



О. М. Сулаєва<sup>1</sup>, Дж. Л. Уоллас<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup> Університет Калгарі, Канада

## Ефекти газоподібних медіаторів: перспективи гастроінтестинальної протекції за умов використання протизапальних препаратів

Нестероїдні протизапальні препарати широко використовують при лікуванні хронічних запальних захворювань. Незважаючи на значне обмеження запалення та болю, їх тривале застосування асоціюється з низкою побічних ефектів, зокрема ураженням шлунково-кишкового тракту. Використання антисекреторних препаратів для гастропротекції не лише запобігає, а й посилює ураження тонкої кишки. Відкриття потужних протизапальних і цитопротекторних ефектів ендогенних газів — оксиду азоту, сірководню та монооксиду вуглецю стало підставою для розробки нових комбінованих препаратів, до складу яких, окрім інгібітора циклооксигенази, входять молекули, котрі вивільнюють газові медіатори. Найперспективнішим вважається використання позитивних ефектів сірководню, який має потужний антиоксидантний та протизапальний ефект, поліпшує локальний кровообіг, регулює активацію лейкоцитів, проліферацію та апоптоз клітин тощо. Отримано докази вираженого захисного ефекту комплексних протизапальних препаратів, які вивільнюють сірководень, що відкриває нові перспективи щодо гастроінтестинальної протекції при лікуванні хронічних запальних захворювань.

**Ключові слова:** гастроінтестинальна протекція, газові медіатори, нестероїдні протизапальні препарати, сірководень.

Розвиток багатьох захворювань серцево-судинної та дихальної системи, а також опорно-рухового апарату людини асоційований із запаленням. Це зумовлює доцільність застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), основним ефектом яких є пригнічення запалення та зменшення болю [31]. Однак, окрім позитивних ефектів, НПЗП, особливо у разі тривалого використання, спричиняють низку побічних ефектів. Одним з найсерйозніших з них є ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [7]. Окрім ульцерогенезу та розвитку шлунково-кишкових кровотеч, застосування НПЗП, зокрема селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), асоційоване з виникненням значних побічних ефектів з боку серцево-судинної та сечової систем [10, 29]. Це є важливою проблемою з огляду на вікові зміни у пацієнтів, які мають показання до застосування НПЗП [31]. Вони потребують призначення додаткових лікарських

препаратів для нівелювання побічних ефектів НПЗП і лікування супутньої патології, наслідком цього є поліпрагмазія. Не менш важливим аспектом, який зазвичай залишають поза увагою у сучасній літературі, є ризик розвитку НПЗП-індукованого ушкодження тонкої кишки — НПЗП-ентеропатії [22]. Як з'ясувалося, при застосуванні НПЗП тонка кишка уражується частіше, ніж шлунок [22, 25]. З огляду на тривалість госпіталізації, частоту розвитку рецидивів, високу смертність, а також фармако-економічні аспекти НПЗП-індуковане ураження тонкої кишки є значущою клінічною проблемою [21]. Доведено, що важливим чинником розвитку НПЗП-індукованої ентеропатії є поліпрагмазія.

Багаторічні дослідження щодо пошуку можливостей обмежити побічні ефекти НПЗП не дали результату. Одним з провідних та найпоширеніших способів нівелювання побічних ефектів НПЗП було використання антисекреторних препаратів, зокрема антагоністів гістамінових  $H_2$ -рецепторів та інгібіторів протонної помпи (ІПП).

Проте, як з'ясувалося, окрім антисекреторного ефекту, ці препарати значною мірою впливають на перебіг репаративних процесів у шлунку та дванадцятипалій кишці, змінюють активність лейкоцитів, модулюють нейрогуморальний контроль та збільшують ризик канцерогенезу [4, 19]. Доведено, що тривале використання ППЗ у комбінації з НПЗП не лише не запобігає, а навіть посилює ушкодження тонкої кишки [7, 13], змінює рН та склад мікрофлори кишки [7]. Так, призначення антисекреторних препаратів супроводжується зменшенням у тонкій кишці кількості корисних штамів *Bifidobacteria* при помітному збільшенні вмісту грамнегативної флори [21]. Додаткове ушкодження кишки відбувається під впливом ацетилсаліцилової кислоти в ентеророзчинній оболонці, яку нині призначають пацієнтам для гастропротекції. Окрім того, що використання ентеророзчинної оболонки призводить до суттєвого зниження антитромботичних ефектів ацетилсаліцилової кислоти, ця форма препарату навіть у низьких дозах суттєво підвищує ризик розвитку кишкової кровотечі [13, 29].

Іншим підходом до зменшення ушкоджувальних ефектів НПЗП на ШКТ було використання селективних інгібіторів ЦОГ-2. Їх застосування дало змогу істотно обмежити негативні ефекти НПЗП у верхніх відділах ШКТ [13], але безпечність їх застосування щодо нижніх відділів ШКТ та стану серцево-судинної системи є сумнівною [10].

Таким чином, сучасна стратегія обмеження побічних ефектів тривалого застосування НПЗП не лише не гарантує повного захисту, а й часто підвищує вірогідність ураження дистальних відділів ШКТ. Нова стратегія гастроінтестинальної протекції у разі застосування НПЗП ґрунтується на відкритті та детальному вивченні ефектів ендогенних цитопротекторних молекул, до яких належать газоподібні медіатори [24, 25].

Протягом останніх років виявлено широкий спектр фізіологічних ефектів газоподібних медіаторів, зокрема оксиду азоту (NO), окису вуглецю (CO) і сірководню ( $H_2S$ ) [18, 20, 26]. Вивчення механізмів цих ефектів стало приводом для проведення досліджень щодо можливості використання зазначених речовин для захисту слизової оболонки ШКТ при прийомі протизапальних препаратів. Дані щодо ролі газоподібних медіаторів у підтримці гомеостазу слизової оболонки шлунка і кишки стали підґрунтям для розробки нового класу препаратів, які містять комплекс НПЗП і газоподібний медіатор [26]. Нижче наведено огляд ефектів і механізмів дії нових препаратів.

Однією з важливих передумов використання газоподібних медіаторів у клінічній практиці є потужний цитопротекторний ефект та широкий спектр позитивних модулювальних впливів газів щодо підтримки гомеостазу [5, 18]. Мішені дії газів-медіаторів — нейрони, гліюцити, ендотелій і гладенькі м'язи судин, модуляція активності яких сприяє вазодилатації та відновленню кровообігу [11, 16]. Окрім того, описано ефекти газоподібних медіаторів на формені елементи крові. Вони беруть участь у регуляції агрегації тромбоцитів та запалення (через зниження адгезії та міграції, а також модуляцію секреторної і фагоцитарної активності лейкоцитів) [3, 6, 30]. Так, широко відома роль NO у обмеженні тромбогенезу. Продемонстровано, що зниження активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS) та продукції NO у тромбоцитах є одним з виявів ендотеліальної дисфункції, яка супроводжується порушенням трофіки гастродуоденальної зони та є патогенетичним фактором ульцерогенезу [1, 14]. Вплив газових медіаторів на тромбоцити має важливе значення з огляду на те, що вони є основним депо серотоніну, який виробляється ентеральними ендокриноцитами та нейронами і модулює стан гастроінтестинального бар'єра в цілому [5, 12].

Важливою мішенню газів-медіаторів є покритий епітелій шлунка і кишки, в якому під дією CO,  $H_2S$  і NO так само, як і під впливом серотоніну та ацетилхоліну, відбувається збільшення продукції слизу та секреція бікарбонатів [2, 12, 19]. Показано також стимулювальний ефект газоподібних медіаторів на проліферацію недиференційованих клітин, котрий забезпечує стимуляцію загоєння виразкових дефектів [5, 11]. Важливе значення має також позитивний вплив газів-медіаторів на склад кишкової мікрофлори [21]. Так,  $H_2S$  сприяє оптимізації складу флори і відновленню взаємовідносин між макро- і мікроорганізмами, що є важливим елементом протекторного ефекту препаратів, які вивільнюють газ, щодо ШКТ [12, 15]. Крім того, газоподібні медіатори регулюють процеси апоптозу та проліферації клітин, що має важливе значення під час загоєння виразкових уражень шлунка та кишки [11, 26].

Оксид азоту — потужний вазодилатор, інгібує активацію лейкоцитів, сприяє підтримці цілісності судинного ендотелію, стимулює секрецію слизу і бікарбонату в ШКТ [12, 14]. Зазначені ефекти підвищують захист слизової оболонки ШКТ, а отже, забезпечують зменшення тяжкості ушкодження слизової оболонки за умов дії НПЗП. Ендогенний NO відіграє важливу роль у

загоєнні виразок [11]. Аналогічні ефекти продемонстровано при використанні екзогенних донаторів NO, які прискорюють загоєння та сприяють обмеженню запалення в ШКТ [20]. Ці дані сприяли розробці НПЗП, які вивільнюють NO. Лідером у розробці та впровадженні NO-релізинг-НПЗП-препаратів є компанія NicOx, провідним продуктом якої є препарат «Вергана», що проходить III фазу клінічних випробувань. Хоча за результатами клінічних випробувань NO-релізинг похідні напроксену істотно обмежують підвищення артеріального тиску, яке супроводжує застосування всіх НПЗП [27], безпечність цих препаратів у людини виявилася набагато нижчою, ніж у дослідженнях на тваринах [24].

Як і NO, CO виробляється в організмі людини за фізіологічних умов і модулює різні аспекти функціонування серцево-судинної системи, лейкоцитів та ендотелію [18]. Орім того, він регулює агрегацію тромбоцитів і судинний тонус та є частиною інтегрованої системи захисту клітини при різних видах стресу [20]. Ендогенна продукція CO пов'язана переважно з деградацією гема, яка жорстко контролюється ферментом гемоксигеназою. Відомі дві ізоформи гемоксигенази: індукована і конститутивна. Перша працює як сенсор клітинного стресу, активується при дії фізичних або хімічних чинників, зокрема зміні доступності  $O_2$  за умов гіпероксії або гіпоксії [17]. Отже, зазвичай CO працює як молекула, яка реалізує адаптацію до порушень гомеостазу. Проте клінічне використання CO обмежене, що частково пов'язане з відносно низькою розчинністю CO у воді. Можливе пряме введення CO шляхом інгаляції або використання CO-релізинг-препаратів (COPP) [16, 28]. Останні можуть бути введені перорально. Існує можливість їх доставки до конкретних ділянок тіла, що забезпечує локальне звільнення CO [16]. Показано позитивний терапевтичний ефект COPP в експериментальних моделях гепатиту, коліту, панкреатиту, остеоартриту і при лікуванні шкірних ран [20]. Виражений захисний ефект COPP продемонстровано також у моделях запалення ШКТ. Проте немає препаратів, які б містили комбінацію COPP та НПЗП, з доведеною ефективністю та безпечністю.

Більш перспективним вважається використання  $H_2S$ , який має широкий спектр фізіологічних ефектів (нейромодуляція, вазодилатація, протизапальна та цитопротекторна дія тощо) [27]. У численних дослідженнях доведено роль  $H_2S$  у підтримці цілісності слизової оболонки ШКТ, пригніченні запалення, загоєнні ран шкіри та репарації різних тканин [15, 20]. Продукція

$H_2S$  суттєво зростає у крайовій зоні виразок шлунка та кишки, стимулюючи загоєння виразкових дефектів [26], що асоційовано з потужною стимуляцією ангиогенезу. Інгібування ендогенного синтезу  $H_2S$  погіршує загоєння та підвищує чутливість слизової оболонки ШКТ до впливу пептичних чинників, спричиняє розвиток хронічного запалення і зниження активності ЦОГ-2 [20, 24]. ЦОГ-2 має важливе значення не лише для розвитку запалення, а й для реалізації репаративного процесу, оскільки каталізує утворення цитопротекторних простагландинів, які задіяні у трофіці, підтриманні гастроінтестинального захисного бар'єра, регуляції проліферації клітин та ремодельованні слизової оболонки ШКТ [5, 11]. Одним з найважливіших є протизапальний ефект  $H_2S$ . Його реалізація пов'язана з активацією кількох механізмів (інгібування адгезії та міграції лейкоцитів, зниження проникності кровоносних судин та розвитку набряку, пригнічення активності мієлопероксидази нейтрофілів, індукція апоптозу нейтрофілів, посилення фагоцитарної активності нейтрофілів щодо бактерій, зниження експресії прозапальних цитокінів (наприклад, фактора некрозу пухлин, інтерферону- $\gamma$ , інтерлейкінів-1 $\beta$ , 8 і 23 тощо) при збереженні чи збільшенні експресії протизапального цитокіну – інтерлейкіну-10 [26].

Показано, що у низьких концентраціях  $H_2S$  має захисний вплив на слизову оболонку шлунка в моделях гострого ушкодження [30], але ефективність цитопротекторних агентів у таких моделях не завжди можна екстраполювати на людину, особливо при формуванні істинних виразок, а не поверхневих уражень, зокрема ерозій. Подальші дослідження виявили, що в малих дозах донори  $H_2S$  сприяли загоєнню виразок і захищали слизову оболонку ШКТ від ушкодження при травмі, повторних уведеннях НПЗП та розвитку трансмурального ушкодження [24]. Механізми, які лежать в основі НПЗП-індукованого ушкодження кишки, досить складні. Вважають, що одним з провідних патогенетичних механізмів розвитку НПЗП-ентеропатії є дисоціація окисного фосфорилування у клітинах епітелію слизової оболонки ШКТ [7, 22]. Втрата здатності утворювати АТФ призводить до зниження стійкості клітин, зокрема ентероцитів, до дії чинників ушкодження та гіпоксії, асоційованої з порушенням кровообігу [7]. Проте введення донора  $H_2S$  у моделі гіпоксії сприяє збереженню функцій серцевого м'яза і значно знижує утворення активних радикалів кисню [30]. Аналогічний механізм лежить в основі цитопротекторного ефекту  $H_2S$ -донорів, які обмежують

Таблиця. **Захисні ефекти сірководню у шлунково-кишковому тракті**

Ефект	Ключовий механізм
Протизапальний	Зниження продукції прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин, інтерферону- $\gamma$ , інтерлейкіну- $1\beta$
	Пригнічення адгезії та екстравазації лейкоцитів
	Обмеження активації експресії індукцибельної NO-синтази
Зниження ушкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту	Зняття запалення
	Пригнічення нейтрофіл-опосередкованого ушкодження тканин
	Посилення кровообігу
	Пригнічення секреції шлункового соку
Цитопротекторний та антиоксидантний	Зниження цитотоксичності жовчі
	Нейтралізація вільних радикалів кисню
	Запобігання ушкодженню мітохондрій
Оптимізація взаємодії між макро- і мікроорганізмом	Активізація елементів антиоксидантної відповіді
	Відновлення кишкової мікрофлори
Поліпшення стану гастроінтестинального бар'єра	Посилення антимікробного захисту
	Стимуляція секреції слизу і бікарбонатів
	Поліпшення метаболізму ентероцитів
	Пригнічення апоптозу
	Стимуляція ангиогенезу і репарації

НПЗП-індуковане ушкодження тонкої кишки [12]. Провідний механізм цитопротекції полягає в тому, що  $H_2S$  активує елементи антиоксидантної відповіді [26].

Припускають, що  $H_2S$  також підвищує захист слизової оболонки за рахунок інших механізмів (таблиця), зокрема оптимізує кровоплин за умов дії подразників, збільшує секрецію слизу та бікарбонатів, знижує токсичність жовчі, стимулює ріст симбіотичної кишкової мікрофлори і пригнічує ріст патогенних бактерій та простіших [27],

що оптимізує кишковий мікробіотом. Один з можливих механізмів позитивних ефектів  $H_2S$  у шлунково-кишковому тракті полягає у його здатності стимулювати продукцію захисних білків. Так, відновлення дисульфідних зв'язків при дії  $H_2S$  сприяє вивільненню треоїлового фактора-3 (TRP3), який відіграє ключову роль у регенерації слизової оболонки та стимуляції репаративних процесів [24]. Вважають, що  $H_2S$  посилює антимікробну активність  $\beta$ -дефензину [20].

Відкриття зазначених ефектів  $H_2S$  стало передумовою для розробки нових протизапальних препаратів, які вивільнюють  $H_2S$  ( $H_2S$ -рилізінг-препаратів). Метою їх створення було підвищити активність та/або поліпшити профіль безпечності препаратів. У більшості  $H_2S$ -рилізінг-препаратів як основний компонент використано НПЗП. Отримані вагомі докази того, що  $H_2S$ -рилізінг-фрагменти, зв'язані з різними НПЗП, значно знижують шкідливу дію останніх на ШКТ, проте не обмежують і навіть посилюють їх протизапальний ефект [24]. Одним з таких нових препаратів є «АТВ-346» —  $H_2S$ -рилізінг-похідне напроксену [8]. У різних експериментальних моделях продемонстровано високу терапевтичну ефективність «АТВ-346», яка в деяких випадках навіть перевищувала еквівалентні дози напроксену [23]. Наприклад, у моделі ад'ювантного артриту у щурів «АТВ-346» продемонстрував порівнянний з напроксом протизапальний ефект, а негативний вплив препарату на ШКТ був набагато нижчим [23]. У моделі зимозан-індукованого підшкірного запалення «АТВ-346» пригнічував активність ЦОГ-2 і зменшував лейкоцитарну інфільтрацію значно ефективніше, ніж еквімолярні дози напроксену [26]. Іншим прикладом  $H_2S$ -рилізінг-препарату є «АТВ-429», основним компонентом якого є месаламін — препарат першої лінії при лікуванні таких запальних захворювань, як хвороба Крона і неспецифічний виразковий коліт. В експериментальних моделях на тваринах «АТВ-429» продемонстрував значно більш виражену лікувальну і протизапальну дію порівняно з месаламіном [9].

На підставі багаторічних досліджень встановлено, що регулярне застосування НПЗП значно знижує ризик розвитку кількох типів раку, зокрема злоякісних новоутворень ШКТ [8]. Однак підвищений ризик шлунково-кишкових кровотеч при тривалому прийомі НПЗП обмежує застосування цих препаратів для хіміопрофілактики. У цьому контексті  $H_2S$ -рилізінг-НПЗП мають численні переваги. Це пов'язано не лише з проєктивним ефектом на стан гастроінтести-

нального бар'єра, а й з протипухлинним ефектом H<sub>2</sub>S- і NO-рилізинг-НПЗП, продемонстрованим у різних моделях раку [18, 20, 26].

### Висновки

Відкриття потужних протизапальних і цитопротекторних ефектів ендогенних оксиду азоту, сірководню та монооксиду вуглецю стало підставою для розробки нових комбінованих нестероїдних протизапальних препаратів, до складу яких, крім інгібітора циклооксигенази, входять

молекули, котрі вивільнюють газові медіатори. Доведено виражений захисний ефект таких комплексних препаратів, що відкриває нові перспективи щодо гастроінтестинальної протекції при лікуванні хронічних запальних захворювань.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів:*

*Концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, написання тексту — О. С., Дж. У. Редагування — О. С.*

### Список літератури

1. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Молекулярные механизмы тромбогенеза // Кардиол. — 2012. — № 12. — С. 45—56.
2. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — № 2. — С. 4—13.
3. Babu D., Motterlini R., Lefebvre R.A. CO and CO-releasing molecules (CO-RMs) in acute gastrointestinal inflammation // Br. J. Pharmacol. — 2015. — Vol. 172. — P. 1557—1573.
4. Barinov E. F., Kondratenko P. G., Sulaeva O. N. et al. The impact of antisecretory therapy on gastroduodenal ulcers healing after acute bleeding // Khirurgiia. — 2014. — N 3. — P. 15—19.
5. Barinov E. F., Sulaeva O. N., Kondratenko P. G. et al. Gastric and duodenal mucosa protection and defence // Curr. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 61, N 5. — P. 36—43.
6. Barinova M. E., Iel's'kyi V. M., Barinov E. F. et al. Functional activity of monocytes and mechanisms of iNOS intracellular regulation during wound process // Fiziol. Zhurnal. — 2010. — Vol. 57, N 1. — P. 36—44.
7. Blackler R., Syer S., Bolla M. et al. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence // PLoS One. — 2012. — Vol. 7. — e35196.
8. Elsheikh W., Blackler R. W., Flannigan K. L. et al. Enhanced chemopreventive effects of a hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug (ATB-346) in experimental colorectal cancer // Nitric Oxide. — 2014. — Vol. 41. — P. 131—137.
9. Fiorucci S., Orlandi S., Mencarelli A. et al. Enhanced activity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of mesalamine (ATB-429) in a mouse model of colitis // Br. J. Pharmacol. — 2007. — Vol. 150. — P. 996—1002.
10. Kearney P. M., Baigent C., Godwin J. et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials // BMJ. — 2006. — Vol. 332. — P. 1302—1308.
11. Ma L., Wallace J. L. Endothelial nitric oxide synthase modulates gastric ulcer healing in rats // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2000. — Vol. 279. — P. G341—G346.
12. Magierowski M., Magierowska K., Kwiecien S. et al. Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing // Molecules. — 2015. — Vol. 20. — P. 9099—9123.
13. Marlicz W., Loniewski I., Grimes D. S. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine // Mayo Clin. Proc. — 2014. — Vol. 89. — P. 1699—1709.
14. Moncada S., Higgs E. A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology // Br. J. Pharmacol. — 2006. — Vol. 147. — P. 193—201.
15. Motta J. P., Flannigan K. L., Agbor T. A. et al. Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production // Inflamm. Bowel Dis. — 2015. — Vol. 21, N 5. — P. 1006—1017.
16. Motterlini R. Carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs): vasodilatory, anti-ischaemic and anti-inflammatory activities // Biochem. Soc. Trans. — 2007. — Vol. 35. — P. 1142—1146.
17. Motterlini R., Green C. J., Foresti R. Regulation of heme oxygenase-1 by redox signals involving nitric oxide // Antioxid. Redox. Signal. — 2002. — Vol. 4. — P. 615—624.
18. Olson K. R., Donald J. A., Dombkowski R. A. et al. Evolutionary and comparative aspects of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide // Respir. Physiol. Neurobiol. — 2012. — Vol. 184. — P. 117—129.
19. Sulaeva O. Vagus nerve versus Helicobacter pylori: New view on old secrets of gastroduodenal pathology // Ann. Res. Rev. Biol. — 2014. — Vol. 4. — P. 3392—403.
20. Sulaeva O., Wallace J. L. Gaseous mediator-based anti-inflammatory drugs // Curr. Opin. Pharmacol. — 2015. — Vol. 25. — P. 1—6.
21. Syer S. D., Blackler R. W., Martin R. et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship // J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 50. — N 4. — P. 387—393.
22. Wallace J. L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19. — P. 861—1876.
23. Wallace J. L., Caliendo G., Santagada V. et al. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346) // Br. J. Pharmacol. — 2010. — Vol. 159. — P. 1236—1246.
24. Wallace J. L., de Nucci G., Sulaeva O. Toward more GI-friendly anti-inflammatory medications // Curr. Treat. Opt. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 13, N 4. — P. 377—385.
25. Wallace J. L., Syer S., Denou E. et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis // Gastroenterol. — 2011. — Vol. 141. — P. 1314—1322.
26. Wallace J. L., Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter // Nat. Rev. Drug Disc. — 2015. — Vol. 14. — P. 329—345.
27. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H<sub>2</sub>S be the third endogenous gaseous transmitter? // FASEB J. — 2002. — Vol. 16. — P. 1792—1798.
28. Wu L., Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications // Pharmacol. Rev. — 2005. — Vol. 57. — P. 585—630.
29. Yeomans N. D. Consensus about managing gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? // BMC Med. — 2015. — Vol. 13. — P. 56—58.
30. Zanardo R. C., Brancaleone V., Distrutti E. et al. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation // FASEB J. — 2006. — Vol. 20. — P. 2118—2120.
31. Zheng L., Du X. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension // Cell. Biochem. Biophys. — 2014. — Vol. 69. — P. 209—211.

О. Н. Сулаева <sup>1</sup>, Дж. Л. Уоллас <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Университет Калгари, Канада

## Эффекты газообразных медиаторов: перспективы гастроинтестинальной протекции при использовании противовоспалительных препаратов

Нестероидные противовоспалительные препараты широко используют при лечении хронических воспалительных заболеваний. Несмотря на значительное купирование воспаления и боли, их длительное применение ассоциируется с рядом побочных эффектов, в частности поражением желудочно-кишечного тракта. Использование антисекреторных препаратов с целью гастропротекции не только не предотвращает, но и усугубляет поражение тонкой кишки. Открытие мощных противовоспалительных и цитопротекторных эффектов эндогенных газов — оксида азота, сероводорода и монооксида углерода стало основанием для разработки новых комбинированных препаратов, в состав которых, помимо ингибитора циклооксигеназы, входят молекулы, высвобождающие газовые медиаторы. Наиболее перспективным считается использование положительных эффектов сероводорода, который оказывает мощный цитопротекторный и противовоспалительный эффект, улучшает локальный кровоток, регулирует активность лейкоцитов, пролиферацию и апоптоз клеток и т. д. Получены доказательства выраженного защитного эффекта комплексных противовоспалительных препаратов, высвобождающих сероводород, что открывает новые перспективы относительно гастроинтестинальной протекции при лечении хронических воспалительных заболеваний.

**Ключевые слова:** гастроинтестинальная протекция, газовые медиаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, сероводород.

O. N. Sulaieva <sup>1</sup>, J. L. Wallace <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zaporizhzhya State Medical University

<sup>2</sup> University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

## Effects of gaseous mediators: perspectives of gastrointestinal protection under anti-inflammatory therapy

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are widely used for treatment of chronic inflammatory diseases. Despite significant beneficial effects, including reduction of inflammation and pain, prolonged use of non-steroidal anti-inflammatory drugs is associated with severe injury of gastrointestinal tract. Administration of antisecretory therapy combined with anti-inflammatory medications leads to severe damage of small intestine and enteropathy development. Discovery of potent anti-inflammatory and cytoprotective effects of endogenous nitric oxide, hydrogen sulphide and carbon monoxide promoted developing of new medications combining anti-inflammatory drugs with gas-releasing molecules. Hydrogen sulphide-releasing anti-inflammatory drugs are considered as one of the most promising therapy, associated with powerful anti-inflammatory and antioxidant effect, improvement of local blood flow, cell proliferation and apoptosis, etc. Growing body of evidences demonstrates protective effect and safety of H<sub>2</sub>S-releasing anti-inflammatory drugs that opens new perspectives for gastrointestinal protection under treatment of chronic inflammatory diseases.

**Key words:** gastrointestinal protection, gaseous mediators, anti-inflammatory therapy, hydrogen sulphide.

---

### Контактна інформація

Сулаева Оксана Миколаївна, д. мед. н, проф. кафедри гістології, цитології та ембріології  
69035, Запоріжжя, просп. Маяковського, 26  
E-mail: oksana.sulaieva@gmail.com

*Стаття надійшла до редакції 12 травня 2016 р.*