

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР)

Р.А. Клёсов*, Н.Н. Каркищенко, О.И. Степанова, Е.Л. Матвеевко

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России»
143442, Российская Федерация, Московская обл.,
Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

Частым осложнением фармакотерапии являются ситуации поражения гастроинтестинального тракта, развитие резистентности к традиционной терапии, деструкция интрамурального нервного аппарата кишки, изменения условно-патогенной микрофлоры, нарушения функций иммунной системы кишечника, нередко приводящие к инвалидизации. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в середине XXI века болезни органов пищеварения будут занимать одно из ведущих мест. В работе проанализированы литературные данные, свидетельствующие о поражениях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме различных классов лекарственных средств, в т. ч. и препаратов, направленных на профилактику заболеваний ЖКТ. Описано побочное влияние НПВС, глюкокортикоидов, тяжелых металлов, нейролептиков, антибиотиков, цитостатиков, салуретиков, антикоагулянтов, контрацептивов, а также клизм, свечей и др. средств. Существующие обзоры уделяют серьезное внимание медикаментозным поражениям желудка, оставляя в стороне их влияние на кишечный тракт. Мы постарались восполнить этот пробел. Даны новые подходы к коррекции, протекции органов ЖКТ с помощью клеточных технологий, коротких пептидов и медиаторов, регуляторных пептидов, пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков. Рассмотрены эпигенетические вопросы, относящиеся к плюрипотентности стволовых клеток. В Российской Федерации создана нормативно-правовая база, регламентирующая все основополагающие процессы, связанные с производством и обращением биомедицинских клеточных продуктов и биотехнологий.

Ключевые слова: заболевания желудочно-кишечного тракта, медикаментозные энтероколиты, лекарственная болезнь, побочные эффекты, клеточные технологии, регуляторные пептиды, эпигенетика, плюрипотентность, симбиотики

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: Авторы выражают благодарность Н.В. Петровой и Д.Г. Моисееву за предоставленные при написании статьи материалы.

Для цитирования: Клёсов Р.А., Каркищенко Н.Н., Степанова О.И., Матвеевко Е.Л. Лекарственное поражение гастроинтестинальной системы и пути ее коррекции (обзор). *Биомедицина*. 2020;16(3):14–34. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-14-34>

Поступила 20.11.2019

Принята после доработки 20.07.2020

Опубликована 10.09.2020

DRUG-INDUCED INJURY OF THE GASTROINTESTINAL SYSTEM AND METHODS FOR ITS CORRECTION (A REVIEW)

Roman A. Klesov*, Nikolay N. Karkischenko, Olga I. Stepanova, Elena L. Matveyenko

*Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1*

Common complications of pharmacotherapy involve damage to the gastrointestinal tract, development of resistance to traditional therapy, destruction of the intramural nervous system of the intestines, changes in the opportunistic microflora, dysfunctions of the intestinal immune system. According to WHO experts, diseases of the digestive system are expected to become one of the leading causes of disability. This paper reviews current publications on drug-induced injuries of the gastrointestinal tract, including those induced by drugs aimed at preventing such conditions. Side effects of NSAIDs, glucocorticoids, minerals, neuroleptics, antibiotics, cytostatics, saluretics, anticoagulants, contraceptives, as well as enemas, suppositories and other drugs are described. Published review papers paid significant attention to drug-induced injuries of the stomach; however, there is a lack of data on drug-induced lesions of the gastrointestinal tract. This paper aims to bridge this gap. New approaches to correction and organ protection are described. The epigenetic issues related to the pluripotency of stem cells are considered. In the Russian Federation, a regulatory framework was created to regulate all the fundamental processes associated with the production and use of biomedical cell products and biotechnologies.

Keywords: gastrointestinal tract diseases, drug enterocolitis, drug-induced injury, side effects, cell technologies, regulatory peptides, epigenetics, pluripotency, symbiotics

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements: The authors express their appreciation to N.V. Petrova and D.G. Moiseev for the materials provided for preparing the manuscript.

For citation: Klesov R.A., Karkischenko N.N., Stepanova O.I., Matveyenko E.L. Drug-Induced Injury of the Gastrointestinal System and Methods for Its Correction (A Review). *Journal Biomed.* 2020;16(3):14–34. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-14-34>

Submitted 20.11.2019

Revised 20.07.2020

Published 10.09.2020

Введение

Социально значимая проблема современного общества с точки зрения гастроэнтерологов — воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как гастрит, гастроэнтерит, язвенная болезнь, синдром раздраженного кишечника, энтероколит и др. [21].

С регулярной частотой данные патологии принимают хроническое течение и поражают любую часть желудочно-кишечного тракта в сопровождении многочисленных нарушений физиологической функции ЖКТ [17]. В запущенных случаях воспаление отделов кишечника приводит к тяжелым осложнениям, наблюдается развитие

резистентности к традиционной терапии, деструкция интрамурального нервного аппарата кишки, изменения условно-патогенной микрофлоры, нарушения функций иммунной системы кишечника [22].

Данная ситуация усугубляется постоянным ростом заболеваемости среди населения, нередко приводящим к инвалидизации. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в середине XXI века болезни органов пищеварения будут занимать одно из ведущих мест.

Все чаще описываются ситуации лекарственного поражения ЖКТ. Далее будут проанализированы литературные данные, свидетельствующие о лекарственных

поражениях ЖКТ, являющихся частым осложнением фармакотерапии. Кишечный слизистый барьер может быть поврежден при применении различных ЛС.

Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на ЖКТ

Поражение гастродуоденальной зоны, обусловленное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), — это серьезная медико-социальная проблема, поскольку НПВС широко применяются в клинической практике [11, 19].

К группе НПВП относятся ацетилсалициловая кислота, анальгин, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, декскетопрофен, индометацин, кеторолак, деклофенак, диклофенак, пироксикам, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, лумиракоксиб.

Чаще всего НПВС используют для лечения ревматоидного артрита, реже — остеоартрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического и подагрического артритов, системных заболеваний соединительной ткани (системной красной волчанки, склеродермии, дерматомиозита), остеохондроза позвоночника, а также при невралгии. Аспирин в низких дозах широко применяют для профилактики сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца [5, 8, 54].

Как свидетельствует клинический опыт, при приеме НПВС могут поражаться все отделы ЖКТ, но наиболее частым и опасным по последствиям является повреждение гастродуоденальной зоны, прежде всего антрального отдела желудка — эрозии, язвы, кровотечения и перфорация [17, 19]. Достоверно установлено, что примерно 50% острых желудочно-кишечных кровотечений индуцированы приемом НПВС, вследствие чего потребность в госпитализации возрастает в 6 раз, а летальность — в 2 раза [27]. При приеме НПВС риск эрозивно-язвенных

поражений слизистой оболочки желудка и значительно реже двенадцатиперстной кишки повышается в 3,9 раза, а риск кровотечений — в 8 раз [6, 17, 21, 65]. Эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и кровотечения из них ежегодно служат основанием для госпитализации 100–200 тыс. пациентов и причиной 10–20 тыс. летальных исходов [21, 27].

Непосредственным этиологическим фактором эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечений из них и перфораций является прием НПВС, включая дополнительно аспирин и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (коксибы). В развитии НПВС-индуцированного гастрита и его осложнений имеют значение особенности действия конкретного препарата из этой группы, его доза и длительность приема. Выше всего повреждающий потенциал у неселективных НПВС, таких как индометацин, кетопрофен, пироксикам, кеторолак, напроксен. Меньше других поражают слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки диклофенак и ибупрофен [5, 6, 8, 21].

Так, большинство НПВС (аспирин, диклофенак, нимесулид, кетопрофен, ибупрофен, индометацин и др.), нарушая синтез простагландинов, повреждают слизистый барьер кишечника, вызывая его разрыв за счет уменьшения синтеза и секреции слизи, а также вызывают отек сосудов. НПВС ослабляют и вторую линию защиты, вызывая разрыв гликокаликса, повреждение апикальных и базальных мембран эпителия, усиленную его десквамацию, повышенную проницаемость слизистой оболочки, образование в ней дефектов, язв, некроз и перфорацию стенки [56].

Осложнения фармакотерапии (ОФТ) или лекарственная болезнь (ЛБ) со стороны тонкой кишки известны также после длительного приема индометацина, с развити-

ем изъязвлений, кровоизлияний, развитием стриктуры и непроходимости. Это наблюдается чаще у больных с ревматоидным артритом, ревматизмом и др. коллагенозами, у них же возможно появление инфаркта брыжейки или кишки. Патогенетической основой индометациновых язв может быть тромбоз сосудов кишечника [53].

При лечении НПВС (бутадіоном, фенацетином и др.) возникает клиническая картина в виде острого энтероколита, механической непроходимости, мезентерального тромбоза, инфаркта и некроза кишечной стенки или же геморрагической пурпуры типа Шенлейн — Геноха. Поражение кишечника может быть следствием тяжелых токсико-аллергических реакций лекарственного происхождения [68], что сопровождается тотальным повреждением слизистой ЖКТ: ротовой полости, пищевода, кишечника и прямой кишки [58]. В остром периоде могут появляться гастроинтестинальные кровотечения, перфорация стенки желудка и кишечника, кишечная непроходимость и даже некроз кишки [22].

Преимущественно лекарственные поражения тонкого и толстого кишечника, возникающие в связи с побочными воздействиями лекарственных средств, встречаются часто и протекают на фоне поражения всего кишечного канала, начинаясь обычно с клиники поражения толстой кишки, но редко диагностируются. Через 3 недели лечения напроксеном, типичным представителем НПВС, может развиваться острый лекарственный эозинофильный колит с положительной кожной аллергической реакцией замедленного типа.

Повреждения ЖКТ при применении глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды вызывают аналогичное повреждение слизистого барьера кишечника. Среди них — полусинтетические препараты (гидрокортизон) и синтетические (бетаметазон, будесонид, дексаметазон,

десоксиметазон, дифлукорталон, клобетазол, метилпреднизолон, мометазон, преднизолон, предникарбат, триамцинолон, флуметазон, флуокортолон, флуциноид, флукатизон пропионат). По длительности действия глюкокортикостероидов выделяют: короткодействующие, подавляющие активность АКТГ на срок чуть более суток (кортизол, гидрокортизон, кортизон, преднизолон, метипред); средней продолжительности — срок действия до 2-х сут (траимцинолон, полкортолон); препараты длительного действия — эффект сохраняется дольше 48 ч (батметазон, дексаметазон). Длительное лечение кортикостероидами может приводить к развитию ulcerозно-геморрагического колита, преимущественно у больных с предшествующими заболеваниями кишечника, но все-таки в 2 раза реже, чем поражения желудка. Кортизон может стимулировать обострение имевшего место скрытого течения амебиаза. Но токсические реакции с синдромом лекарственного энтероколита чаще являются следствием лечения половыми гормонами с появлением клиники тяжести и болей в животе, метеоризма, реже — только поносов. Патогенетически определяется пролиферативный артериит сосудов стенок кишечника [11].

Влияние тяжелых металлов на ЖКТ

Лекарственные средства, содержащие атомы тяжелых металлов — ртути, серебра, золота, висмута, таллия, йода, могут приводить к развитию алиминационных колитов. Золото и висмутсодержащие препараты могут вызывать колиты, которые регрессируют после отмены препарата. Может поражаться любая часть ЖКТ. «Золотым» энтероколитом чаще болеют женщины (6:1), и описан он был через 9 лет после начала применения солей золота в терапии. Гистологически на ранней стадии развития осложнений фармакотерапии находят эозинофильные инфильтраты,

а патогенетически и клинически симптомы аллергической реакции. ОФТ могут развиваться при длительном (через 10 недель) лечении золотом в дозе 500 мг на курс [42].

Влияние слабительных препаратов на поражение ЖКТ

Ятрогенные колиты возможны при продолжительном применении слабительных: алоэ, крушины, антрахиноновых и фенолфталеиновых производных (натрия пикосульфата, бисакодила, препараты сенны, препараты ревеня и пр.).

Колит, вызванный систематическим приемом слабительных средств, может сопровождаться лекарственной диареей с дегидратацией, гипокалиемией, потерей натрия, синдромом мальабсорбции, остеомалацией, экссудативной энтеропатией [7]. Злоупотребление слабительными приводит к меланозу — потемнению до черноты слизистой толстой и прямой кишки, свидетельством чему является эта «невинная» пигментация. Антрахинонсодержащие слабительные средства при продолжительном применении вызывают дегенеративные изменения интрамуральной нервной системы толстого кишечника [56, 64]. Siegers и соавт. (1993) отметили повышенный риск развития колоректальной карциномы у больных, длительное время использовавших антрахиноновые слабительные. Эти выводы сделаны на основе ретроспективного исследования 3049-ти пациентов и проспективном исследовании 1095-ти пациентов, прошедших диагностическую колоноскопию [67]. Kleibeuker и соавт. (1995) отметили очень высокий уровень пролиферации в сигмовидной кишке после очищения кишечника антрахинонами [59]. С этими данными согласуются результаты исследований, в которых также отмечались массивная потеря клеток, образование коротких крипт и увеличение клеточной пролиферации при применении ректальных клизм с экстрактом сенны высокой очистки [69].

Последствия применения нейролептиков

Среди лекарственных поражений толстого кишечника в последние годы стали больше обращать внимание на последствия длительного применения широко известных нейролептиков (фенотиазин, левомепромазин, хлорпромазин, алимемазин, перфеназин, трифлуоперазин, флуфеназин, тиопроперазин, перициазин, тиоридазин, галоперидол, дроперидол, зипрасидон, сертиндол, зуклопентиксол, флупентиксол, хлорпротиксен, кветиапин, клозапин, оланзапин, амисульприд, сульпирид, рисперидон, арипипразол).

Был описан некротический колит после приема галоперидола и нозинака, особенно часто в сочетании с солями лития. Вследствие холинолитического (атропиноподобного) действия нейролептиков могут развиваться атония, непроходимость и/или паралитический илеус, некроз кишечной стенки вследствие ишемии [41].

Токсический характер антибиотиков

Лекарственные поражения тонкого кишечника, преимущественно токсического характера, вызывают некоторые антибиотики: неомицин, канамицин, левомецетин, тетрациклины и др. Каждый из них может вызывать стеаторею. При длительном применении одного и, еще в большей степени, при сочетанном назначении двух указанных антибиотиков развиваются различные виды дисахаридных энтеропатий вследствие угнетения дисахаридазы [42].

В тяжелых случаях возможно развитие наиболее грозного осложнения антибактериальной терапии — псевдомембранозного энтероколита [37].

Влияние цитостатиков

Цитостатики (цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, бусульфан, алемтузумаб, натализумаб, ритуксимаб, эмицизумаб,

окрелизумаб, блеомицин, дактиномицин, доксорубицин, эпирубицин, адалимумаб, азатиопин, инфликсимаб, лефлуномид, метотрексат, такролимус, терифлуномид, финголимод, циклоспорин), особенно в больших дозах, приводят к тяжелым энтеритам, правильнее — гастроэнтероколитами. При этом в прямой кишке изменения иногда носят язвенный характер. При лечении антиметаболитами нередко наблюдаются изъязвления стенок тонкой, но чаще толстой (преимущественно прямой) кишки, кровавые поносы, сопровождающиеся язвенным стоматитом, катаральными глосситами, иногда гастродуоденальными язвами. Цитостатические алкалоиды — колхицин, колхамин, йодофилин, винкалейкобластин и др. — могут вызывать токсические поражения кишечника с появлением кишечной диспепсии, а в тяжелых случаях — кровавого поноса со слизью как проявление тяжелого энтероколита [11].

Побочное действие салуретиков

Длительное лечение салуретиками (гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид) и препаратами, содержащими соли калия, может вызвать ulcerозно-стенозирующие изменения тонкой кишки. Вероятность таких поражений может расти в связи с комбинированным применением тиазидных мочегонных и хлористого калия. Литературные публикации свидетельствуют о том, что ulcerогенное действие вызывают не салуретики, а соли калия. Патогенез их действия не вполне выяснен. Наиболее признанным считается их первичное действие на вены кишечника с последующим развитием венозной недостаточности и развитием геморрагических инфарктов. Хроническая сердечная недостаточность с застойными явлениями (по поводу чего могут применяться эти препараты) способствует ulcerозному изменению стенок тонкой кишки [42].

Патологии ЖКТ при применении антикоагулянтов

При лечении антикоагулянтами непрямого действия лекарственная патология с поражением тонкого кишечника может проявляться от едва заметных кровотечениях до появления тяжелой кровавой рвоты и мелены. Известно, что синтетические средства вызывают более тяжелые поражения, чем естественные (гепарин). Специфические поражения появляются после длительного лечения (от нескольких месяцев до года и более). Тяжесть поражений усиливается при одновременном лечении салицилатами, бутадиионом, гормонами, антибиотиками, подавляющими синтез витамина К микрофлорой кишечника: левомицетином, неомицином, стрептомицином, тетрациклином и др. [27].

Геморрагический энтерит часто наблюдается при лечении гепариновыми препаратами. В тонком кишечнике выявляются дегенерация, воспаление слизистой и многочисленные изъязвления. В отдельных случаях от дикумариновых производных может развиваться механическая (от стеноза, гематомы) и функциональная (паралитическая) непроходимость тонкого кишечника.

Побочное действие гормональных контрацептивов

Тромбоз брыжейки толстого кишечника с клиникой ишемического колита может развиваться у женщин вследствие применения эстрогенсодержащих оральных контрацептивов (эстрадиол, эфиры эстрадиола и эстриол, этинилэстрадиол и местранол). В этих случаях появляются схваткообразные боли в животе, частый жидкий стул с примесью крови. Лабораторные показатели крови при этом не изменены. Низкодозные гормональные контрацептивы третьего поколения тромбозэмболические осложнения вызывают очень редко [41].

Влияние на ЖКТ клизм, свечей и др. средств

Изменения прямой кишки вследствие местного лечения в форме проктита и проктосигмоидита могут появляться от применения лекарственных клизм, свечей и др. средств. В этих случаях имеет место местное раздражающее действие, а в других случаях появляются симптомы контактной аллергии. Развивается катаральный проктит, реже могут появляться геморрагические проктиты с эрозиями и изъязвлениями (чаще при применении для местного лечения несвежих паральдегидных растворов).

О биомоделировании лекарственно-индуцированных поражений ЖКТ

В НЦБМТ ФМБА России были выполнены исследования по созданию адекватной экспериментальной биомодели на различных животных [10]. Одним из факторов развития заболеваний ЖКТ, описанных в литературе, является приём НПВС. Энтероколит является частым осложнением приема НПВС. Экспериментальное моделирование заболеваний ЖКТ, максимально приближенных по происхождению и механизму развития соответствующего заболевания у человека, является актуальной проблемой современной медицины. Получены сравнительные биомодели НПВС-индуцированных энтероколитов у лабораторных крыс. При внутрижелудочном введении ацетилсалициловой кислоты у животных выявлены лишь повреждения желудка. Введение декскетопрофена как пероральным способом, так и внутримышечным вызывает эрозивно-язвенные повреждения желудка и кишечника. Развитие повреждений не зависит от способа введения препарата. Декскетопрофен — лекарственное средство, НПВС из группы производных пропионовой кислоты, чистый правовращающий стереоизомер кетопрофена. Механизм

действия связан с неизбирательным ингибированием ферментов циклооксигеназы ЦОГ1 и ЦОГ2 и блокированием синтеза простагландинов [9]. Также стоит отметить, что ранее декскетопрофен не использовался в моделировании энтероколита у животных [10].

Модель, созданная с использованием декскетопрофена, отличается как повреждениями желудка, так и эрозивно-язвенным поражением кишечника, в отличие от «ацетилсалициловой» модели. Скорость формирования язвенного энтероколита, ее выраженность и возникновение осложнений находились в прямо пропорциональной зависимости от дозы декскетопрофена. Стоит отметить, что повреждения чаще развивались при пероральном способе введения препарата, наиболее приближенном к медицинскому применению у человека [10].

В доступной литературе достаточно полно представлены биомодели поражения ЖКТ лекарственными препаратами, поэтому мы не будем на них останавливаться. Приведем лишь те, которые относятся к предмету нашего изложения. В 2007 г. впервые была разработана модель аутоиммунной длительно незаживающей язвы желудка (ДНЯЖ) на крысах Вистар, которая позволила изучить иммунопатологические механизмы развития хронической язвы в слизистой оболочке желудка, где впервые в доклиническом эксперименте для ускоренного заживления аутоиммунных ДНЯЖ были применены культуры мультипотентных мезенхимальных стромальных (ММСК) и моноклеарных клеток аутологичного костного мозга (МНК) [1, 2].

Группой ученых [13, 14, 15] было проведено изучение терапевтического потенциала трансплантированных ММСК при остром и хроническом поражении кишечника, индуцированном натрий декстран-сульфатом у крыс линии Вистар,

и была получена положительная динамика в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

Клеточные технологии в лечении лекарственного поражения ЖКТ

В 1908 г. русский гистолог А. А. Максимов сформулировал концепцию существования стволовых клеток в кроветворной ткани (стволовых кроветворных клеток). В середине 1970-х гг. А. Я. Фриденштейн и соавт. описали стволовую мезенхимальную клетку в строме костного мозга [24]. К настоящему времени известно несколько форм и классификаций стволовых клеток. По способу получения стволовые клетки подразделяют на *эмбриональные стволовые клетки* (из бластоцисты, ЭСК), *стволовые клетки эмбриональных тканей* (фетальные СК, ФСК) и *стволовые клетки дифференцированных тканей* (соматические СК, СКК) организма (кровь, костный мозг, кожа, мышечная, жировая ткани и клетки слизистых ЖКТ). Дифференциация стволовых клеток в ЖКТ и др. органах представлена в табл. 1.

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) — мультипотентные стволовые клетки, способные дифференцироваться в остеобласты (клетки костной ткани), хондроциты (хрящевые клетки) и адипоциты (жировые

клетки), кардиомиоциты, нервную ткань, гепатоциты. Свойства ММСК постоянно изучаются и с каждым годом открываются новые способности превращения этих клеток в другие типы клеток и тканей. Многочисленные исследования показали, что ММСК человека могут избегать отторжения при трансплантации, вступать во взаимодействие с дендритными клетками и Т-лимфоцитами и создавать иммуносупрессивную микросреду посредством выработки цитокинов.

Ученые предлагают большой набор генно-инженерных манипуляций, способных изменить иммунные характеристики эмбриональных стволовых клеток и снизить риск развития реакции «трансплантат против хозяина», притом что подобные манипуляции не являются рутинными.

Любые лекарственные поражения кишечника и в целом ЖКТ сопровождаются, как правило, воспалительными проявлениями. Повышение содержания уровня кальмодулина и кальпротектина в сыворотке крови (СКП) у больных воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) тесно связано с увеличением показателей острой фазы воспаления и сочетается с ухудшением клинической и эндоскопической активностью заболеваний. В стадии обострения ВЗК концентрация СКП зависела

Таблица 1. Дифференциация стволовых клеток в ЖКТ и других органах и тканях (по [55])

Table 1. Differentiation of stem cells in the gastrointestinal tract and other organs and tissues (according to [55])

Тип стволовых клеток	Локализация	Путь дифференцировки
Мезенхимальные	Костный мозг, жировая ткань, ткани ЖКТ	Кардиомиоциты, миоциты, гладкомышечные клетки, астроглия, костная, хрящевая, стромальная ткани, нервные клетки, клетки ЖКТ
Кроветворные	Костный мозг, селезенка	Эритроциты, гранулоциты, моноциты-макрофаги, остеокласты, клетки Купфера, дендритные клетки, лимфоциты, тромбоциты
Нейральные	Головной мозг, кожа	Нейроны, астроциты, олигодендроциты, клетки крови
Эпителиальные	Кожа, эпидермис, ткани ЖКТ	Все типы клеток в эпителиальных криптах, все типы клеток эпидермального слоя, а также клетки кишечника
Печёночные	Печень, кишечник	Гепатоциты, эпителий желчных протоков, кишечный эпителий, клетки поджелудочной железы, миоциты
Дермальные	Кожа, слизистые, в т.ч. ЖКТ	Нейроны, глия, гладкие миоциты, адипоциты, клетки слизистой ЖКТ

от степени активности воспалительного процесса, а не от локализации. Тест с СКП является высокочувствительным методом для оценки степени активности воспалительного процесса при лекарственных поражениях ЖКТ. После трансплантации ММСК и стандартной терапии в большей степени снижаются уровни СКП, чем даже при селективной иммуносупрессивной терапии [34].

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (induced pluripotent stem cells, iPSC или iPS) получают из клеток различных тканей (в первую очередь фибробластов) с помощью их перепрограммирования методами генетической инженерии. Показано, что iPS могут давать полноценный организм, в т. ч. и его клетки зародышевого пути.

Наиболее безопасными для применения в медицинской практике считаются *аутологичные* (собственные) клетки пациента, полученные из жировой ткани, костного мозга или пуповинной крови, остальные типы клеток проходят разные стадии клинических испытаний и, вероятно, в скором времени займут свое место в арсенале лечебных инструментов клеточной терапии для лечения лекарственного поражения желудка, кишечника и др. органов ЖКТ.

Соматические стволовые клетки получают из ткани самого пациента, поэтому проблемы иммунологического отторжения не возникает. Стволовые клетки из дифференцированных тканей не вызывают образования тератом, в то же время пациенту не требуется одновременного замещения многих тканей.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) применяются для восстановления дефектов желудка и кишечника (эрозии, язвы). С этой целью используется прямое введение МСК для восстановления слизистой и кишечника и др. тканей ЖКТ, в т. ч. болезни Крона. В перспективе клеточная терапия может стать единственным шансом

на жизнь для 75% пациентов, имеющих тотальные или грубые поражения кишечника и в целом ЖКТ при тяжелых формах лекарственной болезни.

Эпигенетика и плюрипотентность стволовых клеток

Единой концепции по терапии лекарственных болезней ЖКТ нет. Наш предварительный опыт и данные немногочисленных литературных источников дают возможность повышать неспецифическую резистентность организма методами клеточной терапии и элементами клеточного метаболизма как способа лечения и профилактики заболеваний ЖКТ.

Научное направление, изучающее потенциально обратимые изменения в живых системах без нарушения первичной последовательности нуклеотидов в структуре ДНК, носит название *эпигенетика*. В последние 30–40 лет в связи с развитием клеточных технологий и пробудившимся в мире интересом к регенерационным возможностям стволовых клеток костного мозга появилась возможность их легитимного применения у больных с тяжелой хронической патологией. Эпигенетика лежит в основе научного понимания персонализированной терапии и регенеративной медицины, в т. ч. при индуцированной лекарствами патологии ЖКТ. Особую роль занимает использование явлений плюрипотентности, т. е. свойств клеток дифференцироваться в производные эктодермы, энтодермы и мезодермы.

Плюрипотентные клеточные биотехнологии стали использовать для лечения острых и хронических заболеваний [45, 48], ряда гнойно-септических и аутоиммунных заболеваний [23], острой и хронической печеночной недостаточности разного генеза [60], длительно незаживающих язв, ран и ожогов [28] и др.

Эффективность стромальной фракции клеток костного мозга (КМ) обусловлена

не только тем, что эти клетки секретируют широкий спектр цитокинов и рост-стимулирующих факторов, но и тем, что, являясь предшественниками мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), они способны активно пролиферировать в культуре, дифференцироваться в мезенхимальные клетки других фенотипов и непосредственно участвовать в процессах восстановительной регенерации поврежденных тканей [26, 50, 60]. Кроме того, известно, что ММСК КМ могут участвовать в регуляции дифференцировки Т-клеток, вызывают супрессию пролиферации эффекторных клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров), а также ограничивают дифференцировку дендритных клеток [52, 46], способствуя ингибированию системной воспалительной реакции, характерной для лекарственных энтероколитов. Именно благодаря регуляторным эффектам пептидов, продуцируемых клетками КМ, оказалось оправданным их применение при лечении многих хронических заболеваний, сопровождающихся угнетением репаративных процессов, иммунной дисрегуляцией и развитием вторичного иммунодефицита [16, 28, 44, 60]. К таким заболеваниям относится и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцируемая лекарственными веществами.

В 2002 г. появилось сообщение об успешной трансплантации кроветворных фетальных клеток в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [36]. Однако применение фетальных клеток затруднено нерешенностью этических, правовых и юридических проблем, а также отсутствием законодательства о легитимности забора и использования фетального донорского материала.

В последние годы активно разрабатываются средства, влияющие на эпигеном человека. В этом аспекте для коррекции лекарственно-индуцированных поражений

ЖКТ находят свое применение эпигенетические препараты растительного происхождения:

эпигаллокатехин-3-галлат — ингибитор ДНК-метилтрансферазы, флавоноид из зеленого чая;

геннестеин — ингибитор метилирования цитозина;

сульфорафан — ингибитор активности деацетилаз гистонов.

На сегодня клеточная терапия с помощью культивированных плюрипотентных и эпигенетических стволовых клеток — наиболее действенный способ в коррекции медикаментозных заболеваний кишечника и в целом ЖКТ.

Регуляторные пептиды в коррекции лекарственного поражения ЖКТ

К регуляторным пептидам относятся биологически активные вещества, принадлежащие информонам. При большом разнообразии свойств и функций регуляторных пептидов существуют определенные затруднения в их классификации и определении. Их основными признаками являются полифункциональность и способ образования путём выщепления из полипептида-предшественника. Многие регуляторные пептиды обычно рассматриваются как гормоны (инсулин, вазопрессин, окситоцин, соматостатин, АКТГ, гастрин и др.) и нейромодуляторы. В отличие от медиаторов регуляторные пептиды секретируются при многократном прохождении нервного импульса. При этом они действуют на иные мишени (обычно — метаболитные рецепторы или ферменты) и при выделении вместе с медиаторами изменяют, регулируют их эффект, что и позволяет называть эти пептиды регуляторными. Эволюция регуляторных пептидов происходит при единичных изменениях аминокислотных остатков пептида, приводящих к потере или приобретению какого-либо вида биоактивности [3, 29].

Одной из групп веществ, способных регулировать активность стволовых клеток, являются *короткие пептиды*. Установлена способность пептидов индуцировать дифференцировку полипотентных клеток. В опытах на животных и клеточных культурах было установлено, что эти пептиды способствуют индукции синтеза регуляторных белков, влияют на пролиферацию и дифференцировку клеток, проявляют тканеспецифичность. В связи с этим были проведены исследования влияния коротких синтетических пептидов на пролиферацию МСК человека.

В результате проведенной работы [18] было выяснено, что короткие пептиды в зависимости от их структуры способны активировать пролиферацию МСК, способствуя поддержанию резервных возможностей организма, что особенно важно при ускоренном и естественном старении различных органов и тканей. Были определены наиболее энергетически выгодные конформации пептидов, которые они принимают в растворителе. При совмещении молекул было показано, что пептид H-Lys-Glu-Asp-OH является более стабильной молекулой, чем пептид H-Glu-Asp-Arg-OH.

Короткие пептиды влияют на пролиферативную активность и дифференцировку клеток через регуляцию экспрессии различных транскрипционных факторов, связываясь с промоторными зонами их генов. Короткие пептиды в зависимости от их структуры способны активировать пролиферацию МСК, способствуя поддержанию резервных возможностей организма, что особенно важно при старении различных органов и тканей [18], а особенно при хроническом повреждающем действии на ЖКТ лекарственных средств.

Важнейшими в работе кишечника являются опиоидные нейропептиды, которые участвуют в регуляции нервной, иммунной, сердечно-сосудистой, эндокринной, выделительной и ЖКТ систем, являются

компонентом антиноцицептивной системы, регулируют все виды обмена и поведения [49]. Широко представленные как в нервной системе, так и непосредственно в ЖКТ опиоидные пептиды также оказывают протективное действие на слизистую желудка, регулируют секреторную функцию поджелудочной железы, изменяют интенсивность метаболизма в печени и оказывают гепатопротекторный эффект при острых повреждениях печени. Опиоидные пептиды влияют на секрецию в желчь детерминант желчотока [31].

Механизмы опиоидергической регуляции во многом остаются неясными, однако существует предположение о том, что эффекты стимуляции периферических и центральных опиоидных рецепторов на функционирование органов и систем могут быть различными [31]. В ряде работ продемонстрирован антагонизм центральных и периферических опиоидных рецепторов в отношении желчеотделительной функции печени. Показано, что для проявления эффектов центральной стимуляции и блокады опиоидных рецепторов необходимо сохранение интактной иннервации органа. Высказано предположение о том, что центральные опиоидные рецепторы оказывают влияние на желчеотделительную функцию печени с помощью двух механизмов: непосредственно — путем передачи сигнала по нервным волокнам вегетативной нервной системы — и опосредованно, вызывая центральную респираторную депрессию [31]. Интересно, что опиоидные рецепторы в равной степени представлены как в кишечнике, так и в ЦНС, причем их взаимодействие зачастую является реципрокным.

Пептидные биорегуляторы успешно используются для коррекции патологии органов ЖКТ, нервной, иммунной и эндокринной систем, развивающейся у лиц старше 60-ти лет [1, 38, 39]. Однако влияние коротких пептидов на органы ЖКТ до сих

пор изучено недостаточно. В модели ускоренного старения эффекты пептидов определялись их тканеспецифичностью. Так, пептид хонлутен, имеющий сродство к тканям дыхательной системы, не вызывал репарации тканей двенадцатиперстной кишки после облучения или поражения НПВП, а в некоторых случаях даже способствовал замедлению их восстановления. Синтетический пептид везуген, оказывая тканеспецифическое действие на сосудистое русло и тем самым улучшая трофику двенадцатиперстной кишки, способствовал активации в ней пролиферативных процессов. Полученные результаты открывают перспективы для создания новых геропротекторных средств, стимулирующих кровоснабжение органов ЖКТ при возрастной инволюции и лекарственной болезни кишечника [33].

Одним из эффективных опиатных препаратов является лоперамид, применяющийся для лечения диареи, вызванной лекарственным поражением желудка и кишечника, а также гастроэнтеритом и его воспалительными заболеваниями. По химической структуре лоперамид близок к производным фенилпиперидина, имеет элементы сходства с анальгетиками фентанилом и пиритрамидом, но выраженного анальгезирующего влияния не оказывает. Вместе с тем он активно замедляет перистальтику кишечника, что является важнейшим элементом коррекции лекарственной болезни. В условиях эксперимента лоперамид связывается с опиатными рецепторами. Повышает тонус анального сфинктера, способствует удержанию каловых масс и урежению позывов к дефекации. Лоперамид тормозит секрецию жидкости и электролитов, индуцируемую различными лекарствами-стимуляторами. Лоперамид уменьшает кишечную секрецию воды и электролитов, стимулируемую простагландином E2 (PGE2), агонистом 3'-5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Лоперамид практически

не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Лейцинэнкефалин (даларгин) — современное противоязвенное лекарственное средство пептидной (белковой) природы. Действие препарата основывается на подавлении протеолиза (ферментативного повреждения) и восстановлении дефектов в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. НЦБМТ ФМБА России установило, что даларгин обладает мощной стресспротекторной активностью, оказывает выраженное противовоспалительное действие, что способствует восстановлению защитных функций клеточных элементов организма, включая клетки кишечника и ЖКТ. В целом можно отметить исключительно важную роль даларгина в лечении лекарственной болезни ЖКТ.

Для улучшения результатов лечения через устранение дисрегуляции иммунной системы при язвенной болезни стали использовать пептиды селезенки (спленопид) и клеток костного мозга (миелопид) [4]. Миелопид — иммуностимулирующий пептидный препарат, получаемый из культуры клеток костного мозга млекопитающих. Миелопид, как и большинство пептидов, не является видоспецифичным и может применяться у человека для коррекции лекарственно повреждающих воздействий ЖКТ. Спленид, а также солкоспленид, спленин — пептидные препараты, получаемые из клеток селезенки млекопитающих и обладающие иммуностимулирующим действием. Применяются при язвенных и гнойно-септических аутоиммунных процессах, включая заболевания желудка и кишечника лекарственного происхождения.

Коррекция пейзажа микрофлоры при лекарственном поражении ЖКТ

Микроорганизмы, использующиеся в терапевтических целях, а также пищевые продукты и биологически активные до-

бавки, содержащие живые микрокультуры, составляют класс *пробиотиков* (от англ. Probiotics).

Компоненты пищи, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах ЖКТ, но ферментируются микрофлорой толстого кишечника человека и стимулируют ее рост и жизнедеятельность, составляют т. н. *пребиотики*.

Комплексные препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков, составляют группу *симбиотиков*. Часто это биологически активные добавки, входящие в состав функционального питания, обогащенные одним или несколькими штаммами представителей родов *Lactobacillus* и/или *Bifidobacterium*.

Мы не ставим своей целью перечисление всех представителей *пробиотиков*, *пребиотиков* и *симбиотиков*, информацию о которых читатель найдет в доступной литературе, мы лишь укажем на цель и особенности

их применения при лекарственных поражениях кишечника и в целом ЖКТ (см. табл. 2).

Пробиотики действуют на экосистему ЖКТ, влияя на иммунные механизмы в слизистой оболочке, взаимодействуя с симбиотическими или потенциально патогенными микробами, генерируя продукты метаболического обмена и коммуницируя с клетками хозяина посредством химических сигналов. Эти механизмы могут приводить к антагонизму с потенциальными патогенами, улучшению среды ЖКТ, укреплению желудочно-кишечного барьера, отрицательной обратной связи с воспалением и обратной связи с иммунным ответом на антигены и лекарственные вызовы. Эти феномены дают положительные эффекты, включающие снижение частоты и тяжести диареи, вызванной лекарственной болезнью, при которой *пробиотики* применяются чаще всего.

Иммунологические эффекты *пробиотиков*: активируют локальные макрофаги, повышая презентацию антигена В лимфоцитам

Таблица 2. Препараты, корректирующие микрофлору кишечника (по [55])

Table 2. Drugs aimed at correcting intestinal microflora (according to [55])

Группа пробиотиков	Характеристика пробиотического препарата	Примеры препаратов
Монокомпонентные	Содержат один штамм бактерий: лактосодержащие бифидосодержащие колисодержащие	Ацилакт Бифидумбактерин Лактобактерин Колибактерин Мутафлор
Поликомпонентные (симбиотики)	Состоят из нескольких штаммов бактерий одного или разных видов, усиливающих действие друг друга	Линекс Бификол
Комбинированные (симбиотики)	Комбинация пробиотиков и пребиотиков (добавки, которые способствуют выживанию и усиливают действие пробиотиков)	Бифиформ Полибактерин Бифидумбактерин форте
Рекомбинантные (генно-инженерные)	Созданы на основе генно-инженерных штаммов микроорганизмов	Субалин
Самозлиминирующие антагонисты (спорообразующие)	Содержат не свойственную биотопу человека самозлиминирующие микроорганизмы рода <i>Bacillus</i> (<i>B. subtilis</i> , <i>B. licheniformis</i>)	Бактисубтил Биоспорин
Сорбированные	Имобилизованные на сорбенте живые бактерии	Пробифор Бифидумбактерин форте Флорин форте
Метаболические	Продукты жизнедеятельности пробиотических штаммов	Хилак форте
Мультипробиотики	Состоят из 7-ми и более симбиотических штаммов бактерий	Симбитер-2 Пробиз Фемина

и повышая продукцию секреторного иммуноглобулина А как местно, так и системно; модулируют цитокиновый профиль; вызывают толерантность к пищевым антигенам.

Неиммунологические эффекты *пробиотиков*: способствуют пищеварению и конкурируют за питательные вещества с патогенами; изменяют местное рН для создания неблагоприятной местной окружающей среды для патогенов; вырабатывают бактериоцины для ингибирования патогенов; уничтожают супероксидные радикалы; стимулируют эпителиальную продукцию муцина; усиливают кишечную барьерную функцию; конкурируют с патогенами за адгезию; модифицируют исходящие из патогенов токсины.

Основным свойством *пробиотиков* является их избирательное стимулирование полезной для человеческого организма кишечной микрофлоры, к которой в первую очередь относятся бифидобактерии и лактобациллы [65]. Бактерии были выделены как ключевые пробиотики и полезные кишечные бактерии, т. к. они могут оказывать полезное воздействие на хозяина с точки зрения улучшения пищеварения [51] и эффективности работы иммунной системы [62].

Основной механизм действия — это ферментация, с помощью которой *пробиотики* используются полезными бактериями в толстой кишке [57]. Содержание в бифидобактериальном геноме генов определяет кодирование углеводов-модифицирующих ферментов и генов, которые кодируют углеводы, поглощающие белки [61]. Присутствие этих генов указывает на то, что бифидобактерии содержат специфические метаболические пути, которые специализируются на ферментации и метаболизме растительных олигосахаридов или *пробиотиков* [60].

Рекомендуется принимать кишечнорастворимые капсулы и таблетки *пробиотиков*. Они начинают действовать непосредственно после попадания в пищеварительную систему, ими легко измерить необходимую

дозу, а положительный результат отличается продолжительностью.

Поскольку абсолютное большинство лекарственных препаратов обладает неприятной способностью поражать ЖКТ, они не могут применяться для коррекции лекарственной болезни ЖКТ. Многим из них свойственно гепатотоксическое действие, поскольку более 90% из них метаболизируется в печени. В то же время хорошо известно и описано повреждающее действие очень многих лекарств химического и биологического происхождения на функционирование и структурную целостность клеточных элементов желудка и особенно кишечника. К сожалению, этим вопросам уделяется крайне малое внимание как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Еще меньшее внимание уделяется вопросам методологии, технологиям и медицинским средствам коррекции лекарственных поражений кишечника.

Разработка и создание новых биомедицинских клеточных технологий и продуктов позволяет оптимизировать лечение лекарственных поражений ЖКТ. Тем более, что в Российской Федерации создана нормативно-правовая база, регламентирующая все основополагающие процессы, связанные с производством и обращением биомедицинских клеточных продуктов и биотехнологий.

Заключение

Осложнения фармакотерапии со стороны кишечника могут проявляться запором и поносом. Запор может вызываться многими ЛС: антагонистами кальция, антигистаминными средствами, атропиноподобными средствами, нейролептиками и антидепрессантами, оказывающими антихолинергическое действие, спазмолитиками, опиоидными средствами, и приёмом НПВС [12], алюминий- и кальцийсодержащими антацидами, энтеросорбентами (отруби), алдостероном, ДОКСА и т. д.

Диарея может возникнуть как осложнение при применении ЛС: слабительные,

антихолинестеразные средства обратимого действия — неостигмина метилсульфат (прозерин), физостигмина салицилат, пиридостигмина бромид, галантамина гидробромид, оксазил, ипидакрин амирмдин); «необратимого действия»: фосфакол, армин, пирфос; М-холиномиметики: пилокарпин, ацеклидин, антибиотики из группы макролидов, клавулановая кислота, простагландины, желчные кислоты, магнийсодержащие антациды и др., слабительные солевые, лактулоза.

Следует обращать внимание на диарею, часто встречающуюся при приеме антибиотиков, т.н. «постантибиотическую» диарею, или «антибиотик-ассоциированную», в основе которой лежит энтероколит, вызванный аэробной или анаэробной условно-патогенной или грибковой микрофлорой. Возможны и вирусно-микробные или вирусно-грибковые ассоциации.

Синдром нарушенного всасывания (СНВ) — симптомокомплекс, обусловленный нарушением всасывания (мальабсорбция) в тонком кишечнике одного или нескольких питательных веществ (нутриентов). СНВ может иметь место при лечении антибиотиками, цитостатиками, иммунодепрессантами, НПВС, противотуберкулезными средствами, противоритмиками (блокаторы Na-каналов — дизопирамид, хинидин, прокаинамид, лидокаин, мексилетин, флекаинид; бета-блокаторы — пропранолол; блокаторы Ca-каналов — верапомил; блокаторы K-каналов — амиодарон, соталол и др.) [42].

ЖКТ, благодаря «открытости» во внешнюю среду, разнообразию функций (трофические, экскреторные), большому числу составляющих — полость рта, пищевод, желудок, тонкая и толстая кишка, печень и желчевыводящие пути, поджелудочная железа с ее внешнесекреторной деятельностью, — подвержен многочисленным и полиморфным по проявлениям заболеваниям.

Для их лечения применяют лекарственные средства различных фармакологических групп, в т.ч. средства, замещающие, стимулирующие или ослабляющие секреторную функцию пищеварительных желез (горечи, антациды, желчегонные, ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов, отдельные ферменты или их комплексы и др.), препараты, стимулирующие или ослабляющие двигательную активность гладкой мускулатуры пищеварительной трубки, желчных и панкреатических протоков (холиномиметики, холиноблокаторы, прямые спазмолитики), рвотные (при отравлениях) и противорвотные средства, противоязвенные препараты (при изъязвлениях желудка, кишечника), антибиотики и др. антибактериальные препараты (при инфекционных поражениях), гепатопротекторы и т.д. Но и препараты, направленные на профилактику заболеваний ЖКТ, могут вызывать побочные действия. Так, наиболее популярный ингибитор протонной помпы омепразол часто вызывает диарею, запор, тошноту, рвоту, метеоризм, боль в животе; редко — сухость во рту, стоматит, кандидоз ЖКТ, микроскопический колит.

Несмотря на такие проблемы существующих методов лечения осложнений фармакотерапии ЖКТ, основанных на:

- отмене приёма лекарственного препарата, вызвавшего развитие патологического состояния ЖКТ;
 - соблюдении диеты;
 - приёме гастропротекторов и т.д.,
- единой концепции по терапии лекарственных болезней ЖКТ нет. Наш предварительный опыт и данные немногочисленных литературных источников дают возможности повышать неспецифическую резистентность организма методами клеточной терапии и элементами клеточного метаболизма, как способа лечения и профилактики заболеваний ЖКТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Аскарков М.Б. Трансплантация аутологичных клеток костного мозга для лечения длительно незаживающих язв желудка: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 202 с. [Askarov M.B. *Transplantatsiya autologichnykh kletok kostnogo mozga dlya lecheniya dlitel'no nezazhivayushchikh yavz zheludka*: Dis. ... Dr. Sci. (Med.). Moscow, 2009. 202 p. (In Russian)].
2. Аскарков М.Б., Трубицына И.Е., Богатырев С.Р., Онищенко Н.А. Аутологичные стромальные клетки костного мозга корректируют факторы регуляции морфогенеза и ускоряют регенерацию длительно незаживающих язв желудка. В кн.: *Стволовые клетки и перспектива их использования в здравоохранении*: Тез. докл. Ежегодной Всероссийской и международной науч.-практ. конф., 30–31 мая 2007 г. М., 2007. С. 55–56. [Askarov M.B., Trubitsyna I.Ye., Bogatyrev S.R., Onishchenko N.A. Autologichnye stromal'nye kletki kostnogo mozga korregiruyut faktory regul'yatsii morfogeneza i uskoryayut regeneratsiyu dlitel'no nezazhivayushchikh yavz zheludka [Autologous bone marrow stromal cells correct morphogenesis regulation factors and accelerate regeneration of long-term non-healing gastric ulcers]. In: *Stvolovye kletki i perspektiva ih ispol'zovaniya v zdravooхранении*: Annual All-Russian and International Scientific Practical Conference, May 30–31, 2007. Moscow, 2007. P. 55–56. (In Russian)].
3. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. *Нейрохимия в таблицах и схемах*. М.: Экзамен, 2007. [Ashmarin I.P., Yeshchenko N.D., Karazeyeva Ye.P. *Neirokimiya v tablitsakh i skhemakh* [Neurochemistry in tables and schemes]. Moscow: Ekzamen Publ., 2007. (In Russian)].
4. Васильченков А.В. Пептиды донорской селезенки в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 38 с. [Vasil'chenkov A.V. *Peptidy donorskoy selezhenki v kompleksnom lechenii yavzvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki* [Donor spleen peptides in the complex treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer]: Author's abstr. dis. ... Dr. Sci. (Med.). Moscow, 2006. 38 p. (In Russian)].
5. Вялов С.С. Восстановление слизистой желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка? — Приоритеты в лечении. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;1:1–9. [Vyvalov S.S. Vosstanovlenie slizистой zheludochno-kishechnogo trakta ili snizhenie kislotnosti zheludka? — Prioritety v lechenii [Recovery of gastrointestinal mucosa or reduction of gastric acidity? — Priorities in treatment]. *Effective pharmacotherapy*. 2016;1:1–9. (In Russian)].
6. Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные НПВП: патогенез, профилактика и лечение. *Consilium medicum*. 2005;1(Прил.):3–6. [Drozdov V.N. Gastropatii, vyzvannye NPVP: patogenez, profilaktika i lechenie [Gastropathies caused by NPVP: pathogenesis, prevention and treatment]. *Consilium medicum*. 2005;1(Appl.):3–6. (In Russian)].
7. Златкина А.Р. Хронический колит. *Клиническая медицина*. 1999;7:59–62. [Zlatkina A.R. Hronicheskiy kolit. [Chronic colitis]. *Clinical Medicine*. 1999;7:59–62. (In Russian)].
8. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000;4:34–38. [Karateev A.E., Nasonova V.A. Rasprostranennost', struktura i faktory riska razvitiya gastropatii, indutsirovanyh nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami [Prevalence, structure and risk factors for the development of gastropathies induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2000;4:34–38. (In Russian)].
9. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Шустов Е.Б. *Фармакологические основы терапии. Тезаурус: Рук-во для врачей и студентов*. 3-е изд., новая ред. М., СПб.: Айсинг, 2018. 288 с. [Karkischenko V.N., Karkischenko N.N., Shustov E.B. *Farmakologicheskie osnovy terapii. Tezaurus: Ruk-vo dlya vrachey i studentov* [Pharmacological basis of therapy. Thesaurus: Manual for doctors and students]. 3rd ed., new ed. Moscow, Saint Petersburg: Ajsing Publ., 2018. 288 p. (In Russian)].
10. Клёсов Р.А., Каркищенко В.Н., Степанова О.И., Баранова О.В. Сравнительное экспериментальное биомоделирование НПВС-индуцированного энтероколита. *Биомедицина*. 2020;16(1):65–81. [Klesov R.A., Karkischenko V.N., Stepanova O.I., Baranova O.V. Comparative Experimental Biomodelling of NSAID-induced Enterocolitis. *Journal Biomed*. 2020;16(1):65–81. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-1-65-81.
11. Котельницкая Л.И., Галиусова С.А., Лужецкая И.В. и др. Лекарственные гастропатии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1995;3(Прил. 1):112–113. [Kotelnitskaya L.I., Galiusova S.A., Luzhetskaya I.V., et al. Lekarstvennyye gastropatii [Medicinal gastropathy]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1995;3(Appl. 1):112–113. (In Russian)].

12. Крайер Б., Билхарц Л.И. Нестероидные противовоспалительные препараты и поражения желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999;5:77–88. [Krayer B., Bilharts L.I. Nesteroidnye protivovospalitelnye preparaty i porazheniya zheludочно-kishechnogo trakta [Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal lesions]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1999;5:77–88. (In Russian)].
13. Лазебник Л.Б., Князев О.В., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Ефремов Л.И. Успешное применение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток у больного с язвенным колитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;4:112–115. [Lazebnik L.B., Knyazev O.V., Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Yefremov L.I. Uspeshnoye primeneniye allogennykh mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok u bol'nogo s yazvennym kolitom [Successful use of allogeneic mesenchymal stem cells in a patient with ulcerative colitis]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2009;4:112–115. (In Russian)].
14. Лазебник Л.Б., Князев О.В., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Рогозина В.А., Конопляников А.Г. Трансплантация аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга увеличивает продолжительность ремиссии и снижает риск развития рецидива язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;3:5–10. [Lazebnik L.B., Knyazev O.V., Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Rogozina V.A., Konoplyannikov A.G. Transplantatsiya allogennykh mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok kostnogo mozga uvelichivayet prodolzhitel'nost' remissii i snizhayet risk razvitiya retsidiva yazvennogo kolita [Transplantation of allogeneic mesenchymal bone marrow stem cells increases the duration of remission and reduces the risk of recurrence of ulcerative colitis]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2010;3:5–10. (In Russian)].
15. Лазебник Л.Б., Конопляников А.Г., Князев О.В., Парфенов А.И., Царегородцева Т.М., Ручкина И.Н. и др. Использование аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костномозгового происхождения в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2010;2(82):38–43. [Lazebnik L.B., Konoplyannikov A.G., Knyazev O.V., Parfenov A.I., Tsaregorodtseva T.M., Ruchkina I.N., et al. Ispol'zovaniye allogennykh mezenkhimal'nykh stromal'nykh kletok kostnomozgovogo proiskhozhdeniya v lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika [The use of allogeneic mesenchymal stromal cells of bone marrow origin in the treatment of inflammatory bowel diseases]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2010;2(82):38–43. (In Russian)].
16. Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Парфенов А.И. Иммунная система и болезни органов пищеварения. *Терапевтический архив*. 2004;12:5–8. [Lazebnik L.B., Tsaregorodtseva T.M., Parfenov A.I. Immunnaya sistema i bolezni organov pishchevareniya [The immune system and diseases of the digestive system]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2004;12:5–8. (In Russian)].
17. Лапина Т.Л. Гастропатии, индуцированные НПВП: клиническое значение, лечение, профилактика. *Consilium medicum*. 2001;9:438–442. [Lapina T.L. Gastropatii, indutsirovannye NPVP: klinicheskoe znachenie, lechenie, profilaktika [Gastropathies, induced non-steroidal anti-inflammatory agents: clinical significance, treatment, prevention]. *Consilium medicum*. 2001;9:438–442. (In Russian)].
18. Линькова Н.С., Тарновская С.И., Костылев А.В., Елашкина Е.В., Ничик Т.Е., Морозова Е.А. и др. Стволовые клетки и короткие пептиды: перспективы применения в геронтологии. *Геронтология*. 2013;2. [Lin'kova N.S., Tarnovskaya S.I., Kostylev A.V., Yelashkina Ye.V., Nichik T.Ye., Morozova Ye.A., et al. Stvolovyye kletki i korotkiye peptidy: perspektivy primeneniya v gerontologii [Stem cells and short peptides: prospects for application in gerontology]. *Gerontologiya [Gerontology]*. 2013;2. (In Russian)].
19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обусловленные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*. 2016;2:49–54. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. Gastropatii, inducirovannye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami: patogenecheski обусловленные podhody k profilaktike i terapii [NSAID-induced Gastropathies: Pathogenetically Substantiated Approaches to Prevention and Therapy]. *Pharmateka*. 2016;2:49–54. (In Russian)].
20. Муравьев Ю.В., Дыдыкина И.С., Новоселова Т.М. Нежелательные лекарственные реакции у стационарных больных с ревматическими заболеваниями. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(2):68–70. [Muravev Yu.V., Dydykina I.S., Novoselova T.M. Nezhelatelnye lekarstvennye reaktsii u statsionarnykh bolnykh s revmaticheskimi zabolevaniyami [Unwanted drug responses in inpatient patients with rheumatic diseases]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2004;13(2):68–70. (In Russian)].
21. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Ч. 1. *Клиническая медицина*. 2000;3:4–10. [Nasonov E.L., Karateev A.E. Porazheniya zheludka, svyazannye s priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Ch. 1. *Klinicheskaya medicina*. 2000;3:4–10. (In Russian)].

- eroidnykh protivovospalitelnykh preparatov. Chast 1 [Gastric lesions associated with the administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Part 1]. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2000;3:4–10. (In Russian)].
22. Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К., Ушкалова А.В. О развитии тяжелых токсико-аллергических реакций лекарственного происхождения. *Фарматека*. 2002;2/3:46–54. [Ovchinnikova E.A., Ovchinnikova L.K., Ushkalova A.V. O razvitiy tyazhe-lyh toksiko-allergicheskikh reaktsiy lekarstvennogo proishozhdeniya [On the development of severe toxic-allergic reactions of drug origin]. *Pharmateka*. 2002;2/3:46–54. (In Russian)].
23. Онищенко Н.А., Клименко Е.Д., Поздняков О.М. Клеточная терапия как способ коррекции патогенетических нарушений при дислипидемии и на ранних стадиях атерогенеза. *Вестник РАМН*. 2006;9–10:88–95. [Onishchenko N.A., Klimenko Ye.D., Pozdnyakov O.M. Kletochnaya terapiya kak sposob korrektsii patogeneticheskikh narusheniy pri dislipidemii i na rannikh stadiyakh aterogeneza [Cell therapy as a way to correct pathogenetic disorders in dyslipidemia and in the early stages of atherogenesis]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2006;9–10:88–95. (In Russian)].
24. Пальцев М.А. Стволовые клетки и клеточные технологии: настоящее и будущее. *Ремедиум*. 2006;8:6–13. [Pal'tsev M.A. Stvolovye kletki i kletochnye tekhnologii: nastoyashcheye i budushcheye [Stem cells and cell technologies: present and future]. *Remedium*. 2006;8:6–13. (In Russian)].
25. Полонский В.М., Ярыгин К.Н., Кривошеев О.Г. и др. Место приложения (центральное или периферическое) противоязвенного действия синтетического аналога эндогенных опиоидов даларгина в экспериментальной модели цистеаминовых дуоденальных язв у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1987;103(4):433–434. [Polonskiy V.M., Yarygin K.N., Krivosheev O.G., et al. Mesto prilozheniya (tsentral'noye ili perifericheskoye) protivoyazvennogo deystviya sinteticheskogo analoga endo-gennykh opioidov dalargina v eksperimental'noy modeli tsisteaminovyykh duodenal'nykh yazv u kryis [The site of application (central or peripheral) of the antilcer action of a synthetic analogue of endogenous opioids dalargin in an experimental model of cysteamine duodenal ulcers in rats]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1987;103(4):433–434. (In Russian)].
26. Потапов И.В., Ильинский И.М., Куренкова Л.Г. и др. Пленочные системы Эласто ПОБ с иммобилизованными стромальными клетками костного мозга оптимизируют условия регенерации поврежденных тканей. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2005;51(3):151–157. [Potapov I.V., Il'inskiy I.M., Kurenkova L.G., et al. Plenochnye sistemy Elasto POB s immobilizirovannymi stromal'nymi kletkami kostnogo mozga optimiziruyut usloviya regeneratsii povrezhdennykh tkaney [Film systems Elasto PHB with immobilized stromal cells of the bone marrow optimize the conditions for the regeneration of damaged tissues]. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine [Cell Technologies in Biology and Medicine]*. 2005;51(3):151–157. (In Russian)].
27. Профилактика и лечение поражений слизистой оболочки желудка, обусловленных приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС гастропатии). Клинические рекомендации. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;9(1):42–44. [Profilaktika i lechenie porazheniy slizistoy obolochki zheludka, obuslovlennyyh priemom nesteroidnykh protivovospalitelnykh sredstv (NPVSGastropatii). *Klinicheskie rekomendatsii [Prevention and treatment of gastric mucosa lesions caused by the administration of nonsteroidal anti-inflammatory agents. Clinical recommendations]*. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2000;9(1):42–44. (In Russian)].
28. Расулов М.Ф. Трансплантация мезенхимальных стромальных клеток костного мозга для лечения термических ожогов кожи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 48 с. [Rasulov M.F. Transplantatsiya mezenkhimal'nykh stromal'nykh kletok kostnogo mozga dlya lecheniya termicheskikh ozhogov kozhi [Transplantation of mesenchymal stromal cells of the bone marrow for the treatment of thermal burns of the skin]: Author's abstr. dis. ... Dr. Sci. (Med.). Moscow, 2007. 48 p. (In Russian)].
29. Розен В.Б. *Основы эндокринологии*: Учебник. М.: Изд-во МГУ, 1994. [Rozen V.B. *Osnovy endokrinologii [Fundamentals of endocrinology]*: Textbook. Moscow: Publishing House of Moscow State University, 1994. (In Russian)].
30. Ройтберг Г.Е., Полунина Т.Е. Лекарственные поражения гастродуоденальной зоны. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002;3:9–15. [Roytberg G.E., Polunina T.E. Lekarstvennye porazheniya gastroduodenalnoy zony [Medicinal lesions of the gastroduodenal zone]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2002;3:9–15. (In Russian)].
31. Рудин И.В. Влияние даларгина на желчеотделительную функцию печени. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006;1:21–25. [Rudin I.V. Vliyaniye dalargina na zhelcheotdelitel'nuyu funktsiyu pecheni [Influence of dalargin on secretory function of liver]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2006;1:21–25. (In Russian)].
32. Рудин И.В., Медведев М.А. Опиоидные пептиды модулируют секрецию основных детерминант желчотока. *Бюллетень экспериментальной биоло-*

- гии и медицины. 1997;123(5):498–500. [Rudin I.V., Medvedev M.A. Opioidnye peptidy moduliruyut sekretsiyu osnovnykh determinant zhelchetoka [Opioid peptides modulate the secretion of the main determinants of the bile]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1997;123(5):498–500. (In Russian)].
33. Рыжак Г.А., Севостьянова Н.Н., Кветная Т.В., Трофимов А.В., Линькова Н.С., Гусельников Е.А. и др. Репаративное действие пептида везугена на структуру двенадцатиперстной кишки в модели ускоренного старения. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация»*. 2010;22–1:53–56. [Ryzhak G.A., Sevostianova N.N., Kvetnaya T.V., Trofimov A.V., Linkova N.S., Guselnikova E.A., et al. Reparative effect of peptide vesugen on duodenal structure in accelerated ageing. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya "Medicina. Farmaciya"*. 2010;22–1:53–56. (In Russian)].
 34. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Сывороточный кальпротектин является маркером для определения активности воспалительного процесса и эффективности терапии при воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;107(7):25–31. [Sagynbayeva V.E., Lazebnik L.B. Syvorotochnyy kal'protektin yavlyayetsya markerom dlya opredeleniya aktivnosti vospalitel'nogo protsesssa i effektivnosti terapii pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishchechnika [Serum calprotectin is a marker for determining the activity of the inflammatory process and the effectiveness of therapy in inflammatory bowel diseases]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2014;107(7):25–31. (In Russian)].
 35. Самсыгина Г.А. Цефалоспорины в педиатрии. *В мире лекарств*. 2000;1:18–21. [Samsygina G.A. Tsefalosporiny v pediatrii [Tsefalosporina in pediatrics]. *V mire lekarstv*. 2000;1:18–21. (In Russian)].
 36. Струнkin Д.Н., Самарин Д.М., Сидоров С.В. Трансплантация кроветворных фетальных клеток в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В кн.: *Клинические аспекты клеточной и тканевой терапии*: Мат-лы 2 межрегион. науч.-практ. конф. Омск, 2002. [Strunkin D.N., Samarin D.M., Sidorov S.V. Transplantatsiya krovetvornykh fetal'nykh kletok v lechenii yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Transplantation of hematopoietic fetal cells in the treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer]. In: *Klinicheskiye aspekty kletochnoy i tkanevoy terapii [Clinical aspects of cell and tissue therapy]*: Proceedings of the Interregional Scientific and Practical Conference. Omsk, 2002. (In Russian)].
 37. Тюренков И.Н. Лекарственные поражения кишечника. *Лекарственный вестник*. 2002;1:21–26. [Tyurenkov I.N. Lekarstvennyye porazheniya kishchechnika [Medicinal injuries of the intestine]. *Lekarstvennyy vestnik*. 2002;1:21–26. (In Russian)].
 38. Хавинсон В.Х. *Пептидная регуляция старения*. СПб.: Наука, 2009. 50 с. [Khavinson V.Kh. *Peptidnaya regulyatsiya stareniya [Peptide regulation of aging]*. Saint Peterberg: Nauka Publ., 2009. 50 p. (In Russian)].
 39. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидная регуляция старения: 35-летний опыт исследований. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148(7):108–113. [Khavinson V.Kh., Anisimov V.N. Peptidnaya regulyatsiya stareniya: 35-letniy opyt issledovaniy [Peptide regulation of aging: 35 years of research experience]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2009;148(7):108–113. (In Russian)].
 40. Циммерман Я.С. Мaaстрихтский консенсус-4 (2010): основные положения и комментарии к ним. *Клиническая медицина*. 2012;9:28–34. [Tsimmerman Ya.S. Maastrichtskiy konsensus-4 (2010): osnovnye polozheniya i kommentarii k nim [Maastricht Consensus-4 (2010): Basic provisions and commentaries thereto]. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;9:28–34. (In Russian)].
 41. Циммерман Я.С. *Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии*. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 224 с. [Tsimmerman Ya.S. *Nereshennye i spornye problemy sovremennoy gastroenterologii [Unsolved and Debatable Issues of Modern Gastroenterology]*. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2013. 224 p. (In Russian)].
 42. Циммерман Я.С. *Хронический гастрит и язвенная болезнь. Очерки клинической гастроэнтерологии*: Монография. Пермь: Пермская государственная медицинская академия, 2000. 254 с. [Tsimmerman Ya.S. *Hronicheskiy gastrit i yazvennaya bolezni'. Ocherki klinicheskoy gastroenterologii [Chronic gastritis and ulcerative disease. Sketches wedge. Gastroenterologies]*: Monograph. Perm: Permskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya Publ., 2000. 254 p. (In Russian)].
 43. Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Ненаркотические анальгетики и поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;9(5):54–55. [Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Nenarkoticheskie analgetiki i porazhenie slizistoy obolochki zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki. [Non-arcotic analgesics and damage to the mucosa of the stomach and duodenum]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2000;9(5):54–55. (In Russian)].

44. Шумаков В.И., Онищенко Н.А. Клеточная трансплантация в современной медицине. *Патологическая физиология и экспериментальная медицина*. 2004;4:23–25. [Shumakov V.I., Onishchenko N.A. Kletochnaya transplantatsiya v sovremennoy meditsine [Cell transplantation in modern medicine]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya meditsina* [Pathological physiology and experimental medicine]. 2004;4:23–25. (In Russian)].
45. Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Расулов М.Ф., Крашенинников М.Е., Зайденов В.А. Использование преддифференцированных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для лечения глубоких ожоговых ран. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2003;4:38–42. [Shumakov V.I., Onishchenko N.A., Rasulov M.F., Krashenninnikov M.Ye., Zaydenov V.A. Ispol'zovaniye preddifferentsirovannykh mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok kostnogo mozga dlya lecheniya glubokikh ozhogovykh ran [The use of pre-differentiated mesenchymal bone marrow stem cells for the treatment of deep burn wounds]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova* [Grekov's Bulletin of Surgery]. 2003;4:38–42. (In Russian)].
46. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal progenitor allogenic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815–1822.
47. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology*. 2010;11:139–149.
48. Assmus B., Schachinger V., Teupe C., et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;206:3009–3017.
49. Borlongan C.V., Wang Y., Su T.P. Delta opioid peptide (D-Ala2, D-Leu5) enkephalin: linking hibernation and neuroprotection. *Front. Biosci.* 2004;9:3392–3398.
50. Caplan A.I. The mesengenic process. *Clin. Plast. Surg.* 1994;21:429–435.
51. Coxam V. Current data with inulin-type fructans and calcium, targeting bone health in adults. *The Journal of Nutrition*. 2007;137(11):2527S–2533S.
52. Fallarino F., Grohmann U., Vacca C., et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ.* 2002;9:1069–1077.
53. Gillen D., McColl K.E. Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors. *Pharmacol. Toxicol.* 2001;89(6):281–286.
54. Hallman F. Toxicity of commonly used laxatives. *Med. Sci. Monit.* 2000;6(3):618–628.
55. http://www.ispms.ru/files/Publications/sharkeev_2013/pdf/4_16.pdf (Основы взаимодействия биологических тканей с искусственными материалами) [Osnovy vzaimodejstviya biologicheskikh tkanej s iskusstvennymi materialami [An Introduction to Tissue-Biomaterial Interactions] (In Russian)].
56. Lai K., Lau C., Ip W., et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcers in patients with long-term NSAID treatment: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;17:799–805.
57. Lamsal B.P. Production, health aspects and potential food uses of dairy prebiotic galactooligosaccharides. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2012;92(10):2020–2028.
58. Laporte J.-R., Ibanez L., Vidal X., et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. *Drug Safety*. 2004;27:411–420.
59. Leest de H., Steen K., Lems W., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcer in patient with long-term NSAIDS treatment: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2004;126:611–614.
60. Parekkadan B., van Poll D., Suganuma K., et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Molecules Reverse Fulminant Hepatic Failure. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007;9:941–947. (In Press).
61. Pokusaeva K., Fitzgerald G.F., van Sinderen D. Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria. *Genes & Nutrition*. 2011;6(3):285–306.
62. Pokusaeva K., Fitzgerald G.F., van Sinderen D. Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria. *Genes & Nutrition*. 2011;6(3):285–306.
63. Seifert S., Watzl B. Inulin and oligofructose: review of experimental data on immune modulation. *The Journal of Nutrition*. 2007;137(11 Suppl.):2563S–2567S.
64. Siegers C.P., Von Hertzberg-Lottin E., Otte M., Schneider B. Antraxoid laxative abuse risk for colorectal cancer? *Gut*. 1993;34:1099–1101.
65. Sigano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report of *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1–15.
66. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*. 2013;5(4):1417–1435.
67. Vuland J. Coliteague hemorrhagique apres administration de senno-side AetB. *La Press Medicale*. 1985;14:104–105.
68. Yossepowitch O., Amir G., Safadi R., Lossos I. Ischemic hepatitis associated with toxic epidermal necrolysis in a cirrhotic patient treated with cefuroxime. *Eur. J. Med. Res.* 1997;2:182–184.
69. Zachariae C.O., Fogh K. Toxic epidermal necrolysis after treatment with lamotrigine. *Ugeskr Laeger*. 1998;160:6656–6657.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Клёсов Роман Алексеевич*, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;

e-mail: klesrom@mail.ru

Каркищенко Николай Николаевич, д.м.н., проф., акад. РАН, чл.-корр. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;

e-mail: niknik2808@yandex.ru

Степанова Ольга Ивановна, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;

e-mail: olgsima50@mail.ru

Матвеевко Елена Леонидовна, к.э.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;

e-mail: matveyenkoel@mail.ru

Roman A. Klesov*, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: klesrom@mail.ru

Nikolay N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: niknik2808@yandex.ru

Olga I. Stepanova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: olgsima50@mail.ru

Elena L. Matveyenko, Cand. Sci. (Econ.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: matveyenkoel@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author