепторів (vanilloid receptor), належать до суперсімейства TRP (transient receptor potential) катіонних каналів і утворюють в сукупності одне з шести суперсімейств — TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1). Взаємодія амтолметилу гуацилу з TRPV1 СО (до потрапляння в системний кровотік) супроводжується індукцією каскаду біохімічних перетворень, які активують NO-синтази, знижують стимульовану продукцію HCl, пригнічують перекисне окислення ліпідів та ін. [69, 70].

За даними літературних джерел [71], TRPV1 локалізуються на чутливих нейронах системи блукаючого (n. vagus) та трійчастого нерва (n. trigeminus), у симпатичних нервових сплетеннях кишечника, сечового міхура, в деяких структурах центральної нервової системи (смугасте тіло (corpus striatum), гіпокамп, ядра мозочка), а також епітеліоцитах кишечника, сечового міхура та ін. [71]. Як відомо, нервові сплетення шлунка майже на 90–100 % представлені синаптичними закінченнями прегангліонарних волокон n. vagus [71]. Концепція «ефекторної функції» аферентних закінчень та відомості про наявність у певної частини чутливих терміналей n. vagus везикул, що містять нейропептиди, такі як субстанція Р (SP), кальцитонін-ген споріднений пептид (CGRP) та ін., дозволяє розглядати модуляцію активності аферентних закінчень як перспективний підхід до гастроентеропротективної терапії [71–73].

### Комбіновані НПЗЗ з гастро- та/або ентеропротективними препаратами

Іншим напрямком покращення профілю безпечності НПЗЗ є створення комбінованих препаратів із гастро- та/або ентеропротективними засобами або з препаратами, які мають політропні фармакологічні властивості (тіотриазолін, кверцетин, вінборон та ін.). Так, співробітниками державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (м. Харків, Україна) у 70-х роках ХХ століття було створено, а фармацевтичною компанією «Здоров'я» (м. Харків, Україна) впроваджено комбінований препарат ацетилсаліцилової кислоти та кверцетину — кверсалін. Через 30 років науковцями Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України (м. Харків, Україна) запропоновано створення комбінованого лікарського засобу з кверцетином — диклорору, який вміщував інший НПЗЗ — диклофенак натрію. Науковцями Дніпропетровської медичної академії МОЗ України та Запорізького державного медичного університету МОЗ України розроблено комбінований засіб — індо-трил (індометацин + тіотриазолін). Крім вітчизняних, у світову практику впроваджені комбіновані препарати «НПЗЗ + гастро- та/або ентеропротектор» — артотек (диклофенак натрію + мізопростол), аспіфат (ацетилсаліцилова кислота + сукральфат), дуксис (ібупрофен + фамотидин), вімово (напроксен + езомепразол), аксорид (кетопрофен + езомепразол), тіоаспекард (ацетилсаліцилова кислота + тіотриазолін) та ін. [7, 74–76].

Крім зазначених підходів до покращення профілю безпечності НПЗЗ та зниження їх пошкоджуючого впливу на ШКТ, розробляються й інші — застосування репаративів (даларгін, солкосерил та ін.), антиоксидантів (мексидол, гіпоксен), актопротекторів (метапрот та ін.), біофлавоноїдів (рутин, кверцетин та ін.), похідних амінокислот тощо [77, 78].

### Антиульцерогенна дія засобів біологічної терапії

Новим перспективним напрямком підвищення безпечності НПЗЗ на сьогодні є застосування засобів біологічної терапії, джерелами яких виступають мікроорганізми, органи і тканини рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (зокрема, кров та плазма) людського або тваринного походження та біотехнологічні клітинні конструкції.

За даними літератури, доведеною є ефективність застосування низки біологічних препаратів у лікуванні виразкової патології в експерименті. Так, групою дослідників з Японії у 2019 році експериментально доведена лікувальна дія мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із жирової тканини, при НПЗЗ-індукованій гастропатії у свиней [79]. Слід зазначити, що авторами показана порівнянна ефективність субмукозного введення як мезенхімальних стовбурових клітин, так і екстрактів зазначених клітин при експериментальній індометациновій гастропатії [79].



На моделі виразки шлунка (субплантарне введення водно-сольової суміші розчину алогенного гомогенату СО та ад'юванту Фрейнда) М.Б. Аскарів та співавт. показали ефективність автологічних мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із кісткового мозку [80]. Науковці тієї самої групи продемонстрували ефективність використання біорегуляторних пептидів з тканини селезінки (спленопід) на аналогічній моделі виразки у щурів [81]. Дослідники встановили, що спленопід сприяє прискоренню зміни фаз процесу регенерації та переходу до проліферативно-репаративних процесів у ділянці виразкового дефекту [81].

С.Е. Лоренц та співавт. у 2018 р. показали, що введення пептидного комплексу з тканин свинячих нирок супроводжується послабленням вираженості запального процесу в ділянці індометацин-індукованого виразкового ураження, про що свідчило зниження концентрації ЦОГ-2 у СО шлунка, а також ослабленням оксидативного пошкодження клітин шлунка і посиленням їх ферментного антиоксидантного захисту [82].

А.К. Гулевський та співавт. встановили, що внутрішньом'язове введення низькомолекулярної фракції кордової крові (до 5 кДа) великої рогатої худоби щурам з експериментальною виразкою, індукованою ацетилсаліциловою кислотою, сприяє нормалізації вмісту в крові реактантів з 2-тіобарбітуровою кислотою та активності лужної фосфатази, що свідчить про зниження запальної реакції у слизовій оболонці шлунка. Також встановлено, що введення фракції прискорює процеси регенерації слизової оболонки шлунка до повного загоєння виразкового ураження [83].

Як засіб корекції ульцерогенної дії НПЗЗ нашу увагу привернув **кріоконсервований екстракт плаценти людини**.

Плацентарна терапія застосовується в комплексній терапії захворювань та регенерації тканин з початку ХХ століття [84]. У 1933 р. професор В.П. Філатов запропонував використовувати препарати плаценти як допоміжну терапію при пересадці тканин, що дозволило йому у 1943 р. здійснити часткову наскрізну трансплантацію рогівки [84]. Перші повідомлення про противиразкову активність екстракту плаценти датуються 1969 роком. К. Takagi та співавт. встановили, що введення екстракту плаценти на моделі виразки шлунка у щурів, індукованої субсерозним введенням оцтової кислоти, призвело до статистично вірогідного ( $p < 0,05$ ) загоєння дефектів СО вже на 15-й день експерименту [85].

Уперше кріоконсервований препарат плацентарної тканини людини отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, які розробили та впровадили у практику унікальну методику його тривалого зберігання у низькотемпературному середовищі. Це забезпечило першість України серед європейських країн щодо досвіду кріоконсервування біологічних тканин [86, 90].

Плацента є природним депо та продуцентом практично всього спектра біологічно активних речовин, що забезпечують ріст та розвиток плода під час внутрішньоутробного розвитку. Вона забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонівиділен-

ня та гормонорегуляцію, регуляцію кров'яного тиску, згортання крові, антитоксичну функцію та виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисно-го окислення ліпідів та ін. [82, 86, 88–91, 93].

Добре відомо, що у плаценті дуже висока активність низки ферментів: дихальні ферменти (моноаміноксидаза, система цитохромоксидаз), каталаза, НАД- і НАДФ-діафоридази, сукцинатдегідрогеназа, система гістамін-гістаміназа, ацетилхолін-ацетилхолінестераза, фактори згортання крові та фібринолізу й ін. У плаценті також відбувається синтез білків, що належать до класу інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-1, -6, -8, -2, однією з функцій яких є індукція гуморальних факторів неспецифічної резистентності, а секретований клітинами трансформуючий фактор росту стимулює репарацію через активацію мезенхімальних клітин і процесів неоваскуляризації [86, 87]. Крім того, до складу препаратів плаценти входять фактори росту: гепатоцитів (HGF), інсуліноподібний (IGF), фібробластів (FGF), епідермальний (EGF), нервів (NGF), колонієстимулюючий (CSF) та ін. [86].

Важливо й те, що плацента є джерелом системних білкових і стероїдних гормонів, цитомединів, імунних факторів та ін. [86, 87]. У тканинах плаценти синтезуються пептиди, що є структурними аналогами ендорфінів та енкефалінів, які регулюють імунну відповідь клітинного та гуморального типу.

Багаторічні дослідження показали, що екстракт плаценти впливає на органи-мішені, стимулюючи їх функціонування, та підвищує неспецифічну резистентність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища, стресових чинників, стимулює репаративні властивості клітин при пошкодженнях і захворюваннях різного генезу [86].

## Висновки

Нестероїдні протизапальні засоби на сьогодні належать до найуживанішої групи препаратів в Україні та світі завдяки вираженим протизапальному, знеболюючому, жарознижувальному та антиагрегантному ефектам. Використання вказаних лікарських засобів значно обмежується притаманними їм побічними ефектами, найбільш поширеними з яких є порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Ефективність широковживаних препаратів корекції ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів (інгібітори протонної помпи, препарати простагландинів, гастропротектори та ін.) не задовольняє клініцистів, зокрема, через їх власні побічні ефекти. Це спонукає до пошуку нових шляхів зниження езофагогастроентеротоксичності антифлогістиків нестероїдної природи.

Кріоконсервований екстракт плаценти людини є перспективним засобом біологічної терапії ульцерогенних ушкоджень шлунково-кишкового тракту, індукованих нестероїдними протизапальними засобами.

**Вклад авторів:** Ф.В. Гладких — ідея роботи, збір наукових публікацій за темою статті, аналіз даних, інтерпретація результатів, підготовка тексту рукопису;

М.О. Чиж — загальне керівництво, формулювання актуальності та висновків статті, наукове редагування тексту.

**Згода на публікацію.** Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

**Фінансування.** Це дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких температур та біологічно активних речовин» (шифр 2.2.6.113, номер державної реєстрації 0117U001049). Фінансування видатками державного бюджету України.

**Конфлікт інтересів.** Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

## References

1. Bielsa-Fernández MV, Tamayo-de la Cuesta JL, et al. The Mexican consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of NSAID-induced gastropathy and enteropathy. *Rev Gastroenterol Mex.* 2020 Apr-Jun;85(2):190-206. doi:10.1016/j.rgmx.2019.11.003.
2. Hladkykh FV, Stepaniuk NH. New approaches to reduce ulcerogenicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: achievements, unsolved issues and ways to optimize. *Zaporozhye Medical Journal.* 2014;2(83):82-86. (in Ukrainian).
3. Amelin AV, Afanasiev VV, Starikov PV, et al. Minutes of the Expert Board of the Northwestern Federal District of the Russian Federation on rational approach to management of pain and inflammation in neurology. *Meditsinskiy sovet.* 2015;(7):51-52. doi:10.21518/2079-701X-2015-7-51-53. (in Russian).
4. Hladkykh FV. Multimodal analgesia: polypharmacy in pain relief or rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs to prevent pain chronicity. *Path of Science.* 2020;6(7):4008-4018. doi:10.22178/pos.60-5. (in Russian).
5. Lesnaya OA, Rusanova EI, Prokofieva EB, Freire da Silva T. Rational use of NSAIDs according to clinical guidelines and data from recent studies. *Difficult patient.* 2019;17(10):31-34. doi:10.24411/2074-1995-2019-10072. (in Russian).
6. Blackler RW, Gemici B, Manko A, Wallace JL. NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Pharmacol.* 2014 Dec;19:11-6. doi:10.1016/j.coph.2014.05.008.
7. Popov OS. Farmakologichne doslidzhennja kombinovanogo nesteroidnogo protyzapal'nogo preparatu Dykloror. Diss. kand. med. nauk [Pharmacological study of the combined non-steroidal anti-inflammatory drug Dicloror. PhD in med. sci. diss.]. Kyiv; 2017. 22 p. (in Ukrainian).
8. Kursov SV, Nikonov VV. Cyclooxygenase: physiological effects, inhibitors action and perspectives of paracetamol usage. *Medicina neotložnyh sostojnij.* 2016;5(76):27-35. doi:10.22141/2224-0586.5.76.2016.76430. (in Russian).
9. Karateev AE, Uspensky YuP, Pakhomova IG, Nasonov EL. A concise course of the history of NSAIDs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2012;(52):101-116. (in Russian).
10. Lazebnik LB, Belova GV. Systemizing classification of multifocal lesions of the mucosa of the digestive tract by non-steroidal anti-inflammatory and antitrombotic drugs (Moscow classification). *Eksperimental'naja i klinicheskaia gastroenterologija.* 2018;(151):19-27. (in Russian).
11. Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT. NSAID-induced gastropathies: pathogenetically substantiated approaches to prevention and therapy. *Farmateka.* 2016;(315):49-54. (in Russian).
12. 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 Aug 5;6:139-48. doi:10.2147/CEG.S45685.
13. Balukova EV. NSAID-induced gastropathy: from understanding of development mechanisms to developing a prevention and treatment strategy. *RMJ.* 2017;25(10):697-702. (in Russian).
14. Jarosz M, Szkaradek N, Marona H, Nowak G, Młyniec K, Librowski T. Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc-ibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats. *Inflammopharmacology.* 2017 Dec;25(6):653-663. doi:10.1007/s10787-017-0361-0.
15. Lim YJ, Lee JS, Ku YS, Hahm KB. Rescue strategies against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jul;24(7):1169-78. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.05929.x.
16. Musumba C, Pritchard DM, Pirmohamed M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Sep 15;30(6):517-31. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04086.x.
17. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev.* 2008 Oct;88(4):1547-65. doi:10.1152/physrev.00004.2008.
18. Balabantseva AP, Kliaritskaia IL, Tsapyak TA, Grigorenko EI. Modern approaches to primary prevention of NSAID-gastropathy and enteropathy. *Crimean Journal of Internal Disease.* 2015;(26):31-38. (in Russian).
19. Avramenko AA, Gozhenko AI, Goidyk VS. Iazvennaia bolezni': ocherki klinicheskoi patofiziologii [Peptic ulcer disease: essays on clinical pathophysiology]. Odessa; 2008. 304 p. (in Russian).
20. Tsimmerman IaS. Gastroenterologija: rukovodstvo [Gastroenterology: a guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 800 p. (in Russian).
21. Podpletniaia EA, Mamchur VI. Mechanisms of gastroduodenotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2005;(1):47-62. (in Russian).
22. Uspenskii IuP, Baryshnikova NV, Orlov Oiu, Alexandrova IuA. NSAID-associated pathology of the gastrointestinal tract: choice of the drug, tactics of patient management. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2014;(8):42-47. (in Russian).
23. Lanás A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 May;13(5):906-12.e2. doi:10.1016/j.cgh.2014.11.007.
24. Sulaieva ON, Wallace JL. New strategy for gastrointestinal

- protection based on gaseous mediators application. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):17-23. (in Russian).
25. Evseev MA. Anti-inflammatory drug-induced injury to the intestinal tube: clinical value, pathogenesis, possibilities of prevention. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2013;(1):79-87. (in Russian).
26. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol*. 2009;44(Suppl 19):23-29. doi:10.1007/s00535-008-2266-6.
27. Zayachkivska O, Bula N, Khyrivska D, Gavrilyuk E, Wallace JL. Exposure to non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and suppressing hydrogen sulfide synthesis leads to altered structure and impaired function of the oesophagus and oesophagogastric junction. *Inflammopharmacology*. 2015 Jun;23(2-3):91-99. doi:10.1007/s10787-015-0230-7.
28. Zayachkivska OS, Bula NS, Pavlovskiy YaI, et al. Effect of hydrogen sulfide-releasing aspirin on esophageal and gastric mucosa compromised by stress injury. *Ukr Biochem J*. 2017;89(Suppl):93-101. doi:10.15407/ubj89.si01.093.
29. Moroz EV, Karateev AE. Rebamipid: effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):97-105. doi:10.14412/1996-7012-2016-4-97-105. (in Russian).
30. Endo H, Sakai E, Kato T, et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol*. 2015 Apr;50(4):378-86. doi:10.1007/s00535-014-1028-x.
31. Lipatova TE, Dudaeva NG. Modern strategy of diagnostics and treatment of nsaid-induced enteropathy in elderly. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015;11(1):52-56. (in Russian).
32. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol*. 2009;44(Suppl 19):64-71. doi:10.1007/s00535-008-2248-8.
33. Klyaritskaya IL, Balabantseva AP, Fursova VA. Enteropathies induced by intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Crimean Journal of Internal Disease*. 2014;(22):38-44. (in Russian).
34. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol*. 2012 Jan;165(1):67-74. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x.
35. Golovanova EV. Protection of gastrointestinal mucosa from the damaging effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical gerontology*. 2017;23(1-2):47-51. (in Russian).
36. Gubska OJu, Kuzminets AA. NSAID enterotoxicity: focus on the problem. *Modern gastroenterology*. 2018;(103):50-59. doi:10.30978/MG-2018-5-50. (in Ukrainian).
37. Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 28;19(12):1861-76. doi:10.3748/wjg.v19.i12.1861.
38. Watanabe T, Higuchi K, Kobata A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut*. 2008 Feb;57(2):181-7. doi:10.1136/gut.2007.125963.
39. Tkach S, Onischuk L, Balabantseva A. Efficacy and safety of Rebamipide in prevention of NSAID-gastropathy. *International Journal of Biomedicine*. 2017;7(1):57-59. doi:10.21103/article7(1)\_shc1.
40. Zvyagintseva TD, Chernobay AI. Bacterial overgrowth syndrome: modern approaches to treatment. *Family medicine*. 2013;(48):31-38. (in Russian).
41. Plotnikova ELu. Urgency of antacids and alginates in treatment of digestive apparatus diseases. *Lechaschii Vrach*. 2015;(2):58-64. (in Russian).
42. Karateev AE, Nasonov EL, Radenska-Lopovok SG. Efficacy of colloid bismuth subcitrate (De-nol) in gastropathies induced by nonsteroid anti-inflammatory drugs: an open controlled 4-week trial. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(2):46-49. (in Russian).
43. Fomenko IS. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on indicators of NO and H2S systems in the mucous membrane of the colon. *Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv. Series: Problems of Physiological Functions Regulation*. 2015;18(1):45-47. (in Ukrainian).
44. Lim YJ, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endosc*. 2012 Jun;45(2):138-44. doi:10.5946/ce.2012.45.2.138.
45. Guo CG, Leung WK. Potential Strategies in the Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs-Associated Adverse Effects in the Lower Gastrointestinal Tract. *Gut Liver*. 2020 Mar 15;14(2):179-189. doi:10.5009/gnl19201.
46. Dydykina IS, Kovalenko PS. Main aspects of prevention and treatment of NSAIDs gastropathy in the light of new ideology of the modern medicine. *Therapy*. 2019;(27):182-192. doi:10.18565/therapy.2019.1.182-192. (in Russian).
47. Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA, et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs NSAID. *Ekspyrymental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2018;151(3):4-18. (in Russian).
48. Tomash OV, Rudenko NN, Yurenko EA. Antisecretory therapy in the clinical practice: from routine patterns to the evidence-based standards. *Ukrainian therapeutical journal*. 2011;(2):103-114. (in Russian).
49. Dikareva EA. The influence of antisecretory therapy adherence on the risk of the development of gastropathy induced by the administration of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2019;18(4):60-66. doi:10.22263/2312-4156.2019.4.60. (in Russian).
50. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*. 2014 Dec;89(12):1699-709. doi:10.1016/j.mayocp.2014.07.015.
51. Karateev AE. Modification of traditional NSAIDs as a method to improve their safety and ease of use. *RMJ*. 2015;23(7):392-396. (in Russian).
52. Fornai M, Colucci R, Antonioli L, et al. Effects of esomeprazole on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers in the presence of a continued NSAID treatment: Characterization of molecular mechanisms. *Pharmacol Res*. 2011 Jan;63(1):59-67. doi:10.1016/j.phrs.2010.10.013.
53. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther*. 2010 Apr;32(4):667-77. doi:10.1016/j.clinthera.2010.04.009.
54. Akhmedov VA, Nozdriakov VA. Current views on the safety of long-term therapy with proton pump inhibitors. Literature review.

RMJ. 2017;25(10):765-767. (in Russian).

55. Blackler RW, De Palma G, Manko A, et al. Deciphering the pathogenesis of NSAID enteropathy using proton pump inhibitors and a hydrogen sulfide-releasing NSAID. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Jun 15;308(12):G994-1003. doi:10.1152/ajpgi.00066.2015.

56. Hladkykh FV. Preventive and therapeutic strategies of pharmaco-correction gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(4):14-23. doi:10.17816/RCF15414-23. (in Russian).

57. Andersen JT, Mastrogiannis D, Andersen NL, et al. Diclofenac/misoprostol during early pregnancy and the risk of miscarriage: a Danish nationwide cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Aug;294(2):245-50. doi:10.1007/s00404-015-3966-9.

58. Efimov AL, Sigua BV, Filaretova LP. Acute ulcers and erosions of the gastrointestinal tract induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: etiology, pathogenesis, therapeutic tactics. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;(57):198-204. (in Russian).

59. Satoh H, Takeuchi K. Management of NSAID/aspirin-induced small intestinal damage by GI-sparing NSAIDs, anti-ulcer drugs and food constituents. *Curr Med Chem*. 2012;19(1):82-9. doi:10.2174/092986712803413980.

60. Motta JP, Flannigan KL, Agbor TA, et al. Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 May;21(5):1006-17. doi:10.1097/MIB.0000000000000345.

61. Magierowski M, Magierowska K, Kwiecien S, Brzozowska T. Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing. *Molecules*. 2015 May 19;20(5):9099-123. doi:10.3390/molecules20059099.

62. 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 Dec;5(12):1604-13. doi:10.1039/c3mt00117b.

63. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol*. 2006 Jan;147 Suppl 1(Suppl 1):S193-201. doi:10.1038/sj.bjp.0706458.

64. Wallace JL, Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nat Rev Drug Discov*. 2015 May;14(5):329-45. doi:10.1038/nrd4433.

65. Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346). *Br J Pharmacol*. 2010 Mar;159(6):1236-46. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00611.x.

66. Zanardo RC, Brancaleone V, Distrutti E, Fiorucci S, Cirino G, Wallace JL. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB J*. 2006 Oct;20(12):2118-20. doi:10.1096/fj.06-6270fje.

67. Gemici B, Elsheikh W, Feitosa KB, Costa SK, Muscara MN, Wallace JL. H<sub>2</sub>S-releasing drugs: anti-inflammatory, cytoprotective and chemopreventative potential. *Nitric Oxide*. 2015 Apr 30;46:25-31. doi:10.1016/j.niox.2014.11.010.

68. Dillon CT, Hambley TW, Kennedy BJ, et al. Gastrointestinal toxicity, antiinflammatory activity, and superoxide dismutase activity of copper and zinc complexes of the antiinflammatory drug indomethacin. *Chem Res Toxicol*. 2003 Jan;16(1):28-37. doi:10.1021/tx020078o.

69. Garg A, Shoeb A, Moodahadu LS, Sharma A, Gandhi A, Akku S. *Amtolmetin: A Reappraisal of NSAID with Gastroprotection. Arthritis*. 2016;2016:7103705. doi:10.1155/2016/7103705.

70. Shaikh Omar OA, Bukhari HM, El Sawy NA. Efficacy of capsicum frutescens in curing the peptic ulcer. *International Journal of Pure and Applied Sciences and Technology*. 2013;15(1):43-54.

71. Hladkykh FV. Characteristic of mechanisms of antiulcerogenic action of agents of vanilloid receptors (TRPV1) on the model of gastropathy induced by acetylsalicylic acid. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2017;5(3):283-301. doi:10.19163/2307-9266-2017-5-3-283-301. (in Russian).

72. Mozsik G, Abdel-Salam OME, Takeuchi K, editors. *Capsaicin - sensitive neural afferentation and the gastrointestinal tract: from bench to bedside*. London: InTech; 2014. doi:10.5772/57289.

73. Mózsik G. Capsaicin as new orally applicable gastroprotective and therapeutic drug alone or in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in healthy human subjects and in patients. *Prog Drug Res*. 2014;68:209-58. doi:10.1007/978-3-0348-0828-6\_9.

74. Hladkykh FV, Stepaniuk NH. Vinboron: first Ukrainian gastroprotector - agonist vanilloid receptor (TRPV1). *Pharmacology and drug toxicology*. 2016;(50):20-29. (in Ukrainian).

75. Singh DP, Borse SP, Nivsarkar M. Co-administration of quercetin with pantoprazole sodium prevents NSAID-induced severe gastroenteropathic damage efficiently: Evidence from a pre-clinical study in rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2017 Jan;69(1):17-26. doi:10.1016/j.etp.2016.10.004.

76. Zupanets IA, Shebeko SK, Popov OS, Shalamay AS. Dicloror is superior to diclofenac sodium and quercetin in normalizing biochemical parameters in rats with collagen-induced osteoarthritis. *Inflammopharmacology*. 2016 Feb;24(1):53-57. doi:10.1007/s10787-015-0258-8.

77. Bulgakov SA. Hexapeptide Dalargin in clinical gastroenterology: 30 years of experience using the drug. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):103-112. (in Russian).

78. Ul'ianina LR, Il'in DA, Karimova D.R. Experimental evaluation of gastroprotective activity of L-methionine and lithium L-methioninate on the model of indometacin gastric ulcer. In: *Proceeding of the 88<sup>th</sup> All-Russian Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists dedicated to the 200<sup>th</sup> anniversary of the Kazan State Medical University*. 2014, March 26-27; Kazan, Russian federation. Kazan; 2014. 175 p. (in Russian).

79. Xia X, Chan KF, Wong GTY, et al. Mesenchymal stem cells promote healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcer through paracrine actions in pigs. *Sci Transl Med*. 2019 Oct 30;11(516):eaat7455. doi:10.1126/scitranslmed.aat7455.

80. Askarov MB, Shumakov VI, Onishchenko NA. Multipotent mesenchymal stromal cells of the autologous bone marrow accelerate healing indolent gastric ulcers. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2009;168(2):22-26. (in Russian).

81. Askarov MB, Cypin AB, Trubicina IE, Ivanov IM, Onishchenko NA. Reparative processes in lengthily unclosing gastric ulcers at using of bioregulatory spleen tissue peptides. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*. 2008;(3):34-38. (in Russian).

82. Lorents SE, Zharikov AY, Mazko ON, et al. Influence of the peptide complex from pork kidneys tissues on indicators of free radical oxidation and the expression of COX-1,2 in experimental gastropathy. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya*.

2018;(154):81-85. (in Russian).

83. Gulevsky AK, Abakumova YeS, Moiseyeva NN, Dolgikh OL. Influence of cattle cord blood fraction below 5 kd on biochemical parameters of blood at experimental chronic stomach ulcer in rats. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2008;80(2):120-127. (in Russian).

84. Gromova OA, Torshin IYu, Dibrova EA, Karimova IM, Gilels AV, Kustova EV. World-wide experience of the use of placental extracts: results of clinical and experimental studies. Review. *Plasticheskaia khirurgiia i kosmetologiia*. 2011;(3):525-536. (in Russian).

85. Takagi K, Okabe S, Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jpn J Pharmacol*. 1969 Sep;19(3):418-26. doi:10.1254/jjp.19.418.

86. Blazhko EV, Bobyreva LE, Geraskina LR, et al., authors; Gol'tsev AN, Iurchenko TN, editors. *Platsenta: kriokonservirovanie, klinicheskoe primenenie [Placenta: cryopreservation, clinical use]*. Kharkiv; 2013. 268 p. (in Russian).

87. Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *J Med Therap*. 2017;1(3):1-6. doi:10.15761/JMT.1000118.

88. Gulida MO, Miroshnichenko EV, Berezka MI, Garyachiy EV. Application of placenta extract in complex treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Experimental and Clinical Medicine*. 2014;(62):168-171. (in Russian).

89. Kapustyanska AA. Application of preparation Cryocell -

the cryo-extract of the placenta in the complex treatment of gouty arthritis aggravations in patients with metabolic syndrome. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2010;10(2):54-58. (in Ukrainian).

90. Nasadyuk SM. Biochemical characteristics and approaches to the use of placental extracts in medical practice. *Z turbotoju pro zhinku*. 2013;(43):54-56. (in Ukrainian).

91. Rozanova SL, Naumenko EI, Rozanova ED, Nardid OA. Change of antioxidative properties of human placental extracts after freezing. *Problemy kriobiologii*. 2010;20(3):288-295. (in Russian).

92. Shepitko KV. Application of cryopreserved placenta preparations in the small intestine pathologies in rats for their further use in exigent conditions. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2019;(154):56-61. doi:10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-56-61. (in Ukrainian).

93. Shevchenko NO, Somova KV, Volina VV, Prokopiuk VYu, Prokopiuk OS. Dynamics of activity and duration of functioning of cryopreserved cryoextract, placental cells and fragments in the organism of experimental animals. *Morphologia*. 2016;10(2):93-98. doi:10.26641/1997-9665.2016.2.93-98. (in Ukrainian).

Отримано/Received 07.09.2020

Рецензовано/Revised 19.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 01.10.2020 ■

Гладких Ф.В.<sup>1,2</sup>, Чиж Н.А.

<sup>1</sup> Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии и онкологии имени С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина

### Нестероидные противовоспалительные средства: современное представление о механизмах повреждения пищеварительного тракта, минусы препаратов патогенетического лечения и перспективы биологической терапии НПВС-индуцированной эзофагогастроэнтероколонопатии

**Резюме. Актуальность.** Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) ежедневно применяют более чем 30 млн человек, а их арсенал насчитывает свыше 80 препаратов и около 1000 созданных на их основе лекарственных форм. Они широко используются во многих сферах медицины и являются одной из наиболее клинически значимых групп лекарственных средств. Однако при использовании НПВС достаточно часто могут возникать побочные реакции, наиболее распространенными из них являются повреждения желудочно-кишечного тракта. **Цель:** охарактеризовать современное представление о механизмах повреждения пищеварительного тракта НПВС, оценить недостатки существующих препаратов патогенетического лечения и перспективы биологической терапии НПВС-индуцированной эзофагогастроэнтероколонопатии криоконсервированным экстрактом плаценты человека. **Материалы и методы.** Проведен анализ работ, опубликованных в 2010–2020 гг., в которых освещались сведения об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и тактике лечения поражений пищевода и желудочно-кишечного тракта, индуцированных НПВС, а также биологические свойства криоконсервированного экстракта плаценты человека как средства биологической терапии. **Результаты.** Лечение НПВС-индуцированной эзофагогастроэнтероколонопатии классически направлено на кислотосупрессивную терапию

(ингибиторы протонной помпы, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы и др.), применение гастроцитопротекторов (де-нол, сукральфат и др.) и препаратов, восстанавливающих содержание простагландинов в слизистой оболочке (мизопростол, ребамипид и др.). Однако все указанные группы лекарственных средств недостаточно удовлетворяют клиницистов, поскольку направлены преимущественно на лечение НПВС-гастропатии и имеют побочные эффекты. Новым перспективным направлением повышения безопасности НПВС на сегодняшний день является применение средств биологической терапии, источниками которых выступают микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (в том числе кровь и плазма) человеческого или животного происхождения и биотехнологические клеточные конструкции. **Выводы.** Использование НПВС значительно ограничивается присущими им побочными эффектами, наиболее распространенными являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Криоконсервированный экстракт плаценты человека является перспективным средством биологической терапии ulcerогенных повреждений желудочно-кишечного тракта, индуцированных НПВС.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства; ulcerогенность; эзофагогастроэнтероколонопатия; криоконсервированный экстракт плаценты

F.V. Hladkykh<sup>1,2</sup>, M.O. Chyzh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

### **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastroenterocolonopathy**

**Abstract. Background.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used daily by more than 30 million people, and their arsenal includes more than 80 drugs and about 1,000 dosage forms based on them. They are widely used in many areas of medicine and are one of the most clinically significant groups of drugs. However, the use of NSAIDs can often cause side effects, the most common of which are damage to the gastrointestinal tract. Objective: to characterize the current understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, to assess the shortcomings of existing pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogaastroenterocolonopathy with cryopreserved human placental extract. **Materials and methods.** The analysis was performed of the works published in 2010–2020, which covered information on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of lesions of the esophagus and gastrointestinal tract induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, as well as the biological properties of cryopreserved human placental extract as biological therapy. **Results.** Treatment of NSAID-induced esophagogaastroenterocolonopathy is

usually aimed at acid-suppressive therapy (proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-histamine blockers, etc.), the use of gastrocytoprotectors (denol, sucralfate, etc.) and drugs that restore the content of prostaglandins in the mucous membrane (misoprostol, rebamipide, etc.). However, all these groups of drugs do not sufficiently satisfy clinicians, as they are aimed primarily at treating NSAID gastropathy and have their own side effects. A new promising area for improving the safety of NSAIDs today is the use of biological therapies, the sources of which are microorganisms, organs and tissues of plant or animal origin, cells or fluids (including blood and plasma) of human or animal origin and biotechnological cell structures. **Conclusions.** The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is significantly limited by their side effects, the most common of which are disorders of the gastrointestinal tract. Cryopreserved human placental extract is a promising biological therapy for ulcerogenic lesions of the gastrointestinal tract induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ulcerogenicity; esophagogaastroenterocolonopathy; cryopreserved placental extract

---