

УДК 616.33-615.276-092

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ НПВП-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Лоренц С.Э., Жариков А.Ю.

*В обзоре проанализированы современные данные исследований о факторах, причинах и механизмах развития НПВП-индуцированного повреждения слизистой оболочки желудка. Рассмотрена роль простагландинов, оксида азота, свободнорадикального окисления и процессов апоптоза в защите и повреждении слизистой оболочки желудка. На основании собранных данных предложен новый вектор разработки эффективных схем фармакологической коррекции НПВП-индуцированной гастропатии.*

**Ключевые слова:** НПВП-гастропатия, простагландины, окислительный стресс, апоптоз, слизистая оболочка желудка.

*The review analyzes modern research data on the factors, causes and mechanisms of development of NSAID-induced injury of the gastric mucosa. The role of prostaglandins, nitrogen oxide, free radical oxidation, and apoptosis processes in protection and damage of the gastric mucosa was studied. On the basis of collected data, a new vector of development of effective schemes of pharmacological correction of NSAID-induced gastropathy was proposed.*

**Key words:** NSAID gastropathy, prostaglandins, oxidative stress, apoptosis, gastric mucosa.

Заболеваемость различными патологиями органов пищеварения, по данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, составляет около 34 чел./1000 чел. населения и за последние 10 лет остается примерно на одном уровне, не имея тенденции к снижению [1]. Важную роль в этом ряду занимают гастропатии, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-индуцированные гастропатии). Данный термин описывает выявляемое при эндоскопическом исследовании повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ с формированием эрозий и язв. Использование НПВП является второй по значимости после инфицирования *Helicobacter Pylori* причиной развития эрозивных поражений слизистой оболочки желудка (СОЖ) [2, 3]. При этом заболеваемость *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью в ЕС, США, Японии и других странах постепенно уменьшается, тогда как НПВП-индуцированные гастропатии встречаются все чаще и на данный момент все увереннее закрепляются в качестве основного неинфекционного этиологического фактора развития язвенной болезни желудка [4–6].

На сегодняшний день доказана прямая зависимость между эпидемиологией язвенной болезни желудка и гастрита и заболеваемостью ревматоидным артритом, артрозами и другими воспалительными заболеваниями, фармакотерапия которых требует длительного назначения НПВП [6–9]. При этом установлено, что 40–50% всех острых желудочных кровотечений, потребовавших эндоскопического или хирургического вмешательства, обусловлены приемом НПВП [10–13]. При общей смертно-

сти от этих осложнений около 10%, среди этих людей в 2–3 раза чаще оказываются пациенты, получающие НПВП, чем лица, не получающие препараты данной группы [14–19].

В то же время, медицинское применение НПВП имеет столь важное значение, что отказаться или хотя бы ограничить прием этих препаратов возможным в обозримом будущем не представляется. Кроме того, как известно, механизм ulcerогенного действия НПВП практически идентичен основному механизму противовоспалительного, жаропонижающего и анальгетического действия НПВП, заключающемуся в блокаде циклооксигеназы и нарушении синтеза простагландинов [20–22]. Это означает, что любое медицинское применение НПВП, особенно неселективного действия на ЦОГ-1,2, может и будет сопровождаться развитием гастропатии. Обозначенную проблему в определенной степени удалось решить, создав НПВП, селективно ингибирующие ЦОГ-2 [23–25]. Однако оказалось, что данные лекарственные средства обладают несоизмеримо более слабыми фармакологическими эффектами, нежели неселективные ингибиторы ЦОГ-1,2, которые по этой причине остаются наиболее часто применяемыми препаратами.

Таким образом, несмотря на существенный прогресс в подходе к рациональному применению НПВП, высокая вероятность развития неблагоприятных явлений со стороны ЖКТ при приеме этих препаратов сохраняется. В связи с этим актуальным остается вопрос поиска новых эффективных и безопасных фармакологических средств для профилактики НПВП-индуцированных гастропатий.

Спектр лекарственных средств, используемых для лечения и профилактики НПВП-гастропатии, широк и включает в себя антациды, препараты висмута, аналоги простагландина, антисекреторные препараты (H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы) [26]. Однако терапия этими группами препаратов все еще несовершенна, ограничениями часто являются побочные эффекты.

Учитывая тот факт, что ингибирование ЦОГ и снижение синтеза эндогенных простагландинов занимает лидирующую позицию среди механизмов повреждающего действия НПВП, применение экзогенных простагландинов является оправданным для профилактики возникновения повреждений.

Синтетический аналог простагландина E1 мизопростол по результатам крупного мета-анализа продемонстрировал эффективность в профилактике язв желудка (74%) и двенадцатиперстной кишки (53%) по сравнению с плацебо [27]. Частота серьезных ЖКТ-осложнений в группе больных, получавших НПВП в сочетании с 800 мкг мизопростола, составила 0,76% по сравнению с группой, получавшей плацебо, – 1,5%, причем наиболее опасная патология – перфорация язвы – возникла на фоне приема мизопростола в 10 раз реже, чем в контроле [28]. Эффект мизопростола связан с его способностью стимулировать продукцию бикарбонатов и слизи, поддерживать нормальный местный кровоток и целостность слизистой оболочки как защитного барьера. Мизопростол усиливает пролиферацию эпителия слизистой оболочки в ответ на повреждение [29].

К сожалению, клиническая польза мизопростола ограничена в основном его желудочно-кишечными побочными эффектами, такими как спазмы, боли в животе и диарея, а также побочными эффектами, не связанными с ЖКТ (повышение сократительной активности миометрии; системная вазоплегия: гипотензия, гиперемия лица, головные боли) [30].

В настоящий момент центральное место в лечении и профилактике НПВП-гастропатий занимают антисекреторные препараты, такие как блокаторы гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [26, 31].

При этом, при сравнении этих двух основных групп препаратов, многие исследования подтверждают, что блокаторы гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин) недостаточно эффективны в лечении НПВП-индуцированных гастропатий. Препараты группы ИПП (омепразол) проявляют наиболее высокую терапевтическую активность как в лечении, так и в профилактировании патологии [32–35; 31].

Они обеспечивают более мощное и продолжительное торможение секреции желудочной кислоты, более высокую скорость заживления

и облегчение симптомов и рекомендуются в качестве начальной терапии для большинства пациентов. Согласно мета-анализу рандомизированных контролируемых исследований, ингибиторы протонного насоса по сравнению с блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов систематически демонстрируют лучшие результаты [19, 36, 37]. По данным исследования OMNIUM, удалось поддержать ремиссию на фоне приема НПВП в течение 6 мес. при назначении омепразола у 61% больных, а при назначении мизопростола у 48% больных. Омепразол оказался более эффективным, чем ранитидин, в предупреждении НПВП-гастропатий и по данным исследования ASTRONAUT [38, 39].

Несмотря на высокую эффективность, группу ИПП нельзя считать идеальной для профилактики и лечения НПВП-индуцированных гастропатий. В последние десятилетия все чаще сообщается о нежелательных эффектах, вызванных длительным применением данной группы.

Во-первых, эти препараты не защищают в достаточной степени слизистую кишечника. В одном из исследований продемонстрировано, что 68% пациентов испытывают повреждение кишечных мембран через 2 недели после применения внутрь НПВП в сочетании с ИПП [40]. Поскольку pH в желудке очень низок, ИПП являются эффективными средствами лечения НПВП-индуцированных язв желудка [38]. Тем не менее, эти препараты теряют свою значимость, поскольку pH составляет около 8. В кишечнике НПВП снижают продукцию АТФ в митохондриях кишечных эпителиальных клеток; следовательно, проницаемость мембраны увеличивается в результате нарушения системы обслуживания в соединении между клетками [41]. Кишечные бактерии, желчные кислоты и протеазы, таким образом, проникают через клеточную мембрану, что приводит к миграции и активации нейтрофилов. Активированные нейтрофилы продуцируют цитокины или оксид азота, который вызывает повреждение кишечных мембран [42].

Во-вторых, что более важно, одним из часто встречаемых в литературе ограничений является информация о том, что ИПП могут изменять состав микробиома кишечника, что даже усугубляет индуцированное НПВП повреждение тонкого кишечника [43–45]. Мета-анализ, опубликованный в 2013 году, оценивающий связь между приемом пациентами ИПП и бактериальным разрастанием микрофлоры тонкого кишечника, привел к выводу, что использование ИПП было статистически связано с риском чрезмерного роста бактерий тонкого кишечника. Предположительно, этот эффект может быть связан с хроническим подавлением кислоты и полученной гипохлоргидрией, являю-

щейся прямым следствием механизма действия ИПП [46].

Таким образом, современные методы терапии и профилактики НПВП-индуцированных гастропатий сложно назвать совершенными. Все еще остается ряд нерешенных проблем, связанных с недостаточной эффективностью или нежелательными реакциями на терапию, соответственно, вопрос поиска оптимальных средств защиты еще не закрыт.

Суть проблемы эффективной и безопасной профилактики НПВП-индуцированной гастропатии заключается в том, что на данный момент в терапевтической практике нет лекарственных средств, достаточно эффективно подавляющих развитие эрозивных повреждений без влияния на секреторную и сократительную функции желудка. Для того чтобы установить наиболее эффективный механизм предотвращения ulcerогенного действия НПВП, необходимо досконально понимать патогенез данного вида гастропатии. Только на основании глубокого понимания механизмов, участвующих в патологии, можно разработать схемы, эффективно предотвращающее повреждающее действие, но при этом не угнетающие необходимые для нормального пищеварения функции ЖКТ.

### **Защитные факторы слизистой оболочки желудка**

#### **Общие механизмы защиты**

Известно, что возникновение эрозий в слизистой оболочке желудка происходит, когда баланс между агрессивными и защитными факторами смещается в сторону агрессивных. Основными источниками повреждений СОЖ являются кислотно-пептический фактор, грубоволокнистые и агрессивные химические компоненты пищи, яды и токсичные лекарственные препараты, а также болезнетворные бактерии и продукты их жизнедеятельности (*H. pylori*, стрептококки, стафилококки, грибы рода *Candida* и др.) [47].

Механизмы защиты желудка можно разделить на три основных уровня: преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный защитный механизм [48, 49].

Преэпителиальный защитный механизм состоит в основном из слизистого слоя, который содержит слизистые, бикарбонатные и поверхностно-активные фосфолипиды и предотвращает контакт эпителиальных клеток с люминальными вредными агентами, такими как желудочная кислота. Слизь представляет собой водонерастворимый гель, состоящий из гликопротеиновых полимеров, тесно прилегающих к поверхности эпителиальных клеток. В состав ее входят IgA, лизоцим, лактоферрин и другие компоненты. Слой слизи защищает слизистую оболочку желудка от физических и химиче-

ских воздействий, от действия соляной кислоты и пепсина, бактерий, вирусов и их токсинов [50]. Секрция бикарбонатов уменьшает агрессивные свойства соляной кислоты и повышает уровень pH защитного слоя слизи. Слизь и бикарбонаты секретируются желудочными эпителиальными клетками (а именно поверхностными добавочными клетками). В результате pH на поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка обычно поддерживается в нейтральном диапазоне, когда pH просвета желудка достигает 1–2.

Сами поверхностные эпителиальные клетки служат второй линией защиты. Их плотные узловые комплексы ограничивают диффузию ионов водорода, они отвечают за секрецию слизи и бикарбоната, а также обладают способностью мигрировать в место повреждений для восстановления поврежденного региона (реституция).

Микроциркуляция слизистой оболочки желудочного подслизистого слоя относится к важнейшим постэпителиальным механизмам защиты. Кровоток обеспечивает достаточный запас микронутриентов и кислорода для обеспечения нормальной жизнедеятельности эпителиальных клеток и достаточной секреции слизи и бикарбоната. Кроме того, защитной функцией является удаление кислотных и других токсичных побочных продуктов обмена. Облегчая удаление кислоты, повышенный микроциркуляторный кровоток предотвращает накопление вредной концентрации ионов  $H^+$  в ткани и, таким образом, ограничивает кислотное повреждение поверхности слизистой оболочки [51].

#### **Роль оксида азота**

Одним из важных постэпителиальных защитных факторов является оксид азота (NO). NO синтезируется ферментом NO-синтазой (NOS), которая конвертирует L-аргинин в цитруллин с высвобождением оксида азота. Фермент представлен в организме в трех изоформах: эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) и индуцибельная (iNOS) [52, 53]. eNOS и nNOS экспрессируются в нормальных условиях эндотелиальными клетками и нейронами соответственно и выполняют ряд важных поддерживающих гомеостаз функций, таких как вазопротекция, поддержание нормальной микроциркуляции, оптимизация нейротрансмиссии и поддержание нейропластичности [54].

Оксид азота путем активации гуанилатциклазы и через накопление вторичного посредника циклического гуанозинмонофосфата участвует во многих протективных процессах в слизистой оболочке желудка: стимуляции выработки защитной слизи, ангиогенезе, регенерации поврежденных участков СОЖ [55]. Его

конечные эффекты – антиагрегирующий, вазодилатирующий, противосвертывающий.

iNOS, не секретируемая в нормальных условиях, экспрессируется в большей степени макрофагами и нейтрофилами в соответствующих условиях, связанных с воспалением [56]. При высокой экспрессии iNOS или разобщении eNOS в ходе биохимических реакций вместо формы NO могут начать накапливаться активные формы азота, например, пероксинитрат (ONOO<sup>-</sup>) [57]. Это очень активный окислительный радикал, который участвует в модификации липидов, повреждает ДНК, подавляет функции ферментов и т.п. Образование активных форм азота является нежелательной реакцией и может закреплять патологические механизмы при изъязвлении.

Повреждающее действие агрессивных факторов в разной степени ослабляет эффективность вышеперечисленных защитных механизмов, поэтому достаточное понимание их роли важно для определения патогенетических механизмов развития гастропатий. В частности, именно под воздействием лекарственных препаратов и продуктов жизнедеятельности микроорганизмов может снижаться активность работы защитных факторов, и в этом случае регенерация слизистой становится недостаточной, развиваются эрозивные повреждения.

### Роль простагландинов

Впервые защитная роль простагландинов (PG) в слизистой оболочке желудка была показана А. Robert в 1979 году [115]. Ученые обнаружили защитный эффект простагландина E<sub>2</sub> в слизистой оболочке желудка крыс при гастропатиях, индуцированных различными токсикантами [10]. Так, ими была предложена концепция “цитопротекции”, которая подразумевала защиту клеток слизистой от повреждения без существенного снижения секреции кислоты.

Обмен простагландинов в клетках слизистой оболочки желудка последовательно катализируется несколькими ферментами. Первый этап синтеза из арахидоновой кислоты происходит под действием так называемой PG H<sub>2</sub> синтазы, имеющей два каталитических центра: циклооксигеназу и пероксидазу.

Известно, что циклооксигеназа существует в двух изоформах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Хотя обе изоформы катализируют одни и те же реакции, ЦОГ-1 является конститутивным ферментом в большинстве клеток: он синтезируется и активен в базальном состоянии; уровень активности ЦОГ-1 не меняется значительно в процессе роста и развития клеток. В то же время, ЦОГ-2 обычно присутствует в тканях в незначительных количествах и значительно индуцируется цитокинами, факторами роста и другими стимуля-

торами во время воспалительной реакции [58, 59]. В некоторой мере эйкозаноиды, продуцируемые ЦОГ-1, участвуют в осуществлении базисных функций, таких как секреция слизи для защиты слизистой оболочки желудка, гемостаз и поддержание функции почек, в то время как синтезируемые ЦОГ-2 приводят к воспалительным и другим патологическим изменениям [60]. Однако разделение изоформ ЦОГ на “физиологическую” и “патологическую” не совсем корректно, оба этих фермента могут участвовать в защитных функциях организма. Так, ЦОГ-1 в основном отвечает за выработку конститутивных эндогенных ПГ, участвующих в защите слизистой оболочки, тогда как ЦОГ-2 в основном отвечает за те, которые участвуют в заживлении уже появившихся язв желудка или тонкой кишки [61, 62].

Циклооксигеназы катализируют превращение арахидоновой кислоты в нестабильное соединение PGG<sub>2</sub>, которое впоследствии конвертируется пероксидазой в PG H<sub>2</sub>. Затем под действием ряда PG-метаболизирующих ферментов (синтаз) исходное соединение превращается в PGE<sub>2</sub>, 6-кето PGF 1α, тромбосан B 2, PGF 2α и PGD 2.

Ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки играет PGE<sub>2</sub>. Его функциональная активность опосредуется через рецепторы, связанные с G-белком, который подразделяется на 4 специфических подтипа: EP1-EP4, и их распределение объясняет множественные эффекты этого простааноида.

Стимуляция EP1 рецепторов, связанных с Gq-белком, вызывает активацию фосфолипазы C (PLCβ) с последующим накоплением инозитол-трифосфата (IP3) и диацилглицерола (DAG). Эти вторичные посредники высвобождают ионы кальция в цитозоль, что приводит к активирующим эффектам. EP2, EP4 рецепторы, будучи связанными с Gs-белком, активируют аденилатциклазу, которая отвечает за накопление другого вторичного мессенджера – цАМФ, который через цАМФ-зависимую протеинкиназу A осуществляет релаксирующие эффекты. EP3 рецепторы, связанные с Gi-белком, ингибируют аденилатциклазу, осуществляя противоположные эффекты.

Эндогенные простагландины играют роль в регуляции различных функций желудка, таких как секреция кислоты и гастрин, секреция слизи и бикарбоната, кровоснабжение и поддержание целостности слизистой оболочки, что способствует цитопротекции желудка [63]. Согласно исследованиям, PGE<sub>2</sub> ингибирует секрецию кислоты через рецепторы EP3 и увеличивает секрецию слизи и бикарбоната в желудке через рецепторы EP4 и EP1 [64-69]. При холодовом стрессе, а также ишемии, сопровождающейся реперфузией, цитопротекция обу-

словлена в основном PGI2 через рецепторы IP и частично EP4. PGI2 поддерживает микроциркуляцию в слизистой оболочке, а также менее эффективно, чем PGE2, снижает желудочную секрецию кислоты и гастрин.

PGE2 также проявляет защитный эффект против вызванного кислотой повреждения двенадцатиперстной кишки и индуцированных индометацином поражений тонкой кишки через стимуляцию рецепторов EP3 / EP4. Эти эффекты в желудке и двенадцатиперстной кишке функционально связаны с ингибированием желудочного сокращения (EP1), стимуляцией дуоденальной секреции HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (EP3 / EP4) и подавлением бактериальной инвазии вследствие ингибирования кишечной моторики (EP4), а также стимуляцией секреции слизи (EP3 / EP4). Кроме того, PGE2 проявляет заживляющее действие на эрозии желудка и тонкой кишки посредством повышенной экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и стимуляции ангиогенеза через активацию рецепторов EP4. Важно, что именно рецепторам EP1 и их регуляции тонуса мускулатуры желудка, по современным представлениям, отводится лидирующая роль в протекторной функции простагландинов [39].

Очень важной частью защитного действия простагландинов является их эффективность в отношении тонуса и проницаемости сосудов. В частности, мощным вазодилататором и антиагрегантом является простаглицин (PGI2). Простаглицин снижает содержание ионов кальция в клетках путем накопления вторичного мессенджера – циклического аденозинмонофосфата. Вазодилатирующим эффектом обладает и PGE2, а PGE2 отвечает в большей мере за вазоконстрикцию крупных сосудов и дилатацию мелких [60, 70, 71]. В целом, баланс процессов вазоконстрикции и вазодилатации поддерживает нормальную микроциркуляцию слизистой, обеспечивая достаточную скорость регенерации эпителия, тем самым выполняя протекторную функцию.

Простагландины играют ключевую роль в защите эпителия желудка, усиливая преэпителиальные, эпителиальные, постэпителиальные защитные механизмы: регулируют секрецию бикарбоната и слизи, ингибируют секрецию желудочной кислоты и играют важную роль в поддержании регенерации эпителиальных клеток и кровотока слизистой оболочки [72]. Именно поэтому препараты, способные ингибировать их синтез, проявляют столь высокую токсичность в отношении СОЖ.

#### Патогенетические механизмы НПВП-индуцированной гастропатии

Неоднократно показано, что хронический прием НПВП ведет к значительному увеличе-

нию риска развития язвенных поражений слизистой ЖКТ [72–74]. Суммируя общие патогенетические механизмы повреждающего действия НПВП на слизистую оболочку органов пищеварения, необходимо выделить: 1) основной путь – блокирование выработки простагландинов E2 и I2 (через ЦОГ); 2) путь вследствие основного и прочие механизмы: уменьшение выработки желудочной слизи и бикарбонатов, снижение кровотока в слизистой оболочке желудка, уменьшение агрегации тромбоцитов, увеличение выработки соляной кислоты и пепсиногена, повышение образования свободных радикалов и снижение образования глутатиона, стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, увеличение содержания фактора некроза опухолей, увеличение синтеза токсичных для желудочной слизистой лейкотриенов B4, изменение внутриклеточного содержания кальция, разобщение окислительного фосфорилирования, ингибирование синтеза NO, что вызывает нарушение кровообращения и прилипание лейкоцитов к сосудистому эндотелию в слизистой оболочке желудка, стимуляция апоптоза эпителиальных клеток [75].

Клеточными мишенями для не-ЦОГ-опосредованного действия НПВП являются цГМФ фосфодиэстераза, рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, Retinoid X ресептор (регулирование липидного метаболизма), IKK $\beta$ , AMF киназа и др. [75–78]. Также доказано, что вредные физиологические повреждения возникают в результате снижения кровотока в желудке и легкой ишемии, вызываемой слизистой оболочкой желудка. Адекватный кровоток может оказывать выраженное протективное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, предупреждая развитие экспериментальных эрозивных повреждений гастродуоденальной зоны. Гипоксия ткани слизистой, возникающая при нарушении кровотока, приводит к глубоким геморрагическим некрозам с образованием эрозий [79–81].

#### Циклооксигеназный путь

Наиболее важная роль в механизме ulcerогенного действия НПВП отводится ингибированию циклооксигеназы и, соответственно, нарушению метаболизма простагландинов. Экспериментально подтверждено, что НПВП вызывают поражения слизистой желудка в дозах, способных значительно снижать уровень PGE2 [21, 22]. Ранее считалось, что именно ингибирование ЦОГ-1, конститутивной изоформы фермента, ответственно за развитие повреждения в слизистой оболочке желудка. Однако затем исследования подтвердили, что при подавлении эффектов ЦОГ-1 типа значительно повышается экспрессия генов ЦОГ-2 [22]. Такая реакция рассматривается как адаптивный

механизм защиты слизистой от агрессивных факторов в условиях подавления нормальных протективных функций. Соответственно, ингибирование двух изоформ одновременно способно принести намного более выраженный вред слизистой оболочке желудка, нежели ингибирование ЦОГ-1 отдельно [21].

Индометацин, производное индолуксусной кислоты, по данным мета-анализа результатов исследований гастротоксичности различных НПВП, является одним из препаратов с высокой вероятностью развития гастродуоденальных осложнений [116]. Индометацин – обратимый неселективный ингибитор ЦОГ, обратимо блокирует обе изоформы фермента. Это приводит к снижению концентрации простагландинов, в особенности ПГЕ<sub>2</sub>, в слизистой оболочке желудка и снижению всех протективных функций, происходит уменьшение синтеза слизи и бикарбоната, ухудшение кровотока слизистой оболочки, увеличение секреции кислоты, физико-химическое повреждение клеточных мембран [82, 83].

При всем этом, сам по себе факт ингибирования синтеза простагландинов является важным, но не единственным достаточным фактором для развития эрозий в слизистой желудка [84–86]. В целом, в развитии данного патологического эффекта принимает участие целый комплекс механизмов.

#### **Роль оксидативного повреждения в развитии гастропатий. Нарушение митохондриального метаболизма**

Считается, что НПВП-индуцированный митохондриальный окислительный стресс (MOS) является важным простагландин-независимым путем индукции повреждения слизистой желудка [77, 87, 88].

Митохондрии – мембранные органеллы клеток, выполняющие ряд важнейших функций. Структурная и функциональная целостность митохондрий лежит в основе поддержания биоэнергетического гомеостаза и клеточного здоровья. Постоянное динамическое равновесие важно для функций, выполняемых митохондриями, включая производство аденозинтрифосфата (АТФ), внутриклеточную регуляцию уровня Ca<sup>2+</sup>, буферизацию эндоплазматического ретикулума и гибель клеток за счет активации апоптоза [88-91].

Митохондриальная дыхательная цепь является основным источником реактивных форм кислорода (ROS), которые в основном образуются в комплексах I и III дыхательной цепи. Что еще более важно, митохондриальная дыхательная цепь является в то же время одной из основных мишеней для разрушающих эффектов ROS. НПВП разобщают митохондриальное окислительное фосфорилирование, что сни-

жает концентрацию внутриклеточного АТФ. Это приводит к высвобождению цитохрома из митохондриального межмембранного пространства в цитозоль и к высвобождению ROS, такого как супероксид (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) и перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), тем самым вызывая активацию каспаз и перекисное окисление липидов клеток, все это приводит к клеточному апоптозу [60, 88, 92-96]. Кроме того, это изменение приводит к потере межклеточной целостности, поскольку межклеточные соединения находятся под контролем АТФ-зависимых актин-миозиновых комплексов и, как следствие, повышается проницаемость и последующие повреждения слизистой оболочки [72]. Повреждающее действие также снижает пролиферацию клеток СОЖ [9].

В исследовании, опубликованном в апреле 2019 года, было показано, что индометацин сдвигает динамику митохондрий в сторону усиленного деления, что индуцирует биоэнергетический кризис и затем вызывает апоптоз клеток слизистой оболочки желудка крысы *in vivo* [9].

Если говорить точнее о механизмах проапоптотического действия, показано, что одним из путей, активированных индометацином, является путь протеинкиназы С-дзета (PKCζ)-p38 MAPK-динамин-зависимый протеин 1, который является активатором митохондриального деления. Вследствие обнаруженного механизма индометацин вызывал нарушение метаболических параметров митохондрий: снижалось базальное дыхание, сильно уменьшалась продукция АТФ и происходила потеря клеточного резерва. Эти нарушения постепенно приводили к дополяризации митохондрий и индукции апоптоза клеток, который увеличивался в течение 24 часов после введения.

Важной проблемой в этом процессе является возможность образования замкнутого цикла: избыточная продукция ROS снижает потенциал митохондриальной мембраны, из-за чего нарушается нормальное течение биохимических реакций, из митохондрий высвобождаются новые избыточные количества ROS, которые разрушают мембраны митохондрий [97-98].

#### **Аутофагия как механизм гибели клеток под действием индометацина**

Одним из важных механизмов защиты клеток от апоптоза является макроаутофагия (аутофагия). Этот процесс активируется в случае повреждения клеток эпителия агрессивными факторами, в частности, аутофагия играет важную роль в поддержании гомеостаза клеток во время лишения питательных веществ, окислительного стресса или стресса эндоплазматического ретикулума [99]. Цель аутофагии состоит в том, чтобы разрушить лишние и поврежденные органеллы, цитозольные белки и инвазивные микроорганизмы внутри

клетки. В процессе аутофагии обычно перерабатываются макромолекулярные агрегаты, образующиеся в результате окислительного стресса, опосредованного путями, и может также снижаться митохондриальная выработка ROS путем рециркуляции старых и поврежденных митохондрий [100]. Таким образом, считается, что аутофагия является важным клеточным антиоксидантным механизмом [101].

Кодируется этот процесс генами, связанными с аутофагией (Atg), и включает в себя: образование и пролонгацию изолирующей мембраны, образование двухмембранного секвестрирующего компартмента, называемого фагофором, который превращается в аутофагосому (сливаясь с лизосомой) [102]. После того, как частица доставлена в лизосому и разложена, полученные макромолекулы (или малые молекулы) высвобождаются обратно в цитозоль и используются в качестве компонентов для построения новых макромолекул и источников энергии для поддержания жизнеспособности клеток, что составляет доминирующую роль аутофагии [103]. Однако считается, что чрезмерная аутофагия также может быть вовлечена в процесс гибели клеток [104].

Данные, полученные в ходе исследований влияния индометацина на процесс аутофагии, неоднозначны. С одной стороны, ряд исследований сообщает, что ингибирование аутофагии фармакологическими или генетическими средствами защищает клетки от цитотоксичности индометацина, в связи с чем возникает предположение, что индометацин вызывает повреждение, стимулируя чрезмерную аутофагию [40, 97, 105].

С другой стороны, в литературе есть данные, демонстрирующие, что индометацин ингибирует процесс аутофагической деградации [106]. В исследовании 2018 года показано, что препарат нарушал лизосомальную функцию, повышая проницаемость мембран лизосом. Также обнаружено, что, повышая лизосомальный pH, индометацин ингибировал активность кислых лизосомальных ферментов. Однако предположение об ингибировании аутофагии более вероятно применимо в отношении измененных клеток (неоплазий) желудка, а данные, указывающие на активацию процесса, более обширны.

При этом интересно, что, как упоминалось ранее, аутофагия может возникать в ответ на митохондриальный оксидативный стресс, а также на стресс эндоплазматического ретикулума. Таким образом, эти механизмы могут быть как последовательными, так и параллельными звеньями патогенеза НПВП-индуцированной гастропатии. Действительно, есть исследования, обнаружившие взаимосвязь между этими видами стресса и активацией аутофагии [97, 106]. При этом доказано, что эти стрессовые влияния

и накопление активных форм кислорода внутри клеток под действием индометацина провоцируют фосфорилирование Atg и аутофагию в клетках слизистой оболочки кишечника, что позволяет предположить наличие такой же причинно-следственной взаимосвязи процессов в ткани желудка [97, 106].

#### **Другие механизмы повреждающего действия**

Обсуждая механизмы PG-независимого повреждения индометацином, следует отметить еще один обнаруженный путь его пагубного влияния на слизистую. Изменение окислительно-восстановительного гомеостаза активирует сигнализацию ядерного фактора κB (NF-κB), который связан с провоспалительным повреждением тканей [107]. NF-κB является ядерным белком, одним из важнейших супрессоров апоптоза. NF-κB регулирует экспрессию более 400 генов, многие из которых являются критическими для выживания клеток [108]. При предотвращении активации или ингибировании этого фактора запускается несколько механизмов апоптоза, включая митохондриальный путь через высвобождение цитохрома C и активацию каспазы-3. Снижается экспрессия ряда белков-ингибиторов апоптоза и ингибиторов каспаз [78].

Индометацин, имея кислотную природу (pKa=4,5), в кислой среде желудка остается в неионизированном состоянии и может проникать внутрь клеток [109]. В цитоплазме клеток (pH 7,1) молекула ионизируется и теряет способность к диффузии. Накопление ионов препарата внутри клеток усугубляет гастротоксичность [60]. Так, происходит индукция местной обратной диффузии ионов H<sup>+</sup> в слизистую оболочку желудка, нарушается нормальное кислотно-щелочное равновесие в клетках, возникает тканевая ацидоз и повреждение клеток [82].

Была также продемонстрирована роль повышенного мышечного сокращения в патогенном механизме индуцированного индометацином изъязвления желудка [110-112]. W.A. Mersereau и E.J. Hinchey [111] были первыми, кто продемонстрировал важность гипермобильности желудка и складок слизистой оболочки в генезе поражений желудка в ответ на НПВП. Группа японских ученых сообщала, что индометацин в ulcerогенной дозе усиливает моторику желудка и вызывает микроциркуляторные нарушения из-за патологического сдавливания слизистой оболочки желудочной стенки [112-113]. Экспериментально значимость этого звена была продемонстрирована следующим образом: при введении индометацина в низкой дозе, способной ингибировать синтез PG, препарат показал более 90% ингибирования генерации PG слизистой оболочки, однако метод сам по себе

не вызывал какого-либо повреждения желудка. При этом, когда индометацин вводили в комбинации с 2-дезоксид-глюкозой (агент, вызывающий гипермобильность желудочной стенки), введение спровоцировало тяжелые поражения в желудке. Таким образом, ученые пришли к выводу, что дефицит PG может иметь решающее значение в увеличении восприимчивости слизистой оболочки к повреждению на фоне гипермобильности [86].

Влияние индометацина на сократительную активность желудка кажется особенно важным на фоне обнаруженной закономерности: в одном из экспериментов ингибиторы кислотности желудка не защищали слизистую желудка от повреждений в присутствии экзогенной кислоты, в отличие от атропина, который снижал перистальтику желудка и предотвращал образование эрозий даже в присутствии экзогенной кислоты [110].

### Заключение

Тот факт, что основную роль в развитии НПВП-индуцированных гастропатий играет недостаток простагландинов, остается неоспоримым и подтверждается многими экспериментальными данными. Однако один только недостаток простагландинов не является единственным фактором, провоцирующим возникновение эрозивных повреждений СОЖ. Помимо ингибирования циклооксигеназы, индометацин оказывает многогранное повреждающее воздействие на течение окислительных процессов в митохондриях, что приводит к накоплению токсических продуктов, фрагментированию митохондрий и, в конце концов, апоптозу клеток. Кроме этого, окислительный стресс также неразрывно связан с активацией аутофагии как отдельным механизмом защиты клеток, но в случае патологии приводящим к их гибели. В связи с этим, роль митохондриального окислительного стресса в патогенезе НПВП-индуцированных гастропатий является весомой и, по мере углубления знаний о ней, приобретает все большее значение в понимании механизмов повреждающего действия на слизистую.

Доказано, что острая фаза повреждения слизистой желудка включает в себя воспалительные реакции и дисбаланс окисления, при которых наблюдается up-регуляция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкины (IL-1 $\beta$  и IL-6), миграция нейтрофилов и мононуклеарных клеток и генерация свободных радикалов [117-118]. Поэтому на сегодняшний день актуально мнение, что терапевтические мишени при эрозивных процессах в желудке не должны ограничиваться контролем секреции кислоты, а также включать контроль воспалительных реакций

и регуляцию несбалансированного окисления [114].

Учитывая потребность современного общества в эффективной, а главное, безопасной профилактике НПВП-гастропатий, потенциально идеальным лекарственным средством для этой цели может стать только такое средство, которое не подавляет основные пищеварительные функции желудка, но при этом способствует более эффективной защите слизистой, снижает выраженность окислительного стресса, нормализует процессы апоптоза и аутофагии в клетках СОЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. URL:[www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare).
2. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002 ; 359(9300): 14-22.
3. Ootani H, Iwakiri R, Shimoda R, et al. Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol*. 2006; 41(1): 41-6.
4. Nakayama M, Iwakiri R, Hara M, et al. Low-dose aspirin is a prominent cause of bleeding ulcers in patients who underwent emergency endoscopy. *J Gastroenterol*. 2009; 44(9): 912-918.
5. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs - a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(4): 285-9.
6. Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В. Коморбидная патология пищеварительной системы у больных ревматическими заболеваниями: не только НПВП-гастропатия. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(4): 382-389.
7. Ширинская Н.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации. Заболеваемость и смертность. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016; 3: 105-109.
8. Хуцишвили М.Ш. Региональные особенности фармакоэпидемиологии нестероидных противовоспалительных препаратов и возможности оптимизации их потребления: на примере Правобережного района Республики Северная Осетия-Алания: автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Волгоград, 2007; 22.
9. Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PMR*. 2012; 4(5): 10-19.

10. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малярова Л.Н. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2003; 5:70-74.
11. Евсеев МА. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением. *Русский медицинский журнал*. 2006; 15: 1099-107.
12. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Бабяну А.В., Каратеев А.Е. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования концепции консервативной терапии. *Инфекции в хирургии*. 2013; 4: 11-7.
13. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16(5): 821-847.
14. Маев И.В., Цуканов В.В., Третьякова О.В. и др. Терапевтические аспекты лечения язвенных кровотечений. *Фарматека*. 2012; 2: 56-59.
15. Чернооков А.И., Яковченко А.В., Наумов Б.А. Эпидемиология сочетанных осложненных язвенной болезни желудка III типа и двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 5(S32): 42.
16. Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Швыдко В.С., Бурагина Т.А. Лечение язвенных кровотечений и профилактика их рецидивов: взгляд терапевта. *Медицинский совет*. 2013; 10: 22-26.
17. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(8): 2433-2440.
18. Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013; 4(5): 206-222.
19. Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(Suppl 3:S5). doi: 10.1186/ar4177.
20. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats: Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology*. 1979; 77: 433-443.
21. Tanaka A, Araki H, Komoike Y, Hase S, Takeuchi K. Inhibition of both COX-1 and COX-2 is required for development of gastric damage in response to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Physiol Paris*. 2001; 95(1-6): 21-27.
22. Tanaka A, Araki H, Hase S, Komoike Y, Takeuchi K. Up-regulation of COX-2 by inhibition of COX-1 in the rat: a key to NSAID-induced gastric injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 2(16): 90-101.
23. Moore R., Derry S., Makinson G., McQuay H. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis on information from company clinical reports. *Arthr. Res. Ther*. 2005; 7: 644-665.
24. Simon L, Weaver A, Graham D. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized control trial. *JAMA*. 1999; 282; 1921-1928.
25. Emery P, Zeidler H, Kvien T. et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized doubleblind comparison. *Lancet*. 1999; 354: 2106-2111.
26. Ким В.А. НПВП-гастропатия и роль простагландинов в ее возникновении, профилактике и лечении. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008; 8: 84-91.
27. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006; 119: 624-638.
28. Silverstein F. New strategies for the prevention of serious upper GI complication from NSAIDs: lessons from the MUCOSA trial. *New Stand Arth Care*. 1996; 5: 2-6.
29. Зборовская И.А. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами. Клиническое значение, лечение, профилактика. Методическое пособие для практических врачей. Волгоград, 2005.
30. Robinson DR. Eicosanoid, inflammation and anti inflammation drug. *Clin Ex Rheumatol*. 1987; 7(3): 155-161.
31. Ferri FF. *Ferri's Clinical Advisor*. 2015. Elsevier; New York, NY, USA: 2015.
32. Tildesley G. Ranitidine in the treatment of gastric and duodenal ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 474-478.
33. Lancaster-Smith MJ. Ranitidine in the treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *Gut*. 1991; 252-255.
34. Hudson N, Taha AS, Russell RI. et al. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology*. 1997; 112(6): 1817-1822.
35. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1996; 334(22): 1435-1439.
36. Poynard T, Lemaire M, Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in

the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995; 7: 661–665.

37. Szabó IL, Mátics R, Hegyi P. et al. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017; 26(4): 395–402. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.264.hra.

38. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rác I, Howard JM, van Rensburg CJ. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 338(11): 719–726.

39. Takeuchi K. Gastric cytoprotection by prostaglandin E<sub>2</sub> and prostacyclin: relationship to EP1 and IP receptors. *J Physiol Pharmacol*. 2014; 65(1): 3–14.

40. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, Bjarnason I. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1040–1045.

41. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*. 1993;104: 1832–1847.

42. Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M. et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol*. 2009; 44: 879–888.

43. Fujimori S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(22): 6817–6819.

44. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE. et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. 2016; 65(5): 749–756.

45. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011; 141(4): 1314–2222. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.075.

46. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(5): 483–490.

47. Циммерман Я.С. *Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии*. Москва: МЕДпресс-информ; 2013: 224.

48. Del Valle J. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL. et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition*. New York: McGraw-Hill Professional; 2008; 1855–1872.

49. Cryer B, Spechler SJ. Peptic ulcer disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver*

*Disease 8th Edition*. Philadelphia: Saunders; 2006; 1089–1110.

50. Powell DW. Physiological concepts of epithelial barriers. In: Allen A, Flemström G, Garner A, Silen W, Turnberg LA., eds. *Mechanisms of Mucosal Protection in the Upper Gastrointestinal Tract*. New York: Raven Press; 1984; 1–5.

51. Holzer P, Livingston EH, Guth PH. Sensory neurons signal for an increase in rat gastric mucosal blood flow in the face of pending acid injury. *Gastroenterology*. 1991;101: 416–423.

52. Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol*. 1995; 57: 707–736.

53. Cho CH. Current roles of nitric oxide in gastrointestinal disorders. *J Physiol Paris*. 2001; 95: 253–256.

54. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012; 33: 829–837.

55. Furukawa O, Kume E, Sugamoto S. et al. Effect of ecabet disodium, a novel locally-acting antiulcer drug, on epithelial restitution following injury by hypertonic NaCl in bullfrog stomach in vitro. *Digestion*. 2000; 62(2-3): 116–125.

56. Wallace JL, Miller MJS. Nitric oxide in mucosal defense. A little goes a long-way. *Gastroenterology*. 2000; 119: 512–520.

57. Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, Harjes U, Wong BW, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism. *Physiol Rev*. 2018; 98(1): 3–58. doi: 10.1152/physrev.00001.2017.

58. O'Neill GP, Ford-Hutchinson AW. Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. *FEBS Lett*. 1993; 330: 156–160.

59. Kargman S, Charleson S, Cartwright M, Frank J, Riendeau D, Mancini J. et al. Characterization of Prostaglandin G/H Synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology*. 1996; 111: 445–454.

60. Tripathi KD. *Essentials of medical pharmacology*. Jaypee Brothers Medical Pub: 2013; 1080.

61. Takeuchi K, Amagase K. Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E<sub>2</sub> and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. *Current Pharmaceutical Design*. 2018; 24(18): 2002–2011. doi: 10.2174/1381612824666180629111227.

62. Takeuchi K. Prostaglandin EP receptors and their roles in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract. *Adv Clin Chem*. 2010; 51: 121–144.

63. Miller TA. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: Current knowledge and proposed mechanisms. *Am J Physiol*. 1983; 245: G601–G623.

64. Yokotani K, Okuma Y, Osumi Y. Inhibition of vagally mediated gastric acid secretion by activation of central prostanoid EP3 receptors in urethane-anesthetized rats. *Br J Pharmacol.* 1996; 117:653–656.
65. Takahashi S, Takeuchi K, Okabe S. EP4 receptor mediation of prostaglandin E2-stimulated mucus secretion by rabbit gastric epithelial cells. *Biochem Pharmacol.* 1999; 58: 1997–2002.
66. Ohno T, Katori M, Majima M, Saeki T, Boku K, Nishiyama K. et al. Dilatation and constriction of rat gastric mucosal microvessels through prostaglandin EP2 and EP3 receptors. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13: 1243–1250.
67. Takeuchi K, Aihara E, Sasaki Y, Nomura Y, Ise F. Involvement of cyclooxygenase-1, prostaglandin E2 and EP1 receptors in acid-induced HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion in stomach. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57: 661–676.
68. Takeuchi K, Ukawa H, Kato S, Furukawa O, Araki H, Sugimoto Y. et al. Impaired duodenal bicarbonate secretion and mucosal integrity in mice lacking prostaglandin E receptor subtype EP3. *Gastroenterology.* 1999; 117: 1128–1135.
69. Takeuchi K, Yagi K, Kato S, Ukawa H. Roles of prostaglandin E-receptor subtypes in gastric and duodenal bicarbonate secretion in rats. *Gastroenterology.* 1997; 113: 1553–1559.
70. Литвицкий П.Ф. Воспаление. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5(4): 75-81.
71. Шалыгин Л.Д. Современные представления о механизмах регуляции артериального давления. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова.* 2015; 10(2): 109-116.
72. Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, Nagano Y, Rai K, Hyodo I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition.* 2011; 48(2): 107-111. doi: 10.3164/jcbrn.10-79.
73. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long-term use of ASA: meta-analysis. *BMJ.* 2000; 321(7270): 1183-1187.
74. Cryer B. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal toxicity. *Curr Opin Gastroenterol.* 2001; 17: 503-512
75. Калягин А.Н. Поражения кишечника, вызванные применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *Медицинские новости (Беларусь).* 2003; 7: 71-74.
76. Sagi SA, Weggen S, Eriksen J, Golde TE, Коо EH. The non-cyclooxygenase targets of non-steroidal anti-inflammatory drugs, lipoxygenases, peroxisome proliferator-activated receptor, inhibitor of kappa B kinase, and NF kappa B, do not reduce amyloid beta 42 production. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(34):31825-31830.
77. Mazumder S, De R, Debsharma S, Bindu S, Maity P, Sarkar S, Saha SJ et al. Indomethacin impairs mitochondrial dynamics by activating the PKC $\zeta$ -p38-DRP1 pathway and inducing apoptosis in gastric cancer and normal mucosal cells. *J. Biol. Chem.* 2019; 294(20):8238-8258. doi: 10.1074/jbc.RA118.004415.
78. Gurpinar E, Grizzle WE, Piazza GA. COX-Independent Mechanisms of Cancer Chemoprevention by Anti-Inflammatory Drugs. *Front Oncol.* 2013; 3: 181.
79. Main IH, Whittle BJ. Investigation of the vasodilator and antisecretory role of prostaglandins in the rat gastric mucosa by use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British journal of pharmacology.* 1975; 53(2): 217-224.
80. Sibilina V, Pagani F, Rindi G, Lattuada N, Rapetti D, De Luca V. et al. Central ghrelin gastroprotection involves nitric oxide/prostaglandin cross-talk. *Br J Pharmacol.* 2008; 154(3): 688-697.
81. Винник Ю.С., Картель С.И., Черданцев Д.В., Вахрунин А.А., Первова О.В. Микроциркуляция слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. *Методология флуометрии.* 1998; 2: 83-88.
82. Scarpignato C, Bjarnason I, Bretagne J. et al. Towards a GI safer antiinflammatory therapy. *Gastroenterol Int.* 1999; 12(4): 186–215.
83. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology.* 2008; 135(1): 41-60.
84. Komoike Y, Takeeda M, Tanaka A, Kato S, Takeuchi K. Prevention by parenteral aspirin of indomethacin-induced gastric lesions in rats: mediation by salicylic acid. *Dig Dis Sci.* 2002; 47(7): 1538-1545.
85. Whittle BJ. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition, as measured by prostacyclin biosynthesis, and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rats. *Gastroenterology.* 1981; 80(1): 94-98.
86. Takeuchi K, Kato S, Nishiwaki H, Hirata T. Analysis of pathogenic elements involved in gastric lesions induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 12(5): 360-367.
87. Bindu S, Mazumder S, Dey S. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induces proinflammatory damage in gastric mucosa through NF- $\kappa$ B activation and neutrophil infiltration: Anti-inflammatory role of heme oxygenase-1 against nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Free Radical Biology and Medicine.* 2013; 65: 456-467.
88. Ott M, Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis.* 2007; 12(5): 913-922.
89. van der Blik AM, Shen Q, Kawajiri S. Mechanisms of mitochondrial fission and fu-

sion. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013. 5(6). doi: 10.1101/cshperspect.a011072.

90. Skulachev VP. Mitochondrial filaments and clusters as intracellular power-transmitting cables. *Trends Biochem Sci.* 2001; 26(1):23-29.

91. Bjarnason I, Takeuchi KJ. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *Gastroenterol.* 2009; 44 (19): 23-29.

92. Brand MD, Affourtit C, Esteves TC. et al. Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radic Biol Med.* 2004; 37: 755-767.

93. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ. et al. Role of gastric acid secretion in progression of acute gastric erosions induced by ischemia-reperfusion into gastric ulcers. *Eur J Pharmacol.* 2000; 398: 147-158.

94. Tsutsumi S, Tomisato W, Takano T, Rokutan K, Tsuchiya T, Mizushima T. Gastric irritant-induced apoptosis in guinea pig gastric mucosal cells in primary culture. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1589:168-180.

95. Nagano Y, Matsui H, Muramatsu M. et al. Rebamipide significantly inhibits indomethacin-induced mitochondrial damage, lipid peroxidation, and apoptosis in gastric epithelial RGM-1 cells. *Dig Dis Sci.* 2005; 50(1): S76-S83.

96. Somasundaram S, Hayllar H, Rafi S, Wrigglesworth JM, Macpherson AJ, Bjarnason I. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: a review and a hypothesis. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30: 289-299.

97. Harada S, Nakagawa T, Yokoe S, Edogawa S, Takeuchi T, Inoue T. et al. Autophagy Deficiency Diminishes Indomethacin-Induced Intestinal Epithelial Cell Damage through Activation of the ERK/Nrf2/HO-1 Pathway. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015; 355(3): 353-361. doi: 10.1124/jpet.115.226431.

98. Hosseini MJ. et al. Toxicity of copper on isolated liver mitochondria: impairment at complexes I, II, and IV leads to increased ROS production. *Cell biochemistry and biophysics.* 2014; 1(70): 367-381.

99. Suzuki K, Noda T, Ohsumi Y. Interrelationships among Atg proteins during autophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast.* 2004; 21(12):1057-1065.

100. Hensley K, Harris-White ME. Redox regulation of autophagy in healthy brain and neurodegeneration. *Neurobiology of disease.* 2015; 84: 50-59.

101. Giordano S, Darley-Usmar V, Zhang J. Autophagy as an essential cellular antioxidant pathway in neurodegenerative disease. *Redox biology.* 2014; 2: 82-90.

102. Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011; 27: 107-132.

103. Vallecillo-Hernández J, Barrachina MD, Ortiz-Masiá D, Coll S, Esplugues JV, Calatayud S, Hernández C. Indomethacin Disrupts Autophagic Flux by Inducing Lysosomal Dysfunction in Gastric Cancer Cells and Increases Their Sensitivity to Cytotoxic Drugs. *Scientific reports.* 2018; 8(1): 3593.

104. Chiou SK, Hoa N, Hodges A. Sulindac sulfide induces autophagic death in gastric epithelial cells via survivin down-regulation: a mechanism of NSAIDs-induced gastric injury. *Biochem Pharmacol.* 2011; 81: 1317-1323.

105. Lee HJ, Park JM, Hahm KB. Mitigated NSAID-induced apoptotic and autophagic cell death with Smad7 overexpression. *J Clin Biochem Nutr.* 2017; 60: 55-62.

106. Ock CY, Park JM, Han YM, Jeong M, Kim MY, Lee HJ, Hahm KB. Genetic ablation or pharmacologic inhibition of autophagy mitigated NSAID-associated gastric damages. *J Mol Med (Berl).* 2017; 95(4): 405-416.

107. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-κB transcriptional factor. *Oncogene.* 1999; 18: 6853-6866.

108. Клаан Н.К., Пронина Т.А., Акинъшина Л.П., Решетникова В.В. Ядерный фактор каппа в (NF-κB) в качестве мишени для действия природных противоопухолевых соединений. *Российский биотерапевтический журнал.* 2014; 13(1): 3-8.

109. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Indomethacin, CID=3715. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Indomethacin>

110. Takeuchi K, Ueki S, Okabe S. Importance of gastric motility in the pathogenesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Dig Dis Sci.* 1986; 31: 1114-1121.

111. Mersereau WA, Hinchey EJ. Synergism between acid and gastric contractile activity in the genesis of ulceration and hemorrhage in the phenylbutazone-treated rat. *Surgery.* 1981; 91: 150-155.

112. Takeuchi K, Ueshima K, Hironaka Y, Fujioka Y, Matsumoto J, Okabe S. Oxygen free radicals and lipid peroxidation in the pathogenesis of gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rats. *Digestion.* 1991; 49: 175-184.

113. Okada M, Niida H, Takeuchi K, Okabe S. Role of prostaglandin deficiency in pathogenic Mechanism of gastric lesions induced by indomethacin in rats. *Dig Dis Sci.* 1989; 34: 694-702.

114. Fu Y, Wu HQ, Cui HL, Li YY, Li CZ. Gastroprotective and anti-ulcer effects of oxymatrine against several gastric ulcer models in rats: Possible roles of antioxidant, antiinflammatory, and prosurvival mechanisms. *Phytother Res.* 2018; 32(10): 2047-2058.

115. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology.* 1979;77(4 Pt 1):761-767.

116. García Rodríguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998;104(3A):30S-34S.

117. Hernández, C. Peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-infected children: clinical findings and mucosal immune response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(6):773-778.

118. Handa, O. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 (CINC-1) production by rat gastric epithelial cells: role of reactive oxygen species and nuclear factor- $\kappa$ B. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2004; 2:670-676.

#### **Контактная информация**

Автор, ответственный за переписку: Лоренц Самира Эльшадовна, старший преподаватель кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656056, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: (3852) 566891.

E-mail: pharm\_s@mail.ru

#### **Информация об авторах**

Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656056, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: (3852) 241859.

E-mail: zharikov@agmu.ru