

СПОСІБ ПОГЛИБЛЕНОЇ ОЦІНКИ ГАСТРО- ТА ЕНТЕРОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ЯК ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЛІКІВ РІЗНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ГРУП

©Н. М. Серединська¹, К. С. Марченко-Толста², О. С. Суворова¹, Т. А. Бершова¹

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»¹

ПВНЗ «Київський медичний університет»²

РЕЗЮМЕ. На фоні розширення фармацевтичного ринку світу зростання призначень препаратів, надзвичайно широкого неконтрольованого їх застосування в процесі самолікування – особливої уваги заслуговують питання щодо негативного впливу ліків різних фармакологічних груп на органи травної системи. Враховуючи, що надзвичайно розповсюдженими побічними ефектами ліків є саме ураження органів травної системи, зокрема шлунково-кишкового тракту, актуальність питання щодо оцінки їх стану за дії лікарських засобів є безумовною. Моніторинг побічної дії ліків різних фармакотерапевтичних груп щодо впливу на шлунково-кишковий тракт, детальне дослідження стану слизових шлунка та кишечника, зокрема, за тривалого застосування препаратів на тлі хронічних захворювань ревматичного характеру, онкопатології, коморбідних станів, а також за наявності супутніх захворювань травної системи, є пріоритетними завданнями як фармакологів-експериментаторів, так і клініцистів. Необхідність детальної оцінки уражень слизових оболонок шлунка та кишечника потребує розробки нових препаратів, вивчення їх механізмів дії та особливостей фармакодинаміки, фармакокінетики, тропності до певних органів тощо, вивчення взаємодії препаратів різних фармакологічних та/або фармакотерапевтичних груп на тлі різноманітних захворювань, в т. ч. коморбідних станів, навіть, тих, що прямо не пов'язані з патологією шлунка і кишечника. Необхідність дослідження побічної, зокрема, гастро- та ентеротоксичної дії ліків, незаперечна, що потребує застосування відповідних методів оцінки стану слизових оболонок шлунка та кишечника.

Мета роботи – запропонувати спосіб поглибленої оцінки стану слизових оболонок шлунка та кишечника за дослідження гастротоксичної та ентеротоксичної дії ліків, що не призначені для лікування власне патології шлунка та кишечника, і застосовуються за різних патологічних станів, в тому числі – за коморбідних.

Матеріал та методи. У дослідженні використані статевозрілі нелінійні білі щури обох статей. Макроскопічно проведено обстеження слизових оболонок шлунка та кишечника. Визначені наявність, число та розмір усіх деструкцій, розроблені методи оцінки частоти та інтенсивності їхнього ураження як на моделях різних патологічних станів (в т. ч. – коморбідного), так і за застосування деяких НПЗП. Запропонована формула для визначення гастро- та ентеротоксичної активності лікарських засобів.

Результати. Запропонований детальний спосіб розширеної оцінки стану слизових оболонок шлунка та кишечника з урахуванням таких симптомів ураження як набряк (в т. ч. крипт), гіперемія (локальна та тотальна), петехії, крововиливи, ерозії, виразки. Рекомендовано визначати такі показники, як частота гастро- та/або ентеропатії, інтенсивність кожного з видів ураження та загальну інтенсивність гастропатії або інтенсивність ентеропатії, які найбільшою мірою характеризують усі зміни слизових оболонок шлунка та кишечника, ступінь цих змін за бальною шкалою. Зазначені показники можуть надати узагальнюючу характеристику стану слизових оболонок цих органів, як за умов патологічного процесу, так і за умов токсичного впливу ліків.

Частоту ушкоджень слизових оболонок шлунка та кишечника як за дії ліків, так і за патологічних станів, пропонується визначати шляхом підрахунку кожного з видів ушкодження відносно загальної кількості тварин у групі. Інтенсивність кожного з видів ушкодження слизових оболонок шлунка чи кишечника пропонується проводити за бальною оцінкою, яка, по-суті, відображає ступінь ушкодження. Кількість балів за кожним із зазначених ушкоджень слід підраховувати в усіх тварин даної групи. За відношенням загальної кількості балів за певним видом ушкоджень до загальної кількості тварин у групі потрібно визначати інтенсивність кожного з уражень (інтенсивність гіперемії, інтенсивність набряку тощо), тобто розраховувати інтенсивність як відношення сумарної кількості балів для всіх тварин, у яких спостерігалось певне ушкодження, до кількості тварин в групі. Наведено формулу для визначення гастро- та ентеротоксичної активності препаратів. Надані конкретні приклади підрахунку частоти та інтенсивності ушкодження слизових оболонок шлунка і кишечника, а також приклад визначення гастротоксичності нестероїдних протизапальних препаратів.

Висновки. Запропоновано поглиблений спосіб оцінки стану слизових оболонок шлунка та кишечника за вивчення побічної (гастро- та ентеротоксичної) дії ліків різних фармакологічних груп. Наведені конкретні приклади визначення частоти та інтенсивності ушкоджень слизової оболонки шлунка на тлі патологічних станів різного генезу, а також приклади дослідження гастротоксичного впливу нестероїдних протизапальних препаратів, різних за селективністю до циклооксигенази.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: побічна дія ліків; гастротоксичність; ентеротоксичність; спосіб оцінки.

Вступ. Спосіб життя та харчування, стресові реакції, інтенсифікація фізичних навантажень, наявні хвороби тощо, як відомо, можуть спричинити

негативний вплив на функціонування шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1–3]. Особливості функціонування ШКТ можуть відмічатися у пацієнтів

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення похилого віку, залежати від статевих відмінностей функціонування організму у різному віці тощо [4]. Негативні зміни у функціонуванні ШКТ нерідко потребують фармакологічної корекції. Гастропротекторна активність ліків різних груп широко вивчається у світі як за експериментальних, так і за клінічних досліджень [5–9]. На фоні розширення фармацевтичного ринку світу, зростання призначень ліків, за надзвичайно широкого неконтрольованого застосування препаратів у процесі самолікування особливої уваги заслуговує питання щодо негативного впливу ліків різних фармакологічних груп на органи травної системи. Зазначене питання зумовлене не лише розповсюдженістю побічного впливу ліків на органи травної системи, а й ступенем їхнього ураження, нерідко – загрозового для життя.

Серед побічних впливів ліків на ШКТ – як так звані контактні (безпосередні) ураження слизових оболонок, зокрема, шлунка (СОШ) та кишечника (СОК), так і токсичні впливи, що розвиваються за біотрансформації препаратів в печінці, у клітинах СОК. Один і той же препарат може чинити негативний вплив на різні відділи та органи травної системи [10].

Ступінь ураження СОШ та СОК за застосування препаратів різних фармакологічних груп неоднаковий. Нерідко суттєві ураження слизових шлунка та кишечника відмічаються за дії глюкокортикоїдів, антибіотиків, нестероїдних протизапальних засобів та препаратів інших груп.

Не можна окремо не сказати про ураження ШКТ, що віднесені до клас-специфічних, за застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Ушкодження ШКТ за їх дії проявляються у вигляді гастроінтестинальних порушень, включаючи ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, причому НПЗП можуть уражати як тонкий, так і товстий кишечник. Гастроінтестинальні порушення можуть бути як наслідком безпосереднього впливу кислотних НПЗП на слизові оболонки, так і зумовленими зниженням захисту слизових ШКТ відповідними простагландинами, синтез яких зменшується через інгібування ізоформ циклооксигенази за їхньої дії. Саме ризик виникнення та розвитку побічних ефектів щодо впливу на ШКТ є основним фактором, що обмежує застосування НПЗП. Досить широко в науковій літературі представлені дані щодо експериментального та клінічного дослідження гастротоксичного впливу НПЗП на тлі різних патологічних станів, тоді як вивченню ентеропатій не надано належної уваги [10, 11]. Частота проявів гастро- та/або ентеротоксичного ефектів за дії НПЗП сягає 53,4 % [12, 13]. Статистика США свідчить, що на придбання НПЗП населення країни витрачає близько 5 мільярдів доларів, при

цьому на кожний долар з цієї суми (0,66–1,25) долара додатково витрачається на лікування або профілактику гастроінтестинальних ускладнень. Факторами ризику для НПЗП-асоційованих гастропатій є похилий вік (старше 65 років), виразковий анамнез, супутній прийом препаратів, які впливають на згортання крові. Доречно згадати про побічну дію аспірину, зумовлену його антитромботичним впливом. Клінічними проявами ураження ШКТ за застосування НПЗП є диспепсія, відчуття тяжкості і печії в шлунку, нудота, поява різного ступеня ерозій, виразок, як у шлунку, так і в кишечнику, аж до шлунково-кишкових кровотеч та перфорації. Ризик такої патології зростає майже в 4 рази за регулярного (тривалого) застосування НПЗП.

Необхідність проведення моніторингу за станом ШКТ, зокрема, СОШ та СОК, фактично, за будь-якої патології, що супроводжується застосуванням препаратів різних фармакологічних груп, підтверджують результати наукових досліджень, що постійно впродовж численних років проводяться у світі [6, 14–17]. Особливе значення мають доклінічні та клінічні дослідження стану СОШ та СОК на тлі хронічних захворювань ревматичного характеру, на тлі онкопатології, на фоні коморбідних станів, а також за наявності супутніх із зазначеними захворювань травної системи, що потребують тривалого застосування препаратів.

Необхідність детальної оцінки уражень СОШ та СОК постає не лише у клінічній практиці, а й за розробки нових препаратів, за вивчення їхніх механізмів та особливостей фармакодинаміки, фармакокінетики, тропності до певних органів тощо, а також за експериментального дослідження побічної, зокрема, гастротоксичної дії ліків, в т. ч. на тлі взаємодії препаратів різних фармакологічних та/або фармакотерапевтичних груп за різноманітних захворювань (включаючи коморбідні стани), навіть, тих, що прямо не пов'язані з патологією шлунка і кишечника. Якщо за клінічного застосування ліків можна скористатися об'єктивними (біохімічний, морфологічний, інструментальний, рентгенологічний аналіз тощо) і суб'єктивними оцінками функціонування ШКТ, про які свідчать пацієнти (наявність болю та його інтенсивність і періодичність, печія, нудота тощо), то за дослідження дії ліків в експериментальних умовах з використанням тварин суб'єктивна оцінка, фактично, неможлива або обмежується суб'єктивною думкою дослідника. Тому оцінка побічної гастро- та ентеротоксичної дії ліків є актуальним завданням як для експериментаторів, так і для клініцистів.

Обґрунтування необхідності розробки способу поглибленої оцінки гастро- та ентеротоксичної дії ліків. У даній роботі мова піде про можливість оцінки негативної (побічної) дії не тих лікар-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення ських засобів, що коригують функції органів травної системи, відновлюючи гомеостаз власне за її захворювань, а препаратів, що регулюють функціонування інших органів і систем за їхньої патології, в т. ч. – коморбідної, і можуть спричиняти негативні ефекти щодо впливу на ШКТ. Тобто, йтиметься про оцінку побічної (та/або невідомої) дії лікарських засобів за використання удосконаленого, на нашу думку, методу, що дозволяє врахувати якнайбільшу кількість кожного з уражень ШКТ та їхній ступінь.

Загально визнані способи та методи оцінки стану СОШ за розробки препаратів з противиразковою активністю широко використовуються експериментаторами на різних модельних патологіях. Серед них, зокрема, «гострі», «підгострі», «хронічні» моделі виразкоутворення: гостра спирто-преднізолонова виразка шлунка, субхронічна аспіринова виразка шлунка, хронічна ацетатна виразка шлунка, стрес-індукована та іммобілізаційна моделі виразкоутворення тощо [18–20]. За розробки препаратів для терапії саме гастроентеральних порушень, крім оцінки стану СОШ, проводяться дослідження їхнього впливу на шлункову секрецію, на моторно-евакуаторну функцію шлунка і кишечника, на рівень рН, на численні біохімічні показники (активність ферментів, склад жовчі) тощо. На доклінічному етапі розробки препаратів, призначених для нормалізації функціонування ШКТ на тлі патологічних станів травної системи, також проводять патоморфологічні дослідження та враховують їхні результати.

За дослідження гастроентеротропної (в основному – гастропротекторної) дії ліків різних фармакотерапевтичних груп експериментатори, в основному, використовують відомий метод оцінки стану СОШ [20], згідно з яким відсутність видимих ушкоджень оцінюється в 0 балів, наявність набряку та крововиливів, а також дефекти СОШ діаметром 1–2 мм, що належать до виразок першого ступеня тяжкості, оцінюються в 1 бал, а декілька виразок невеликого розміру (2–3 мм; другий ступінь тяжкості) оцінюються у 2 бали. За даним способом оцінки стану СОШ одна виразка розміром понад 3 мм відносяться до третього ступеня тяжкості і оцінюється у 3 бали, а декілька – у 4 бали. Перфоративні та пенетруючі у сусідні органи виразки належать до пошкоджень четвертого ступеня тяжкості і оцінюються у 5 балів. При цьому множинність пошкодження визначається як середня кількість балів на одну тварину. Даний спосіб, по-суті, дозволяє врахувати виразковий індекс, так званий індекс Паулса (Pauls F. et al., 1947) за відповідною формулою і гастропротекторну активність щодо впливу на виразкоутворення [21–24].

Водночас, він (метод) унеможливує отримання більш детальної характеристики ураження

СОШ та взагалі не поширюється на оцінку уражень СОК. На нашу думку, більш повна характеристика оцінки стану не лише СОШ, а й СОК може бути надана, зокрема, за здійснення підрахунку саме кількості (об'єктивна характеристика) та інтенсивності і розмірів (суб'єктивна та об'єктивна відповідно оцінка дослідника) усіх виявлених деструкцій слизових оболонок, зокрема, випадків гіперемії (локальної чи тотальної), петехій, крововиливів, набряку чи згладженості крипти, ерозій. Хоча відомим способом передбачено визначення множинності ураження у балах на одну тварину, не виявляється можливим оцінювати точну кількість виразок (декларований вищезгаданим методом термін «декілька виразок») і брати до уваги різне число виразок різного розміру, що можуть спостерігатися у однієї тварини. До того, може відзначитися ситуація, коли у різній кількості тварин можуть бути виразки різних розмірів. Доказом такого твердження, на нашу думку, може бути ситуація, що виникла за власних досліджень. До прикладу, за умов підрахунку кількості виразок у щурів було встановлено, що у всіх шістьох тварин дослідної групи нараховувалося загалом 16 виразок невеликих розмірів (2,67 виразки на 1 тварину, тобто – декілька, що за відомого методу можна оцінити у 2 бали). У двох з шести тварин цієї ж групи, крім невеликих виразок, було виявлено по 2 виразки по 4 мм, а у трьох – по 3 виразки розміром по 5 мм. Фактично у п'яти тварин з шести у групі спостерігалось по «декілька» (як зазначає відомий метод) великих виразок, тобто 0,83 виразки на 1 тварину, що оцінюється у 4 бали. Водночас, процент тварин з виразками різних розмірів (невеликих і великих) – різний : 100% і 83% відповідно. Аналогічна ситуація може спостерігатися й за оцінки частоти та інтенсивності інших видів ушкоджень СОШ та СОК.

Крім того, за визначення лише виразкового індексу з використанням вищезазначеного методу не завжди враховуються та аналізуються усі види деструкцій слизових оболонок та їхня частота. Загальноприйнятий метод оцінки стану СОШ також не надає можливості визначити частоту та інтенсивність кожного з видів інтестинальних уражень. Дані факти зумовили доцільність більш детальної, ніж за вищенаведеною шкалою, оцінки стану СОШ та СОК з урахуванням найпоширеніших симптомів ураження, їхніх частоти та ступеня.

Мета роботи – запропонувати спосіб поглибленої оцінки стану слизових оболонок шлунка та кишечника за дослідження побічної – гастротоксичної та ентеротоксичної дії ліків, що не призначені для лікування власне патології шлунка та кишечника, і застосовуються за різних патологічних станів, в тому числі – за коморбідних.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Матеріал і методи дослідження. Тест-система та метод підготовки до дослідження. Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням «Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986 р.) [25], Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Евтаназію тварин проводили шляхом цервікальної дислокації. У дослідженні використані статевозрілі нелінійні білі щури обох статей. Після евтаназії у тварин щонайшвидше шляхом лапаротомії та препарації вилучали шлунок з верхнім відділом тонкого кишечника (довжина кишечника – до 10 см) з метою подальшого дослідження СОШ та СОК. Кишечник акуратно відсікали від шлунка. Довжина кишечника може визначатися дослідником у залежності від завдання, від передбачуваного впливу ксенобіотика на той чи інший відділ кишечника тощо. Тоді вилучаються окремо шлунок і окремо відповідний відділ кишечника. Після розтину шлунка по великій кривизні, а кишечника – після повздовжнього розтину, та промивання препаратів цих органів у фізіологічному розчині, їх фіксували за допомогою голок на коркової (можна – на парафіновій) поверхні (пластині). Макроскопічно за яскравого вертикального освітлення (можна – за допомогою лупи) проводили обстеження СОШ та СОК і визначали наявність, число та розмір усіх деструкцій на СОШ і СОК та фіксували їх для кожної тварини окремо.

Моделі патологічних станів. Ад'ювантний артрит (АА) моделювали шляхом підшкірного введення повного ад'юванта Фрейнда у підошовний апоневроз задньої кінцівки щура в об'ємі 0,1 мл [26–28].

Артеріальна гіпертензія (АГ) була індукована сольовим навантаженням протягом 21 доби шляхом пиття сольового розчину (1 % розчин натрію хлориду) за вільного доступу до нього тварин [29–31].

Коморбідний стан (АГ+АА) моделювали за індукції АА на тлі вже сформованої АГ [32].

Обґрунтування вибору патологічних станів. Обрані експериментальні патологічні стани є хронічними процесами різної етіології. Кожний етап розвитку хронічної патології в експерименті доцільно супроводжувати дослідженнями щодо стану СОШ і СОК. Фармакологічна корекція зазначених патологічних станів здійснюється за тривалого застосування ліків різних груп. За хронічних патологічних станів також доцільно проводити моніто-

ринг стану СОШ та СОК і визначати гастро- та ентеротоксичну дію ліків за тривалого їхнього застосування. Оцінка стану СОШ та СОК на тлі різноманітних станів може використовуватися для прогнозу щодо необхідності відповідної коригувальної терапії.

Застосування пропонованого способу дозволяє проводити дослідження стану СОШ та СОК як у прикінцевий термін застосування ліків, так і динамічні дослідження у потрібні (наприклад, зумовлені фазністю патологічного процесу) терміни. Зрозуміло, що динамічні дослідження потребуватимуть додаткових груп тварин.

Досліджувані лікарські засоби та дози. Нестероїдні протизапальні препарати Диклофенак натрію та Німесулід вводили у шлунок через спеціальний металевий зонд щоденно упродовж 60 діб від індукції запалення в 1 % крохмальному завесі у терапевтичних дозах 8,0 мг/кг та 15,0 мг/кг відповідно, визначених з урахуванням коефіцієнта виводової чутливості.

Статистична обробка. Дані представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартної похибки репрезентативності середнього значення, отриманих за допомогою пакету програм «Statistica for Windows 6.0». За нормального розподілу достовірність міжгрупових відмінностей визначали за параметричним критерієм t Стьюдента, а у разі невідповідності нормальному розподілу – непараметричним критерієм Мана – Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості $p \leq 0,05$.

Суть способу поглибленої оцінки стану слизових оболонок шлунка і кишечника. Пропонується спосіб розширеної оцінки стану СОШ та СОК з урахуванням таких симптомів ураження як набряк (в т. ч. крипт), гіперемія (локальна та тотальна), петехії, крововиливи, ерозії, виразки. На наш погляд, доцільно у випадках, коли вивчається вплив лікарського засобу (або будь-якого ксенобіотика) за умов певної патології визначати такі показники, як частота гастро- та/або ентеропатії, інтенсивність кожного з видів ураження та загальну інтенсивність гастропатії (ІГ) або інтенсивність ентеропатії (ІЕ), які найбільшою мірою характеризували б усі зміни СОШ та СОК, ступінь цих змін за бальною шкалою. Саме такі показники можуть надати узагальнювальну характеристику стану слизових оболонок цих органів, як за умов патологічного процесу, так і за умов терапевтичного (або токсичного) впливу ліків. Таким чином, пропонований спосіб дає можливість оцінити не лише стан СОШ, як це було можливим за використання відомого методу, а й стан СОК. До того ж, оцінка стану СОШ та СОК, крім бальної шкали інтенсивності кожного з видів ушкодження та загального де-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

структивного ушкодження, надає можливість визначити частоту прояву кожного з видів деструкції (частота гіперемії, частота набряку і т. д.), а також підрахувати частоту загального ушкодження слизових оболонок зазначених органів (з урахуванням усіх видів пошкоджень). Вважаємо за доцільне наголосити, що визначення загальної ІГ або ІЕ є інтегральними показниками ураження і тому саме вони, на нашу думку, повинні визначатися, фактично, кожного разу, коли йдеться про дослідження гастро- чи ентеротоксичного впливу препаратів. Визначення інтенсивності окремих видів деструкцій необхідне для підрахунку кількості балів за кожним з уражень, але детального аналізу кожний з цих показників може потребувати лише за встановлення механізму гастро- або ентеротоксичної дії ліків, або пріоритетного впливу тощо. Наприклад, якщо дослідник бажає визначити механізм появи петехій або крововиливу за застосування відповідного препарату, або встановити власне здатність даного препарату впливати на судини слизових оболонок, або досліднику відомі дані щодо можливого впливу на судини метаболітів, що утворюються в результаті біотрансформації певного препарату, тоді він повинен зосередити прицільну увагу на більш детальній характеристиці частоти та інтенсивності відповідних деструкцій (частота та інтенсивність петехій, гіперемії, крововиливу).

За визначення гастро- та/або ентеротоксичної (побічної) дії ліків, крім зазначених вище інтенсивності та частоти ураження СОШ та СОК, обов'язковими дослідженнями повинні бути встановлення здуття шлунка, визначення рН вмісту шлунка, а також коефіцієнт маси шлунка. Факт збереження/згладженості крипт може бути ще однією характеристикою стану СОШ. Додатковим, а часто – необхідним (за виявлення відповідного ураження СОШ та СОК), особливо, за тривалого уведення препаратів, є патоморфологічне дослідження. Вочевидь, за сучасних умов розвитку технологій можливе документування виявлених деструкцій слизових оболонок за фотографування. Таким чином, доцільним та патогенетично і морфологічно обґрунтованим за оцінки побічної (а також невідомої) дії лікарських засобів на тлі патологічних станів різного ґенезу є дослідження частоти та інтенсивності кожного із зазначених видів уражень СОШ та СОК, підрахунок загальних показників частоти гастро- та ентеропатії (ЧГ і ЧЕ відповідно) та інтенсивності (ІГ і ІЕ), а також визначення здуття, рН вмісту шлунка, наявності крипт, а також коефіцієнта маси шлунка. До того, за тривалого застосування препаратів доцільне проведення патоморфологічних досліджень.

Частоту ушкоджень СОШ та СОК як за дії ліків, так і за патологічних станів, пропонується визнача-

ти шляхом підрахунку кожного з видів ушкодження відносно загальної кількості тварин у групі.

Приклад: гіперемія СОШ спостерігалася у 4 з 10 тварин у групі (4/10). У 3 тварин цієї ж групи відзначалися петехії (3/10), а у 2 тварин – набряк СОШ (2/10). Інших ушкоджень не відзначалося. Отже, загальна частота ураження шлунка ЧГ визначалася як відношення кількості усіх уражень (9) до кількості тварин у групі (10) і становила – 0,9. Аналогічним чином можна підрахувати частоту ентеропатії (ЧЕ).

Оцінку усіх виявлених ушкоджень СОШ та СОК як за дії ліків, так і за патологічних станів, пропонується проводити за наступними показниками та їхньою бальною оцінкою, яка, по-суті, відображає інтенсивність (ступінь) ушкодження:

- а) 0 балів – відсутність видимих ушкоджень;
- б) 1 бал – локальна гіперемія слизової оболонки шлунка/кишечника;
- в) 2 бали – тотальна гіперемія слизової оболонки шлунка/кишечника;
- г) 3 бали – наявність набряку слизової оболонки шлунка/кишечника та/або крипт;
- д) 4 бали – петехії та/або крововиливи (діаметр понад 2 мм) на слизових шлунка/кишечника;
- е) 5 балів – наявність 1–3 невеликих (діаметр 2–3 мм) виразок шлунка/кишечника;
- є) 6 балів – більше 3 невеликих виразок (діаметр 2–3 мм) чи 1 виразка великих розмірів (діаметр 3–5 мм) шлунка/кишечника;
- ж) 7 балів – одна виразка значних розмірів (діаметр більше за 5 мм) шлунка/кишечника;
- з) 8 балів – більше однієї (усі) виразки великих розмірів (діаметр більше за 5 мм) шлунка/кишечника;
- и) 9 балів – проривна виразка шлунка/кишечника.

Кількість балів за кожним із зазначених ушкоджень слід підраховувати у всіх тварин даної групи. За відношенням загальної кількості балів за певним видом ушкоджень до загальної кількості тварин у групі з'явиться можливість визначити інтенсивність кожного з уражень (інтенсивність гіперемії, інтенсивність набряку тощо), тобто розраховувати інтенсивність як відношення сумарної кількості балів для всіх тварин, у яких спостерігалася певне ушкодження, до кількості тварин в групі.

За результатами дослідження на тваринах однієї групи (n=10) наведемо приклади оцінки ІГ за різними видами ушкодження СОШ.

Вид ураження – гіперемія: локальна гіперемія СОШ, що оцінюється за пропонованим способом в 1 бал, спостерігалася у 3 з 10 тварин у групі (3/10). Загальна кількість балів локальної гіперемії – 3. Водночас, тотальна гіперемія СОШ, що оцінюється у 2 бали, спостерігалася у 4 з 10 тварин цієї ж групи

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення (4/10). Загальна кількість балів тотальної гіперемії – 8. Отже, інтенсивність гіперемії – $(8+3)/10 = 1,1$.

Вид ураження – петехії: наявність петехій на СОШ, що оцінюється у 4 бали, спостерігалася у 2 з 10 тварин (2/10). Загальна кількість балів – 8. Звідси – інтенсивність петехіального ушкодження СОШ становить 0,8.

Якщо у тварин даної групи більше ніяких ушкоджень СОШ не спостерігалася, то загальна інтенсивність її ураження – ІГ – становить 1,9 (інтенсивність гіперемії + інтенсивність петехіального ураження – $1,1 + 0,8$). Аналогічним способом можна визначити ІЕ.

Саме ІГ та ІЕ, на нашу думку, є узагальнювальними показниками щодо стану СОШ чи СОК. Таким чином, визначивши інтенсивність кожного з видів деструктивного ураження СОШ (або СОК), можна підрахувати загальну інтенсивність гастротоксичної (або ентеротоксичної) дії препарату, в т. ч. за патологічних процесів. При цьому пропонується нами спосіб не нівелює можливості підрахунку виразкового індексу, як це описувалося раніше (Pauls F. et al., 1947). Водночас, за дослідження побічної дії препаратів повинна визначатися не гастро- чи ентеропротекторна, а гастро- та ентеротоксична активність. Використовуючи пропонується нами спосіб можна визначити гастро- та ентеротоксичну активність не лише за провиразковою, а й за прогіперемічною, пронабряковою дією, а також за всіма видами ушкоджень.

Результати й обговорення. З метою демонстрації використання пропонується способу, зо-

крема, за оцінки стану СОШ в експериментальній практиці, наводимо результати власних досліджень, отримані за різних патологічних станів – за експериментального ревматоїдного артриту – АА, за АГ, за коморбідного стану (АГ+АА), а також за дії НПЗП на тлі АА. На тлі зазначених патологічних станів, враховуючи частоту кожного з виявлених видів ушкодження СОШ, була підрахована ЧГ у різні терміни спостереження за тваринами (табл. 1). У значній кількості щурів з АА відмічалися гіперемія, точкові крововиливи та набряк слизової оболонки шлунка впродовж усього терміну спостереження. На 14 добу від індукції запалення і до періоду згасання (60 доба) відзначалися виразки невеликих розмірів у двох тварин. Кількість тварин з набряком СОШ зростала з розвитком АА. Найчастіше у тварин на тлі АА реєструвалися судинні ураження СОШ упродовж усіх термінів спостереження. Частота ушкоджень СОШ (ЧГ) зростала до 28 доби від початку АА.

За наданими у таблиці 1 значеннями можна підрахувати частоту кожного з видів ушкодження за будь-якого патологічного стану. За АА судинні та виразкові ушкодження, а також набряк, спостерігалися частіше, ніж за АГ. За АГ не з'являлося виразок на СОШ, як і за коморбідного стану. Частота гіперемії за асоційованої патології у період маніфестації та згасання запалення (з 28 доби до 60 доби) була вищою, ніж за АА. Вочевидь, частота деструкцій СОШ у тварин з різними видами модельних патологічних станів та в інтактних тварин суттєво відрізнялася.

Таблиця 1. Частота гастропатії (ЧГ) на тлі ад'ювантного артриту, артеріальної гіпертензії та коморбідного стану

Показник	Термін спостереження, доба				
	7	14	28	42	60
1	2	3	4	5	6
Інтактні тварини					
Гіперемія	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
Петехії	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
Набряк	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Виразки	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
ЧГ	0	0	0	0,2	0
Ад'ювантний артрит					
Гіперемія (локальна та тотальна)	8/20*	11/20	12/20	7/20	12/20
Петехії	8/20	11/20	11/20	3/20	4/20
Набряк	4/20	4/20	4/20	7/20	10/20
Виразки	0/20	2/20	2/20	2/20	2/20
ЧГ	1,0	1,4	1,45	0,95	1,4
Артеріальна гіпертензія					
Гіперемія	3/25	3/25	13/25	8/25	8/25
Петехії	0/25	8/25	5/25	1/25	3/25
Набряк	2/25	2/25	5/25	11/25	15/25
Виразки	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25

1	2	3	4	5	6
ЧГ	0,2	0,4	0,92	0,8	1,04
Артеріальна гіпертензія, коморбідна з ад'ювантним артритом					
Гіперемія	8/20	10/20	15/20	11/20	13/20
Петехії	0/20	0/20	12/20	2/20	7/20
Набряк	2/20	8/20	16/20	14/20	8/20
Виразки	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
ЧГ	0,5	0,9	2,2	1,35	1,40

Примітка. * – тут і в наступній таблиці – відношення кількості тварин з наявністю відповідного ефекту до кількості тварин в групі.

Наведемо приклад визначення ЧЕ через 60 діб від індукції кожного з патологічних процесів (табл. 2).

В інтактних тварин не зареєстровано суттєвих змін СОК. У 53 % щурів з АА відзначалися гіперемія, а у третини – набряк СОК, що позначилося на значенні ЧЕ – 0,87. За коморбідного стану гіперемія та набряк СОК відмічалися у 20 % тварин. Найвища частота деструктивних змін СОК зареєстрована за АГ, коли ЧЕ становила 1. Порівнюючи ЧГ та ЧЕ, що спостерігалися через 60 діб від індукції кожного з досліджуваних патологічних процесів, можна зробити висновок, що частота деструкцій СОШ перевищує частоту ушкоджень кишечника.

мія та набряк СОК відмічалися у 20 % тварин. Найвища частота деструктивних змін СОК зареєстрована за АГ, коли ЧЕ становила 1. Порівнюючи ЧГ та ЧЕ, що спостерігалися через 60 діб від індукції кожного з досліджуваних патологічних процесів, можна зробити висновок, що частота деструкцій СОШ перевищує частоту ушкоджень кишечника.

Таблиця 2. Частота ентеропатії (ЧЕ) на тлі ад'ювантного артриту, артеріальної гіпертензії та коморбідного стану

Показник	Термін спостереження – 60 доба
Інтактні тварини	
Гіперемія	0/10
Петехії	1/10
Набряк	0/10
Виразки	0/10
ЧЕ	0,1
Ад'ювантний артрит	
Гіперемія	8/15
Петехії	0/15
Набряк	5/15
Виразки	0/15
ЧЕ	0,87
Артеріальна гіпертензія	
Гіперемія	10/15
Петехії	0/15
Набряк	5/15
Виразки	0/15
ЧЕ	1,0
Артеріальна гіпертензія, коморбідна з ад'ювантним артритом	
Гіперемія	2/10
Петехії	0/10
Набряк	2/10
Виразки	0/10
ЧЕ	0,4

Наведемо приклад визначення ІГ на тлі АА у щурів, лікованих НПЗП, різними за селективністю до ізоформ циклооксигенази – Диклофенаку та Німесуліді. У однієї тварини групи позитивного контролю (щур цієї групи отримували 1 % крохмальний клейстер в об'ємі, аналогічному до того, який уводили лікованим тваринам) зареєстрована

на локальна гіперемія, що оцінено за пропонованою нами вищенаведеною шкалою в 1 бал. Інших гастропатичних змін у щурів зазначеної групи не спостерігалось. Вельми суттєві ураження СОШ за АА характеризувалися гіперемією СОШ, її набряком, появою ерозій та виразок. Набряк СОШ збільшувався у період згасання патологічного

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення процесу (АА). За підрахунку середньої суми балів на одну тварину за інтенсивністю усіх видів ушкоджень СОШ встановлено, що до 28-ї доби від індукції запального процесу інтенсивність, як і частота ураження, у нелікованих тварин з АА зроста-

ла (табл. 3; (див. табл. 1)). НПЗП суттєво підвищували ІГ на тлі експериментального РА, про що свідчить значне зростання цього показника як за застосування Диклофенаку, так і за застосування Німесулід.

Таблиця 3. Оцінка інтенсивності гастропатії (середня сума балів за усіма видами уражень на одну тварину) у щурів (n=30) з ад'ювантним артритом за дії Диклофенаку та Німесулід

Група	Термін спостереження, доба				
	7	14	28	42	60
Позитивний контроль	0	0	0	0,03	0
АА	3,3	4,6	7,06	2,4	1,8
АА+Диклофенак	7,6*	4,6	10,9*	7,0*	3,2*
АА+Німесулід	3,6	9,6*	7,9	5,8*	2,0

Примітка: * – $p \leq 0,05$ відносно значення у нелікованих тварин на відповідний термін спостереження.

Ураження СОШ вищої інтенсивності, ніж у нелікованих тварин, спостерігалися за застосування Диклофенаку упродовж семи діб (гострий період запалення), а також у період генералізації запального процесу (28–42 доба), що може бути свідченням гастротоксичної (побічної) дії препарату, що проявлялася на тлі АА. Побічна дія Німесулід найбільшою мірою виявлялася через 14 діб від індукції запалення та у період з 42-ї доби до 60-ї доби, про що свідчить зростання інтенсивності ураження СОШ. Пропонований спосіб надає можливість аналогічним чином визначати ІЕ.

Отримані пропонованим способом результати, дозволяють свідчити про ступінь ураження СОШ (або СОК), про час настання та тривалість негативного впливу препаратів на ШКТ, дають можливість визначити гастротоксичну (або ентеротоксичну) активність як за загальною інтенсивністю, так і за окремими видами ураження, а також опосередковано можуть визначити доцільність призначення засобів ад'ювантної терапії для нормалізації стану слизових оболонок у відповідні терміни.

Поглиблений спосіб оцінки стану СОШ та СОК дозволяє враховувати не лише виразковий індекс, як це визначається за відомого методу дослідження гастропротекторної активності препаратів, а й інші види уражень слизових оболонок, що характеризують токсичну (побічну) дію ліків. Так, за підрахунку гастропротекторної активності користуються формулою: $GA = [(VI_{\text{контроль}} - VI_{\text{дослід}}) / VI_{\text{контроль}}] \times 100$, де GA – гастропротекторна активність; VI – виразковий індекс. Пропонований спосіб оцінки побічної дії ліків щодо негативного впливу на ШКТ дозволяє ви-

значити їхню гастро- та ентеротоксичну активність (%), використовуючи трансформовану формулу відносно тієї, що декларована за дослідження гастропротекторної дії: $GT = [(IG_{\text{дослід}} - IG_{\text{контроль}}) / IG_{\text{дослід}}] \times 100$, де GT – гастротоксична активність, $IG_{\text{контроль}}$ – інтенсивність гастропатії у тварин контрольної групи, $IG_{\text{дослід}}$ – інтенсивність гастропатії у тварин дослідної групи. Аналогічним чином, використовуючи значення ІЕ у тварин дослідної та контрольної груп, можна підрахувати ентеротоксичну (ЕТ) активність препаратів. Вочевидь, порівнюючи референтні значення гастропротекторної активності, що описані у відповідних джерелах, посилання на які наведені, а також надану нами трансформовану формулу визначення гастро- та ентеротоксичної дії ліків і значення ІГ, зокрема, в групі тварин позитивного та негативного (неліковані щури з АА) контролів, можна вважати, що значення GT або ET, яке перевищує 2, свідчить про прояв гастро- чи ентеротоксичної дії.

Користуючись даними щодо ІГ за АА, за застосування НПЗП на фоні патологічного стану (див. табл. 3) та зазначеною формулою, наводимо приклад визначення GT (гастротоксичної активності) Диклофенаку та Німесулід.

Як свідчать дані таблиці 4, GT Диклофенаку значно сильніша за дію Німесулід. Звісно, результат був прогнозованим. Водночас, ми наводимо даний приклад саме для підтвердження дієвості пропонованого способу оцінки побічної дії ліків щодо впливу на ШКТ, в т. ч. – за їхнього тривалого застосування на тлі хронічного запального процесу.

Зауважимо, що використовуючи показник лише виразкового індексу, дослідник «втрачає»

Таблиця 4. Гастротоксична активність (%) Диклофенаку та Німесулід на тлі ад'ювантного артриту

Група	Термін спостереження, доба			
	7	28	42	60
АА+Диклофенак	56,6	35,2	65	43,8
АА+Німесулід	8,3	10,6	58,6	10

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення інформацію щодо інших видів ушкодження і, що надзвичайно важливо, інформацію щодо інтенсивності ураження СОШ та СОК. На підтвердження цього доцільно засвідчити, що, як зазначалося в таблиці 1, поодинокі виразки незначних розмірів спостерігалися у 10 % щурів з АА, починаючи з 14 доби від введення патогенного агента. За даними наших досліджень встановлено, що за застосування Диклофенаку натрію тлі АА у 40 % тварин на 7 добу і у 67 % щурів на 28 добу відзначаються виразки незначних розмірів, що оцінюються в 1 бал. На фоні застосування Німесуліді виразкові дефекти невеликого розміру (1 бал) у 20 % тварин спостерігалися лише на 14-ту добу від індукції АА. В інші терміни спостереження виразок на СОШ не відзначалося. Але, як свідчать результати досліджень, наведені у таблицях 3 і 4, стан СОШ характеризувався іншими видами ушкоджень та суттєво змінювався як за патологічного процесу, так і за дії ліків, яку можна охарактеризувати як гастротоксичну – побічну.

Ще однією позитивною характеристикою ефективності даного способу є можливість динамічного спостереження за станом слизових оболонок у тварин однієї групи. Такий результат може ілюструвати зміну гастротоксичної (ентеротоксичної) активності препаратів упродовж розвитку патологічного процесу. Отримання цієї інформації може слугувати розкриттю невідомих механізмів побічної дії з урахуванням токсикодинаміки та токсикокінетики ліків на певних етапах розвитку захворювання та формування напрямку подальших досліджень. До прикладу, зважаючи на результати, наведені у таблиці 4, виникає запитання, чому саме на 42 добу патологічного процесу значно зростає гастротоксичність як Диклофенаку (майже удвічі), так і Німесуліді (більш ніж у п'ять разів), порівняно з попереднім терміном дослідження

(28 доба), при цьому інтенсивність уражень СОШ у нелікованих тварин значно знижується (табл. 2)? Зрозуміло, що відповідь на поставлене і ряд інших питань можна буде отримати, вочевидь, за спеціально спланованих наступних досліджень.

Підтвердження доцільності застосування пропонованого способу поглибленої оцінки стану СОШ та СОК за дослідження побічної дії ліків обґрунтовано можливістю охарактеризувати численні види ушкоджень, їхню частоту та інтенсивність і визначити гастро- та ентоеротоксичну активність препаратів.

Висновки. 1. Пропонується поглиблений спосіб оцінки стану слизових оболонок шлунка та кишечника за вивчення побічної (гастро- та ентоеротоксичної) дії ліків різних фармакологічних груп.

2. Пропонований спосіб оцінки стану слизових оболонок шлунка та кишечника відрізняється від загальновідомого методу дослідження тим, що дає можливість, крім виразкового індексу, визначати частоту та інтенсивність (ступінь) ушкодження стану слизових оболонок шлунка та кишечника.

3. Пропонований спосіб оцінки стану слизових оболонок шлунка та кишечника може бути використаний за дослідження побічної дії ліків на тлі патологічних станів різного ґенезу за визначення їхніх гастротоксичного та ентоеротоксичного ефектів як загальних, так і за будь-яким з видів ушкодження.

4. У роботі наведені конкретні приклади визначення частоти та інтенсивності ушкоджень (гіперемія загальна і тотальна, петехії, набряк, виразки) слизової оболонки шлунка на тлі патологічних станів різного ґенезу, а також приклади дослідження гастротоксичного впливу нестероїдних протизапальних препаратів, різних за селективністю до циклооксигенази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome—implications for health and intestinal disease / R. J. S. Costa, R. M. J. Snipe, C. M. Kitic, P. R. Gibson. – 07 June 2017. DOI: 10.1111/apt.14157.

2. The effect of group-based education on gastrointestinal symptoms and quality of life in patients with celiac disease: randomized controlled clinical trial / Z. A. Namvar, R. Mahdavi, M. Shirmohammadi, Z. Nikniaz // BMC Gastroenterology. – 2022. – Vol. 22, No. 18.

3. Cantarero-Prieto D. The effects of gastrointestinal disturbances on the onset of depression and anxiety / D. Cantarero-Prieto, P. Moreno-Mencia // PLoS ONE. – 2022. – Vol. 17 (1). DOI: 10.1371/journal.pone.0262712.

4. Jain Vishal. Gastrointestinal Side Effects of Prescription Medications in the Older Adult / Vishal Jain, C. S. Pitchumoni // Journal of Clinical Gastroenterology: –

2009. – Vol. 43, Issue 2. – P. 103–110. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818f9227.

5. Wallace J. L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies [Text] / J. L. Wallace // The British Journal of Pharmacology. – 2012. – Vol. 165, No. 1. – P. 67–74.

6. Effects of medicines used to treat gastrointestinal diseases on the pharmacokinetics of coadministered drugs: a PEARRL Review / C. Litou, A. Effinger, E. S. Kostewicz [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. – 2019. – No. 71 (4). – P. 643–673. DOI: 10.1111/jphp.12983. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30062750.

7. Westergren T. Characterization of gastrointestinal adverse effects reported in clinical studies of corticosteroid therapy / T. Westergren, S. Narum, M. Klemp // Journal of Clinical Epidemiology. – 2018. – Vol. 94. – P. 19–26. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.018.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

8. Gastroprotective Effects of Paeonia Extract Mixture HT074 against Experimental Gastric Ulcers in Rats / Kim Young-Sik, Jin Park Hyo, Kim Hocheol, Song Jungbin, Lee Donghun // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2019, – Article ID 3546258. – P. 13. DOI: 10.1155/2019/3546258.
9. Hama Amin R. T. Gastroprotective Effect of Azilsartan Through Ameliorating Oxidative Stress, Inflammation, and Restoring Hydroxyproline, and Gastrin Levels in Ethanol-Induced Gastric Ulcer / R. T. Hama Amin, T. A. Aziz // Journal of Inflammation Research. – 2022. – Vol. 15. – P. 2911–2923.
10. Побічні ефекти різних медикаментів на шлунково-кишковий тракт / С. М. Ткач, Л. О. Онищук, Г. П. Балабанцева, Ю. В. Чичула // Медична наука України. – 2015. – Т. 11, № 1–2. – С. 99–104. <http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvnm>.
11. Fortun P. J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine [Text] / P. J. Fortun, C. J. Hawkey // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2005. – No. 21. – P. 169–175.
12. Каратеев А. Е. Целекоксиб, эторикокиб, мелоксикам и нимесулид: достоинства и недостатки / А. Е. Каратеев // Ревматология. Травматология. Ортопедия. – 2011. – № 1. – С. 9–19.
13. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study) / B. Combe, G. Swergold, J. McLaay [et al.] // Rheumatology (Oxf.). – 2009. – Vol. 48, No. 4. – P. 425–432.
14. Walsh C. T. Methods for the analysis of intestinal function / C. T. Walsh, R. R. Levine // Environ Health Perspect. – 1979. – No. 33. – P. 17–23. DOI: 10.1289/ehp.793317.
15. Ross S. D. Drug-related adverse events: a readers' guide to assessing literature reviews and meta-analyses / S. D. Ross // Arch. Intern. Med. – 2001. – No. 161. – P. 1041–1046.
16. Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome—implications for health and intestinal disease / R. J. S. Costa, R. M. J. Snipe, C. M. Kitic, P. R. Gibson. – 2017. DOI: 10.1111/apt.14157.
17. PRISMA Harms: improving harms reporting in systematic reviews / L. Zorzela, Y. K. Loke, J. P. Ioannidis [et al.] // BMJ. – 2016. – 352. – i157. DOI: 10.1136/bmj.i157.
18. Алиев А. Д. Влияние преднизолона на развитие экспериментальных язв желудка у крыс / А. Д. Алиев // Материалы выездной научной сессии: Азербайджанский гос. ин-т усовершенствования врачей. – Махачкала, 1973. – Т. 4. – С. 19–20.
19. Аруин Л. И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии / Л. И. Аруин // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 5 (73). – С. 92–103.
20. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
21. Оболенцева Г. В. Влияние некоторых флавоноидных соединений на образование экспериментальных язв желудка у крыс / Г. В. Оболенцева, Я. И. Хаджай // Бюл. эксперим. биологии. – 1964. – № 9. – С. 86–88.
22. Саватеева-Любимова Т. Н. Гастропротекторная активность аналогов дипептида глутамил-триптофана и мелатонина / Т. Н. Саватеева-Любимова, К. В. Сивак, В. В. Малинин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 2. – С. 17–21.
23. Изучение противоязвенной активности комплексного растительного экстракта при экспериментальных язвах желудка / Е. В. Ферубко, С. М. Николаев, К. А. Пупыкина, Т. Д. Даргаева // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27783>
24. Вплив нових фітопрепаратів на основі соку подорожника на секрецію шлункового соку та стан слизової оболонки шлунка щурів за умов норми та патології / Л. В. Яковлева, О. П. Маційчук, Є. О. Ковальова, Н. С. Чорна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – Т. 30, № 5. – С. 88–92.
25. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
26. Саратиков А. С. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия) [Текст] / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, Т. П. Прищеп. – Томск, 1983. – 104 с.
27. Kannan K. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease [Text] / K. Kannan, R. A. Ortmann, D. Kimpe // Pathophysiology. – 2005. – Vol. 12, No. 3. – P. 167–181.
28. Animal models of rheumatoid arthritis [Text] / L. A. Darren, M. M. Ashley, B. Mc. Iain, Y. L. Foo // Eur. J. Immunol. – 2013. – Vol. 39, No. 8. – P. 2040–2044.
29. Somova L. I. An experimental rat model of self-sensitive hypertension; biochemical and morphological parameters and sympathetic nervous system [Text] / L. I. Somova, M. L. Channa, M. S. Khan // J. S Afr. Vet. Assoc. – 1999. – Vol. 70, No. 1. – P. 14–17.
30. Моделювання артеріальної гіпертензії шляхом тривалого сольового навантаження. Моніторинг функціонування серцево-судинної системи та динаміки інтегральних показників життєдіяльності у щурів (частина I) / Н. М. Серединська, М. А. Мохорт, В. С. Хоменко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 83–92.
31. Моделювання артеріальної гіпертензії шляхом тривалого сольового навантаження. Моніторинг функціонування серцево-судинної системи та динаміки інтегральних показників життєдіяльності у щурів (частина II) / Н. М. Серединська, М. А. Мохорт, В. С. Хоменко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 203–212.
32. Seredynska N. M. Cardiotropic influence of synthetic and genetically-engineered Suppressors in rats with experimental rheumatoid arthritis combined with arterial hypertension / N. M. Seredynska, V. I. Korniyenko, K. S. Marchenko-Tolsta [et al.] // Світ медицини та біології. – 2020. – No 3(73). – С. 205 – 210. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-205-210.

REFERENCES

1. Costa, R.J., Snipe, R.M., Kitic, C.M., & Gibson, P.R. (2017). Systematic review: Exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 46(3), 246-265. DOI: 10.1111/apt.14157.
2. Akbari Namvar, Z., Mahdavi, R., Shirmohammadi, M., & Nikniaz, Z. (2022). The effect of group-based education on gastrointestinal symptoms and quality of life in patients with celiac disease: Randomized controlled clinical trial. *BMC Gastroenterology*, 22(1). DOI: 10.1186/s12876-022-02096-1.
3. Cantarero-Prieto, D., & Moreno-Mencia, P. (2022). The effects of gastrointestinal disturbances on the onset of depression and anxiety. *PLOS ONE*, 17(1). DOI: 10.1371/journal.pone.0262712.
4. Jain, V., & Pitchumoni, C.S. (2009). Gastrointestinal side effects of prescription medications in the older adult. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 43(2), 103-110. DOI: 10.1097/mcg.0b013e31818f9227.
5. Wallace, J.L. (2011). NSAID gastropathy and enteropathy: Distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *British Journal of Pharmacology*, 165(1), 67-74. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x.
6. Litou, C., Effinger, A., Kostewicz, E.S., Box, K.J., Fotaki, N., & Dressman, J.B. (2018). Effects of medicines used to treat gastrointestinal diseases on the pharmacokinetics of coadministered drugs: A Pearrl Review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(4), 643-673. DOI: 10.1111/jphp.12983.
7. Westergren, T., Narum, S., & Klemp, M. (2018). Characterization of gastrointestinal adverse effects reported in clinical studies of Corticosteroid therapy. *Journal of Clinical Epidemiology*, 94, 19-26. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.018.
8. Kim, Y.-S., Park, H.J., Kim, H., Song, J., & Lee, D. (2019). Gastroprotective effects of Paeonia extract mixture HT074 against experimental gastric ulcers in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-13. DOI: 10.1155/2019/3546258.
9. Hama Amin, R.R., & Aziz, T.A. (2022). Gastroprotective effect of Azilsartan through ameliorating oxidative stress, inflammation, and restoring hydroxyproline, and gastrin levels in ethanol-induced gastric ulcer. *Journal of Inflammation Research*, 15, 2911-2923. DOI: 10.2147/jir.s365090.
10. Tkach, S.M., Onischuk, L.O., Balabanceva, A.P., & Chychula, Y.V. (2015). Pobichni efekty riznykh medykamentiv na shlunkovo-kyshkovyj trakt [Side effects of various medications on the gastrointestinal tract]. *Medychna nauka Ukrainy – Medical Science of Ukraine*, 11 (1-2), 99-104 [in Ukrainian].
11. Fortun, P.J., & Hawkey, C.J. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Current Opinion in Gastroenterology*, 21(2), 169-175. DOI: 10.1097/01.mog.0000153314.51198.58.
12. Karateyev, A.E. (2011). Tselekoksib, etorikoksib, meloksikam i nimesulid: dostoinstva i nedostatki [Celecoxib, etoricoxib, meloxicam and nimesulide: advantages and disadvantages]. *Revmatologiya. Travmatologiya. Ortopediya – Rheumatology. Traumatology. Orthopedics*, 1, 9-19 [in Russian].
13. Combe, B., Swergold, G., McLay, J., McCarthy, T., Zerbini, C., Emery, P., Connors, L., ..., Cannon, C.P. (2009). Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (the medal study). *Rheumatology*, 48(4), 425-432. DOI: 10.1093/rheumatology/kep005.
14. Walsh, C.T., & Levine, R.R. (1979). Methods for the analysis of intestinal function. *Environmental Health Perspectives*, 33, 17-23. DOI: 10.1289/ehp.793317.
15. Ross, S.D. (2001). Drug-related adverse events: A readers' guide to assessing literature reviews and meta-analyses. *Archives of Internal Medicine*, 161(8), 1041-1046. DOI: 10.1001/archinte.161.8.1041.
16. Costa, R.J., Snipe, R.M., Kitic, C.M., & Gibson, P.R. (2017). Systematic review: Exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 46(3), 246-265. DOI: 10.1111/apt.14157.
17. Zorzela, L., Loke, Y.K., Ioannidis, J.P., Golder, S., Santaguida, P., Altman, D.G., Moher, D., & Vohra, S. (2016). Prisma Harms Checklist: Improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ*, i157. DOI: 10.1136/bmj.i157.
18. Alyev, A.D. (1973). Vliyaniye prednizolona na razvitiye eksperimental'nykh yazv zheludka u kryz [The effect of prednisolone on the development of experimental gastric ulcers in rats]. *Materialy vyvezdnoy nauchnoy sessii: Azerbaydzhanskiy gosudarstvennyy instetut usovershenstvovaniya vrachey – Materials of visiting scientific session: Azerbaijan state. in-t of improvement of doctors*. Makhachkala, 4, 19-20 [in Russian].
19. Aruin, L.I. (2013). Kachestvo zazhivleniya gastroduodenal'nykh yazv: funktsionalnaya morfologiya, rol metodov patogeneticheskoy terapii [The quality of healing of gastroduodenal ulcers: functional morphology, the role of methods of pathogenetic therapy]. *Suchasna gastroenterologiya – Modern Gastroenterology*, 5 (73), 92-103 [in Russian].
20. Stefanova, O.V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Preclinical studies of medicinal products: method. rec.]*. Kyiv: Avitsenna [in Ukrainian].
21. Obolentseva, G.V., & Khadzhay, YA.I. (1964). Vliyaniye nekotorykh flavonoidnykh soyedineniy na obrazovaniye eksperimental'nykh yazv zheludka u kryz [Influence of some flavonoid compounds on the formation of experimental gastric ulcers in rats]. *Byuleten eksperimental'noy biologii – Bull. Experimental Biology*, 9, 86-88 [in Russian].
22. Savateyeva-Lyubimova, T.N. (2012). Gastroprotektornaya aktivnost analogov dipeptida glutamil-triptofana i melatonina [Gastroprotective activity of analogues of dipeptide glutamyl-tryptophan and melatonin]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya – Experimental and Clinical Pharmacology*, 75(2), 17-21 [in Russian].
23. Ferubko, E.V., Nikolaev, S.M., Pupykina, K.A., & Dargaeva, T.D. (2018). Izucheniye protivoyazvennoy aktivnosti kompleksnogo rastitel'nogo ekstrakta pri eksperimental'nykh yazvakh zheludka [Study of the antiulcer activity of a complex plant extract in experimental gastric ulcers]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern Problems of Science and Education*, 4. DOI: 10.17513/spno.27783 [in Russian].

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

24. Yakovlieva, L.V., Matsiichuk, O.P., Kovalova, Ye.O., & Chorna, N.S. (2012). Vplyv novykh fitopreparativ na osnovi soku podorozhnyka na sekretsiiu shlunkovoho soku ta stan slyzovoi obolonky shlunka shchuriv za umov normy ta patolohii [The effect of new herbal preparations based on plantain juice on the secretion of gastric juice and the condition of the gastric mucosa of rats under normal and pathological conditions]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia – Pharmacology and Medicinal Toxicology*, 30 (5) 88-92 [in Ukrainian].
25. No. 29468. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. concluded at Strasbourg on 18 March 1986. (2000). United Nations Treaty Series, 610–610. DOI: 10.18356/ec490af8-en-fr.
26. Saratikov, A.S., Vengerovskiy, A.I., & Prishchep, T.P. (1983). *Adyuvantnaya bolezn (morfologiya, patogenez, eksperimentalnaya terapiya)[Tekst] [Adjuvant disease (morphology, pathogenesis, experimental therapy)[Text]]* Tomsk [in Russian].
27. Kannan, K., Ortmann, R.A., & Kimpel, D. (2005). Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology*, 12(3), 167-181. DOI: 10.1016/j.pathophys.2005.07.011.
28. Darren, L.A., Ashley, M.M., Iain, B. McInnes, Foo, Y.L. (2009). Animal models of rheumatoid arthritis. *European Journal of Immunology*, 39 (8), 2040-2044. DOI: 10.1002/eji.200939578.
29. Somova, L.I., Channa, M.L., & Khan, M.S. (1999). An experimental rat model of salt-sensitive hypertension; biochemical and morphological parameters and sympathetic nervous system. *Journal of the South African Veterinary Association*, 70(1), 14-17. DOI: 10.4102/jsava.v70i1.744.
30. Seredynska, N.M., Mokhort, M.A., Khomenko, V.S., Marchenko-Tolsta, K.S., Kyrychok, L.M., & Marchenko, O.M. (2019). Modeliuvannia arterialnoi hipertenzii shliakhom tryvaloho solovoho navantazhennia. Monitorynh funktsionuvannia sertsevo-sudynnoi systemy ta dynamiky intehralnykh pokaznykiv zhyttiediialnosti u shchuriv (chastyna I) [Modeling of arterial hypertension by long-term salt loading. Monitoring of the functioning of the cardiovascular system and the dynamics of integral indicators of vital activity in rats (part I)]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia – Pharmacology and Medicinal Toxicology*, 13(2), 83-92 [in Ukrainian].
31. Seredynska, N.M., Mokhort, M.A., Khomenko, V.S., Marchenko-Tolsta, K.S., Kyrychok, L.M., & Marchenko, O.M. (2019). Modeliuvannia arterialnoi hipertenzii shliakhom tryvaloho solovoho navantazhennia. Monitorynh funktsionuvannia sertsevo-sudynnoi systemy ta dynamiky intehralnykh pokaznykiv zhyttiediialnosti u shchuriv (chastyna II) [Modeling of arterial hypertension by long-term salt loading. Monitoring of the functioning of the cardiovascular system and the dynamics of integral indicators of vital activity in rats (part II)]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia – Pharmacology and Medicinal Toxicology*, 13(3), 203-212. DOI: 10.33250/13.03.203 [in Ukrainian].
32. Seredynska, N.M., Korniyenko, V.I., Marchenko-Tolsta, K.S., Bobrytska, O.M., Ladohubets, O.V., & Duchenko, K.A. (2020). Cardiotropic influence of synthetic and genetically-engineered suppressors in rats with experimental rheumatoid arthritis combined with arterial hypertension. *World of Medicine and Biology*, 16(73), 205-210. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-205-210.

METHOD FOR IN-DEPTH ASSESSMENT OF GASTRO- AND ENTEROTOXIC SIDE EFFECT OF DRUGS OF DIFFERENT PHARMACOLOGICAL GROUPS

©N. M. Seredinska¹, K. S. Marchenko-Tolsta², O. S. Suvorova¹, T. A. Bershova¹

*SI "Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine¹
PHSEE "Kyiv Medical University"²*

SUMMARY. Against the background of the expansion of the pharmaceutical market in the world, the growth of drug prescriptions and extremely wide uncontrolled use in self-medication, special attention should be paid to the negative effects of drugs of different pharmacological groups on the digestive system. Given that the most common side effects of drugs are damage to the digestive system, in particular, the gastrointestinal tract, the urgency of the question of assessing their condition under the action of drugs is unconditional. Monitoring the side effects of drugs of different pharmacotherapeutic groups on the gastrointestinal tract, a detailed study of the gastric and intestinal mucosa with long-term use of drugs against chronic rheumatic diseases, oncopathology, comorbid conditions, concomitant diseases of the digestive system are the priorities of both pharmacologists-experimenters and clinicians. The need for detailed assessment of the damaged mucous membranes of the stomach and intestines requires the development of new drugs, studying their mechanisms of actions and features of pharmacodynamics, pharmacokinetics, tropism, etc., studying the interaction of different pharmacological and/or pharmacotherapeutic groups of drugs against various diseases, including comorbid conditions, even those that are not directly related to the pathology of the stomach and intestines. The need to study the side effects, in particular, gastro- and enterotoxic effects of drugs, is undeniable, which requires the use of appropriate methods to assess the condition of the mucous membranes of the stomach and intestines.

The aim – to propose a method of an in-depth assessment of the mucous membranes of the stomach and intestines in the study of gastrotoxic and enterotoxic effects of drugs that are not used for the treatment of pathology of the stomach and intestines, and are used in various pathological conditions, including comorbid.

Material and Methods. Sexually mature nonlinear white rats of both sexes were used in the study. A macroscopic examination of gastric and intestinal mucous membranes was carried out. The presence, number, and size of all destruc-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
ture were determined, and methods to estimate the frequency and intensity of their lesions both in models of various pathological conditions (including comorbid) and when using some NSAIDs were developed. The formula for the determination of gastro- and enterotoxin activity of drugs is proposed.

Results. A detailed method of extended assessment of the condition of the mucous membranes of the stomach and intestines is required to take into account the symptoms of lesions such as edema (including crypt), redness (local and total), petechiae, hemorrhages, erosions, ulcers. It is recommended to determine such indicators as the frequency of gastro- and/or enteropathy, the intensity of each type of lesion and the overall intensity of gastropathy or the intensity of enteropathy, which best characterizes all changes in the gastric and intestinal mucosa, the degree of these changes on a scale. These indicators can provide a general description of the condition of the mucous membranes of these organs, both in terms of the pathological process and in terms of the toxic effects of drugs.

The frequency of damage to the mucous membranes of the stomach and intestines under the action of drugs and pathological conditions is proposed to determine by counting each of the types of damage relative to the total number of animals in the group. The intensity of each of the types of damage to the mucous membranes of the stomach and intestines is proposed to be based on a score, which, in fact, reflects the degree of damage. The number of points for each of these injuries should be counted in all animals in this group. The ratio of the total number of points for a particular type of damage to the total number of animals in the group should determine the intensity of each lesion (hyperemia intensity, edema intensity, etc.), ie calculate the intensity as the ratio of total points for all animals in the group. The formula for determining the gastro- and enterotoxic activity of drugs is given.

Specific examples of calculating the frequency and intensity of damage to the gastric mucosa, as well as an example of determining the gastrototoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Conclusions. An in-depth method of gastro- and intestinal mucous membrane state evaluation was proposed while studying the side effects (gastro- and enterotoxin) of various pharmacological groups of drugs. Specific examples of determining the frequency and intensity of damage to the gastric mucosa against the background of pathological conditions of different genesis, as well as examples of studies of gastro-toxic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different selectivity to cyclooxygenase, are presented.

KEY WORDS: side effect, gastrototoxic; enterotoxic; method of evaluation.

Отримано 03.09.2022

Електронна адреса для листування: nivalna@gmail.com