



Check for updates

Обзоры

УДК 612.328.8

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-4-390-398>

Нестероидные противовоспалительные препараты: повреждающее действие на слизистую оболочку желудка и способы защиты от их ulcerогенного влияния

О. Ю. Морозова^{✉1}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Ольга Юрьевна Морозова,
SPIN-код: 8232-2282,
Scopus AuthorID: 55398596500,
ResearcherID: F-6041-2012,
e-mail: olga_morozova_68@mail.ru

Для цитирования:

Морозова, О. Ю.
(2021) Нестероидные
противовоспалительные
препараты: повреждающее
действие на слизистую оболочку
желудка и способы защиты
от их ulcerогенного влияния.
Интегративная физиология,
т. 2, №4, с. 390–398.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-4-390-398>

Получена 29 октября 2021;
прошла рецензирование
29 ноября 2021; принята
30 ноября 2021.

Финансирование: Исследование
не имело финансовой поддержки.

Права: © О. Ю. Морозова (2021).
Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП) применяют при различных заболеваниях для снятия боли и уменьшения воспалительного процесса. Однако применение НСПВП может приводить к нежелательным побочным эффектам на почки, сердце, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и центральную нервную систему, что существенно осложняет использование этих препаратов в клинике. В обзоре проанализированы данные литературы о противовоспалительном действии НСПВП и их нежелательных побочных эффектах. Особое внимание уделяется неблагоприятному действию НСПВП на ЖКТ. Прием НСПВП может приводить к появлению диспептических симптомов, гастропатии, повреждениям слизистых оболочек ЖКТ, в том числе эрозиям и язвам, которые могут сопровождаться желудочно-кишечными кровотечениями и перфорациями. Механизмы повреждения желудка при действии НСПВП включают уменьшение кровотока в слизистой оболочке, увеличение проницаемости микрососудов, снижение секреции слизи и бикарбонатов, изменение перекисного окисления липидов с разрушением структуры клеточных мембран. Ярko выраженным ulcerогенным действием обладают неселективные НСПВП, среди которых индометацин и аспирин. Повреждающее действие ЦОГ-2 селективных НСПВП на слизистые оболочки ЖКТ выражено в меньшей степени, чем неселективных, однако они могут приводить к серьезным кардиологическим проблемам. Для снижения ulcerогенного эффекта НСПВП применяют средства, понижающие секрецию соляной кислоты в желудке, препараты, ассоциированные с мембранными фосфолипидами и содержащие в своей структуре оксид азота и сероводород. Прием НСПВП увеличивает уровень глюкокортикоидных гормонов в крови, которые компенсируют отсутствие простагландинов и оказывают гастропротективный эффект. Физическая нагрузка стимулирует естественные защитные факторы организма и защищает слизистую оболочку желудка от воздействия НСПВП. В связи с этим обстоятельством выяснение механизмов ulcerогенного действия НСПВП на ЖКТ и гастропротективных механизмов, противостоящих этому повреждающему действию, разработка научно обоснованных подходов для уменьшения негативного влияния препаратов данной группы является важной задачей и требует дальнейших физиологических исследований.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, желудочно-кишечный тракт, повреждения слизистой оболочки, простагландины, глюкокортикоидные гормоны, гастропротекция

Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Deleterious effect on the gastric mucosa and protection against ulcerogenic effects

O. Yu. Morozova✉¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

Authors

Olga Yu. Morozova,
SPIN: 8232-2282,
Scopus AuthorID: 55398596500,
ResearcherID: F-6041-2012,
e-mail: olga_morozova_68@mail.ru

For citation:

Morozova, O. Yu.
(2021) Non-steroidal
anti-inflammatory drugs:
Deleterious effect on the gastric
mucosa and protection against
ulcerogenic effects. *Integrative
Physiology*, vol. 2, no. 4, pp. 390–398.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-4-390-398>

Received 29 October 2021;
reviewed 29 November 2021;
accepted 30 November 2021.

Funding: The study received
no financial support.

Copyright: © O. Yu. Morozova
(2021). Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC
License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used for various diseases to relieve pain and reduce inflammation. However, the use of NSAIDs can lead to adverse side effects on the kidneys, heart, gastrointestinal tract (GIT) and the central nervous system, which complicates the use of NSAIDs in medicine. The review analyses literature on the anti-inflammatory action of NSAIDs and their adverse side effects. A special focus is given to the side effects of NSAIDs on the gastrointestinal tract. Taking NSAIDs can lead to pathological changes in the GIT: dyspeptic symptoms, gastropathy, gastrointestinal mucosal damage, including erosion and ulcers, which can be accompanied by serious complications such as gastrointestinal bleeding and perforations. The main mechanisms of the damaging effect of NSAIDs on the gastric mucosa include a slowdown in the blood flow rate in the stomach microvessels, which leads to an increase in their permeability, as well as an increase in gastric motility, a decrease in the secretion of mucus and bicarbonates in the stomach, a change in lipid peroxidation with the formation of free radicals that destroy the structure of cell membranes. Nonselective NSAIDs, including the well-known and popular indomethacin and aspirin, have a pronounced deleterious effect on the GIT. The selective NSAIDs are safer regarding the gastrointestinal side effects compared with nonselective ones, however, they can lead to serious cardiac problems. To mitigate the ulcerogenic effect of NSAIDs, antacids and proton pump inhibitors are used. They reduce the secretion of hydrochloric acid in the stomach. Another solution are drugs associated with membrane phospholipids. These drugs contain nitric oxide and hydrogen sulfide. Taking NSAIDs increases the level of glucocorticoid hormones in the blood, which compensate for the absence of prostaglandins and have a gastroprotective effect. Physical exercise stimulates the body's natural defenses and protects the gastric mucosa from the negative effects of NSAIDs. In this regard, it is crucial for physiology to conduct more studies focusing on the mechanisms of NSAID-induced deleterious influence on the GIT, gastroprotective mechanisms and the development of evidence-based approaches to reduce the adverse effects of NSAIDs.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal tract, mucosal damage, prostaglandins, glucocorticoid hormones, gastroprotection

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП) являются одними из наиболее часто используемых лекарств в мире для лечения различных заболеваний, связанных с болью и воспалением, в том числе таких как артроз, ревматоидный артрит и подагра (Jung et al. 2018). НСПВП применяют в предоперационном и послеоперационном периодах, при травмах для существенного повышения эффективности обезболивания и снижения потребности в опиоидных анальгетиках (Mason et al. 2004), а также в онкологии (Brusselaers, Lagergren 2018; Cooper et al. 2017).

Механизм действия НСПВП связан с их противовоспалительными свойствами. Они блокируют фермент циклооксигеназу (ЦОГ), ответственный за синтез простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты. Существуют две изоформы ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1, так называемая «housekeeping»-изоформа, постоянно синтезируется в организме и обеспечивает продукцию простагландинов для поддержания целостности тканей слизистой оболочки желудка и нормальной функции почек (Vane et al. 1998). Изоформа ЦОГ-2 является ответственной за синтез ПГ при воспалении. Соответственно, противовоспалительное действие НСПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их повреждающий эффект

на слизистую оболочку желудка — ингибированием ЦОГ-1. Неселективные НСПВП блокируют обе изоформы ЦОГ, в результате чего проявляется их противовоспалительный эффект, но вместе с тем происходит угнетение синтеза ПГ, обеспечивающих защиту тканей организма, что приводит к многочисленным нежелательным побочным эффектам. Наиболее распространенными побочными эффектами НСПВП является их влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (Yokota et al. 2007), сердце (Sener, Oksul 2020) и почки (Pai et al. 2019). В данном обзоре основное внимание будет уделено побочному действию НСПВП на ЖКТ.

Основная цель обзора состояла в анализе данной литературы о нежелательных побочных эффектах НСПВП, а также способах уменьшения их ulcerогенного влияния на слизистую оболочку желудка.

Повреждающее действие НСПВП на слизистую оболочку желудка

Применение НСПВП может приводить к образованию эрозий и язв желудка. Механизм повреждения слизистой оболочки желудка связан со снижением выработки ПГ в результате ингибирования ЦОГ. ПГ являются важными гастропротективными факторами, они регулируют кровоток слизистой оболочки, пролиферацию эпителиальных клеток, восстановление эпителия, функцию иммуноцитов слизистой оболочки, секрецию слизи и бикарбонатов, а также базальную секрецию кислоты (Wallace et al. 1990). НСПВП блокируют синтез ПГ, защитных факторов, обладающих гастропротективным действием, а их недостаточная продукция приводит к нарушению механизмов регуляции в слизистой оболочке желудка и ее повреждению.

Исследование патогенетических механизмов повреждения слизистой оболочки желудка показало, что НСПВП оказывают влияние на микроциркуляцию в слизистой и подслизистых оболочках желудка. Нарушение микроциркуляции ведет к ухудшению снабжения тканей желудка кислородом и питательными веществами, что может способствовать их повреждению. Кроме того, замедление скорости кровотока в микрососудах желудка является одной из причин увеличения их проницаемости (Filaretova et al. 2002b; Wallace 1997; Wallace et al. 1990), что приводит к проникновению в слизистую оболочку желудка различных медиаторов воспаления, в том числе хемотаксических факторов для эозинофилов и нейтрофилов, которые запускают воспалительную реакцию.

Другим важнейшим механизмом повреждения слизистой оболочки желудка, индуцированного индометацином, является увеличение моторики желудка. Введение индометацина может вызывать гипогликемию, что приводит к стимуляции глюкозочувствительных рецепторов гипоталамуса и усилению моторики желудка (Takeuchi et al. 1990).

Таким образом, замедление скорости кровотока в микрососудах желудка, приводящее к ухудшению снабжения тканей желудка кислородом и глюкозой, увеличение проницаемости сосудов слизистых оболочек ЖКТ, которое приводит к воспалительному процессу и усилению моторики желудка при действии НСПВП, таких как индометацин, в дозе, которая подавляет выработку простагландинов (Bjarnason et al. 2018; Keller et al. 2018; Takeuchi 2012; Wallace et al. 1990), являются важными факторами ulcerогенного действия НСПВП на слизистую оболочку желудка (СОЖ). Кроме того, НСПВП уменьшают секрецию слизи и бикарбонатов в желудке (в результате этого поверхностный эпителий СОЖ оказывается незащищенным от действия агрессивных факторов), уменьшают пролиферацию клеток, замедляют восстановление эпителиальных клеток (Bjarnason et al. 2018).

Еще один механизм ulcerогенного действия НСПВП заключается в их неблагоприятном воздействии на мембраны клеток. Этот механизм, в отличие от всех описанных выше, не связан с их влиянием на ЦОГ и блокадой синтеза ПГ и заключается в изменении структуры мембран, ослаблением гидрофобных барьерных свойств СОЖ и увеличением проницаемости мембранных фосфолипидов (Lichtenberger et al. 1995; 2006).

НСПВП могут угнетать не только ЦОГ, но и фермент липооксигеназу, в связи с этим происходит снижение синтеза лейкотриенов и уменьшение выработки слизи клетками желудка, что приводит к увеличению повреждения СОЖ (Singh et al. 2005). К механизмам ulcerогенного действия НСПВП относится изменение перекисного окисления липидов. В результате этого процесса образуются свободные радикалы, которые разрушают структуру клеточной мембраны и приводят к повреждению СОЖ (Scheiman 2013). Показано, что в патогенезе повреждения слизистой оболочки кишечника, вызванного индометацином, участвуют тучные клетки. При воспалении происходит инфильтрация слизистой оболочки тучными клетками, эозинофилами и нейтрофилами вследствие повышения ее проницаемости (Okuyama et al. 2009).

Способы уменьшения повреждающего влияния НСПВП на слизистую оболочку желудка

Разработка эффективных и безопасных средств для лечения воспалительных состояний и поиск методов уменьшения побочных эффектов НСПВП до сих пор остается важной задачей при их использовании в клинике.

Повышенная секреция соляной кислоты в желудке может способствовать образованию эрозий и язв (Brzozowski 2010), поэтому применение лекарственных препаратов, понижающих секрецию кислоты, может уменьшать риск повреждения СОЖ при приеме НСПВП.

Для уменьшения секреции соляной кислоты в желудке применяют антациды, которые защищают желудок от агрессивного действия соляной кислоты. Эти препараты способствуют защите желудка от повреждений за счет повышения уровня простагландина E₂ в сыворотке крови, активации эпидермального фактора роста и противодействия ингибированию ЦОГ при действии НСПВП (Fang et al. 2019), а также уменьшают болевой синдром и активируют процессы регенерации. К этой группе относятся фосфалюгель, гидроксид магния, гидроксид алюминия, фосфат алюминия. Комбинированные антациды (алмагель, гастал, маалокс, гастрацид и др.) не только нейтрализуют кислоту желудка, но и выполняют адсорбирующие, цитопротекторные и обволакивающие функции, стимулируют репаративные процессы, нормализуют моторику кишечника.

Следующим методом для понижения секреции соляной кислоты в желудке является использование ингибиторов протонной помпы (ИПП). Эти препараты уменьшают риск повреждения желудочно-кишечного тракта вследствие блокирования протонного насоса — H⁺/K⁺-АТФазы в обкладочных клетках слизистой оболочки желудка. К этим препаратам относятся омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол. Клинические и лабораторные исследования подтверждают эффективность этих препаратов при совместном использовании, например, низких доз аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний совместно с ИПП для снижения повреждающего действия аспирина на желудок (García-Rayado et al. 2017).

ИПП считаются относительно безопасными лекарствами, однако они имеют свои минусы, и их использование не решает проблемы негативного воздействия НСПВП на кишечник. Для нормальной микрофлоры кишечника необхо-

дима пища, подкисленная соляной кислотой желудка. ИПП, снижая выработку соляной кислоты в желудке, приводят к нарушению микрофлоры кишечника и тем самым способствуют его повреждению (Minalyan et al. 2017).

Механизмы действия ИПП на защитные факторы СОЖ до конца не исследованы. Было продемонстрировано, что раздражение слизистой оболочки желудка гипертоническим раствором повышенной кислотности увеличивало базальную секрецию бикарбонатов и усиливало секрецию HCO₃⁻ и пепсиногена при электростимуляции блуждающего нерва, а ИПП омепразол подавлял синтез бикарбонатов (Zolotarev, Khropycheva 2013). Также было показано участие NO в поддержании кровотока и целостности СОЖ (Zolotarev et al. 2017; 2019).

В настоящее время считается, что наличие инфекции *Helicobacter pylori* увеличивает риск желудочно-кишечных осложнений при приеме НСПВП (Nie, Yuan 2020), так как впервые эта бактерия была найдена в слизистой оболочке у больных, страдающих хроническим гастритом (Marshall 1993). В связи с этим пациентов, нуждающихся в регулярном приеме НСПВП, тестируют на наличие этой бактерии в профилактических целях для предотвращения образования эрозий и язв желудка. Инфекция *H. pylori* считается хронической и может существовать, пока не будет проведена адекватная терапия с помощью антибиотиков. В настоящее время такая терапия является важной в комплексном лечении язвенной болезни (Lee et al. 2008).

Исследования, направленные на понимание механизмов действия НСПВП, их серьезных побочных эффектов и роли ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в защите СОЖ, способствовали разработке и синтезированию новых препаратов с сильным противовоспалительным эффектом, но с наименьшими побочными последствиями, которые оказывают селективное действие на подавление активности ЦОГ-2. НСПВП нового поколения значительно реже оказывают пагубное воздействие на ЖКТ (Ahmed et al. 2019). Среди них: рофекоксиб, мелоксикам, нимесил, целекоксиб, этодолак. Однако терапия селективными НСПВП также может приводить к серьезным осложнениям со стороны ЖКТ — перфорации язвы и кровотечению в ЖКТ (Sinha et al. 2013). Помимо этого, селективные НСПВП могут приводить к серьезным кардиологическим проблемам у пациентов (Arias et al. 2019). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 блокируют образование простаглицина и увеличивают содержание тромбксана, являющегося протромботическим фактором, в результате чего и развиваются

кардиологические патологии, связанные с увеличением свертывания крови (Takeuchi, Satoh 2015). Таким образом, селективные ингибиторы ЦОГ-2 так же, как и традиционные НСПВП могут приводить к развитию различных осложнений: инфаркта миокарда и ишемического инсульта (Park, Vavry 2014).

Недостаточная продукция ПГ, вызванная приемом НСПВП, может компенсироваться за счет других гастропротективных механизмов. Было показано, что оксид азота, продуцирующийся в слизистой оболочке пищевода, желудка и кишечника, может участвовать в поддержании целостности слизистой оболочки желудка наряду с другими гастропротективными факторами. Гастропротективные механизмы, обеспечиваемые простагландинами и оксидом азота, направлены на поддержание кровотока (Banick et al. 1997), секрецию слизи и бикарбонатов (Brown et al. 1993), торможение желудочной секреции (Esplugues et al. 1996) и улучшение регенерационной способности слизистой оболочки желудка.

Экспериментальные исследования (Ehrlich et al. 2004; Whittle et al. 1990), направленные на изучение кооперативного взаимодействия оксида азота (NO) и ПГ, способствовали созданию НСПВП с донорами NO. Было показано, что такие препараты обладают более сильным противовоспалительным и анальгетическим действием по сравнению с обычными НСПВП и при этом характеризуются более низкой токсичностью для ЖКТ. Для уменьшения ulcerогенного действия НСПВП был создан препарат нитрофенак (диклофенак, обогащенный донором оксида азота) (Wallace et al. 1995).

Для защиты от повреждений ЖКТ, вызванных НСПВП, были разработаны препараты, содержащие в своей структуре сероводород (H_2S). H_2S относится к группе сигнальных газообразных медиаторов и наряду с оксидом азота участвует во многих физиологических процессах в ЖКТ: обеспечивает поддержание барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ, обладает противовоспалительным, антиоксидантным и сосудорасширяющим действием (Wallace, Wang 2015), усиливает микроциркуляцию слизистой оболочки, подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов и нормализует кишечную микрофлору (Blackler et al. 2015). Кроме того, НСПВП, содержащие в своей структуре H_2S , имеют более выраженный терапевтический эффект, в отличие от ИПП, которые вызывают нарушение микрофлоры кишечника. Было показано, что НСПВП, высвобождающие H_2S , не вызывают повреждения слизистой оболочки ЖКТ, поэтому могут

быть рекомендованы пациентам с различными сопутствующими заболеваниями (Magierowski et al. 2017).

Исследование механизма взаимодействия НСПВП с мембранными фосфолипидами и их воздействия на барьерные свойства мембраны способствовало разработке новых НСПВП со сниженными побочными эффектами на ЖКТ. Было показано, что связывание НСПВП с экзогенными фосфолипидами помогает предотвратить разрушение мембраны клетки и увеличить гидрофобность поверхностного слоя слизи. (Lichtenberger et al. 2009). Таким образом, создание новых НСПВП на липидной основе значительно повышает эффективность их использования за счет снижения неблагоприятного воздействия на ЖКТ.

Фундаментальные исследования, направленные на понимание механизмов ulcerогенного действия НСПВП, являются важной частью разработки новых способов защиты от их негативного воздействия на ЖКТ.

Прогресс в изучении проблемы действия НСПВП на желудочно-кишечный тракт связан с пониманием защитной роли глюкокортикоидных гормонов, которые продуцируются при введении НСПВП и оказывают гастропротективное действие, компенсируя дефицит ПГ (Filaretova et al. 2002a; Filaretova et al. 2002b). Из этих результатов следует важный для клиники вывод: не следует допускать одновременного дефицита ПГ и глюкокортикоидов во избежание повреждения слизистой оболочки желудка. Было показано, что глюкокортикоидные гормоны компенсируют отсутствие других гастропротективных факторов — оксида азота и пептидов (кальцитонин ген-родственного пептида и тахикининов), высвобождающихся при сенситизации капсаицин-чувствительных нейронов (КЧН), и защищают слизистую оболочку желудка (Filaretova et al. 2002b; 2007). Сенситизация или активация КЧН может быть вызвана повреждением эпителия слизистой оболочки, в том числе при использовании НСПВП.

Наряду с фармакологическими средствами в настоящее время разрабатываются и нефармакологические подходы, связанные с активацией общих защитных механизмов организма. Одним из таких перспективных подходов для уменьшения ulcerогенного действия индометацина может быть физическая активность, которая является естественным стрессором, активирующим гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему, в результате чего повышается продукция эндогенных глюкокор-

тикоидов, обладающих гастропротективным действием (Yarushkina et al. 2020). Было показано, что регулярный умеренный бег защищает слизистую оболочку желудка от повреждающего действия индометацина и стресса. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности регулярных физических упражнений средней интенсивности для защиты слизистой оболочки желудка от язвочерогенных воздействий.

Заключение

Использование НСПВП в качестве противовоспалительных препаратов при различных заболеваниях доказало свою эффективность, однако побочные эффекты этих препаратов, особенно в отношении их влияния на ЖКТ, до сих пор остаются нерешенной проблемой. Исследования, направленные на понимание механизмов язвочерогенного действия НСПВП на слизистую оболочку желудка, роли ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в защите слизистой оболочки желудка, способствовали разработке селективных НСПВП, механизм действия которых основан на блокировании фермента ЦОГ-2. Однако, селективные препараты наряду с неселективными НСПВП не только обладают язвочерогенными побочными эффектами, но повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Применение лекарственных препаратов, понижающих секрецию соляной кислоты в желудке, является одним из способов уменьшения язвочерогенного действия НСПВП. Но такие препараты имеют непродолжительный эффект и оказывают побочное действие, такое как нарушение микрофлоры кишечника. Разработка НСПВП, ассоциированных с мембранными фосфолипидами и содержащих в своей структуре оксид азота и сероводород, будет способствовать уменьшению негативного влияния в отношении ЖКТ. Применение НСПВП приводит к увеличению уровня глюкокортикоидных гормонов в крови, которые оказывают гастропротективный эффект, компенсируя отсутствие ПГ.

Проведенные исследования показали, что стимулирование естественных защитных факторов организма при физической нагрузке способствует защите слизистой оболочки желудка от негативного воздействия НСПВП.

Таким образом, изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе повреждающего действия НСПВП на слизистую оболочку желудка, а также поиск эффективных путей для уменьшения негативного влияния препаратов данной группы является актуальной задачей, важной как с теоретической, так и практической точки зрения.

Сокращения

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЦОГ — циклооксигеназа; НСПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ПГ — простагландины; ИПП — ингибиторы протонной помпы; СОЖ — слизистая оболочка желудка.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Благодарности

Автор выражает благодарность академику РАН Л. П. Филаретовой за оказание помощи при работе над статьей и критические замечания при написании статьи.

Acknowledgements

The author would like to extend her appreciation to L.P. Filaretova, Academician of the Russian Academy of Sciences, for her assistance in compiling the article and critical analysis of the submitted material.

References

- Ahmed, E. M., Kassab, A. E., El-Malah, A. A., Hassan, M. S. A. (2019) Synthesis and biological evaluation of pyridazinone derivatives as selective COX-2 inhibitors and potential anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 171, pp. 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.036> (In English)
- Arias, L. H. M., González, A. M., Fadrique, S. R., Vazquez, E. S. (2019) Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and classical and selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 59, no. 1, pp. 55–73. <https://doi.org/10.1002/jcph.1302> (In English)
- Banick, P. D., Chen, Q., Xu, Y. A., Thom, S. R. (1997) Nitric oxide inhibits neutrophil beta 2 integrin function by inhibiting membrane-associated cyclic GMP synthesis. *Journal of Cellular Physiology*, vol. 172, no. 1, pp. 12–24. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(199707\)172:1<12::AID-JCP2>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(199707)172:1<12::AID-JCP2>3.0.CO;2-G) (In English)

- Bjarnason, I., Scarpignato, C., Holmgren, E. et al. (2018) Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*, vol. 154, no. 3, pp. 500–514. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.049> (In English)
- Blackler, R. W., Palma, G. D., Manko, A. et al. (2015) Deciphering the pathogenesis of NSAID enteropathy using proton pump inhibitors and a hydrogen sulfide-releasing NSAID. *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 308, no. 12, pp. G994–1003. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00066.2015> (In English)
- Brown, J. F., Hanson, P. J., Whittle, B. J. R. (1993) The nitric oxide donor, S-nitroso-N-acetyl-penicillamine, inhibits secretory activity in rat isolated parietal cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 195, no. 3, pp. 1354–1359. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.2192> (In English)
- Brusselsaers, N., Lagergren, J. (2018) Maintenance use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal cancer in a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*, vol. 8, no. 7, article e021869. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021869> (In English)
- Brzozowski, T. (2010) Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced experimental gastropathy: Is gastric acid the major trigger? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, vol. 37, no. 7, pp. 651–653. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2010.05392.x> (In English)
- Cooper, T. E., Heathcote, L. C., Anderson, B. et al. (2017) Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer-related pain in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 7, no. 7, article CD012563. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012563.pub2> (In English)
- Ehrlich, K., Sicking, C., Respondek, M., Peskar, B. M. (2004) Interaction of cyclooxygenase isoenzymes, nitric oxide, and afferent neurons in gastric mucosal defence in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 308, no. 1, pp. 277–283. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.057752> (In English)
- Esplugues, J. V., Barrachina, M. D., Beltran, B. et al. (1996) Inhibition of gastric acid secretion by stress: A protective reflex mediated by cerebral nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 93, no. 25, pp. 14839–14844. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.25.14839> (In English)
- Fang, Y. F., Xu, W. L., Wang, L. et al. (2019) Effect of hydrotalcite on indometacin-induced gastric injury in rats. *BioMed Research International*, vol. 2019, article 4605748. <https://doi.org/10.1155/2019/4605748> (In English)
- Filaretova, L. P., Bagaeva, T. R., Makara, G. B. (2002a) Aggravation of nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy by glucocorticoid deficiency or blockade of glucocorticoid receptor in rats. *Life Science*, vol. 71, no. 21, pp. 2457–2468. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)02078-7](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)02078-7) (In English)
- Filaretova, L., Bobryshev, P., Bagaeva, T. et al. (2007) Compensatory gastroprotective role of glucocorticoid hormones during inhibition of prostaglandin and nitric oxide production and desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons. *Inflammopharmacology*, vol. 15, no. 4, pp. 146–153. <https://doi.org/10.1007/s10787-007-1589-x> (In English)
- Filaretova, L., Tanaka, A., Miyazawa, T. et al. (2002b) Mechanisms by which endogenous glucocorticoids protects against indomethacin-induced gastric injury in rats. *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 283, no. 5, pp. G1082–G1089. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00189.2002> (In English)
- García-Rayado, G., Sostres, C., Lanás, A. (2017) Aspirin and omeprazole for secondary prevention of cardiovascular disease in patients at risk for aspirin-associated gastric ulcers. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, vol. 10, no. 8, pp. 875–888. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1324782> (In English)
- Jung, S-Y., Jang, E. J., Nam, S. W. et al. (2018) Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Modern Rheumatology*, vol. 28, no. 6, pp. 1021–1028. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1439694> (In English)
- Keller, J., Bassotti, G., Clarke, J. et al. (2018) Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*, vol. 15, no. 5, pp. 291–308. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2018.7> (In English)
- Lee, Y-C., Liou, J-M., Wu, C-Y. et al. (2008) Eradication of Helicobacter pylori to prevent gastroduodenal diseases: Hitting more than one bird with the same stone. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, vol. 1, no. 2, pp. 111–120. <https://doi.org/10.1177/1756283X08094880> (In English)
- Lichtenberger, L. M., Barron, M. Marathi, U. (2009) Association of phosphatidylcholine and NSAIDs as a novel strategy to reduce gastrointestinal toxicity. *Drugs of Today*, vol. 45, no. 2, pp. 877–890. <https://doi.org/10.1358/dot.2009.45.12.1441075> (In English)
- Lichtenberger, L. M., Wang, Z. M., Romero, J. J. et al. (1995) Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: Insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Nature Medicine*, vol. 1, no. 2, pp. 154–158. <https://doi.org/10.1038/nm0295-154> (In English)
- Lichtenberger, L. M., Zhou, Y., Dial, E. J., Raphael, R. M. (2006) NSAID injury to the gastrointestinal tract: Evidence that NSAIDs interact with phospholipids to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 58, no. 11, pp. 1421–1428. <https://doi.org/10.1211/jpp.58.10.0001> (In English)
- Magierowski, M., Magierowska, K., Hubalewska-Mazgaj, M. et al. (2017) Carbon monoxide released from its pharmacological donor, tricarbonyldichlororuthenium (II) dimer, accelerates the healing of pre-existing gastric

- ulcers. *British Journal of Pharmacology*, vol. 174, no. 20, pp. 3654–3668. <https://doi.org/10.1111/bph.13968> (In English)
- Marshall, B. J. (1993) Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 22, no. 1, pp. 183–198. (In English)
- Mason, L., Edwards, J. E., Moore, R. A. et al. (2004) Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 4, article CD004234. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004234.pub2> (In English)
- Minalyan, A., Gabrielyan, L., Scott, D. et al. (2017) The gastric and intestinal microbiome: Role of proton pump inhibitors. *Current Gastroenterology Reports*, vol. 19, no. 8, article 42. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0577-6> (In English)
- Nie, S., Yuan, Y. (2020) The role of gastric mucosal immunity in gastric diseases. *Journal of Immunology Research*, vol. 2020, article 7927054. <https://doi.org/10.1155/2020/7927054> (In English)
- Okayama, T., Yoshida, N., Uchiyama, K. et al. (2009) Mast cells are involved in the pathogenesis of indomethacin-induced rat enteritis. *Journal of Gastroenterology*, vol. 44, no. 19, pp. 35–39. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2267-5> (In English)
- Pai, A. B., Engling, J., Chapman, C. et al. (2019) Patient-selected media and knowledge of risk to kidneys of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of the American Pharmacists Association*, vol. 59, no. 3, pp. 329–335. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.01.012> (In English)
- Park, K., Bavry, A. A. (2014) Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vascular Health and Risk Management*, vol. 10, pp. 25–32. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S54159> (In English)
- Scheiman, J. M. (2013) The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Research and Therapy*, vol. 15, article S5. <https://doi.org/10.1186/ar4177> (In English)
- Sener, Y. Z., Oksul, M. (2020) Effects of NSAIDs on kidney functions and cardiovascular system. *Journal of Clinical Hypertension*, vol. 22, no. 2, article 302. <https://doi.org/10.1111/jch.13769> (In English)
- Singh, V. P., Patil, C. S., Kulkarni, S. K. (2005) Effect of licofelone against NSAIDs-induced gastrointestinal ulceration and inflammation. *Indian Journal of Experimental Biology*, vol. 43, no. 3, pp. 247–253. PMID: [15816411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15816411/) (In English)
- Sinha, M., Gautam, L., Shukla, P. K. et al. (2013) Current perspectives in NSAID-induced gastropathy. *Mediators of Inflammation*, vol. 2013, article 258209. <https://doi.org/10.1155/2013/258209> (In English)
- Takeuchi, K. (2012) Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 18, no. 18, pp. 2147–2160. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i18.2147> (In English)
- Takeuchi, K., Okada, M., Niida, H., Okabe, S. (1990) Possible mechanisms involved in gastric hypermotility caused by indomethacin in the rat. Role of glycoprotein response. *Digestive Diseases and Science*, vol. 35, no. 8, pp. 984–992. <https://doi.org/10.1007/BF01537247> (In English)
- Takeuchi, K., Satoh, H. (2015) NSAID-induced small intestinal damage-roles of various pathogenic factors. *Digestion*, vol. 91, no. 3, pp. 218–232. <https://doi.org/10.1159/000374106> (In English)
- Vane, J. R., Bakhle, Y. S., Botting, R. M. (1998) Cyclooxygenases 1 and 2. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 38, pp. 97–120. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.38.1.97> (In English)
- Wallace, J. L. (1997) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: The second hundred years. *Gastroenterology*, vol. 112, no. 3, pp. 1000–1016. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9041264> (In English)
- Wallace, J. L., Keenan, C. M., Granger, D. N. (1990) Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 259, no. 3, pp. G462–G467. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1990.259.3.G462> (In English)
- Wallace, J. L., Pittman, Q. J., Cirino, G. (1995) Nitric oxide releasing NSAIDs: A novel class of GI-sparing anti-inflammatory drugs. *Agents and Actions Supplements*, vol. 46, pp. 121–129. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7276-8_12 (In English)
- Wallace, J. L., Wang, R. (2015) Hydrogen sulfide-based therapeutics: Exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nature Reviews. Drug Discovery*, vol. 14, no. 5, pp. 329–345. <https://doi.org/10.1038/nrd4433> (In English)
- Whittle, B. J. R., Lopez-Belmonte, J., Moncada, S. (1990) Regulation of gastric mucosal integrity by endogenous nitric oxide: Interactions with prostanoids and sensory neuropeptides in the rats. *British Journal of Pharmacology*, vol. 99, no. 3, pp. 606–611. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb12977.x> (In English)
- Yarushkina, N. I., Komkova, O. P., Filaretova, L. P. (2020) Influence of forced treadmill and voluntary wheel running on the sensitivity of gastric mucosa to ulcerogenic stimuli in male rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 71, no. 6, pp. 801–815. <https://doi.org/10.26402/jpp.2020.6.04> (In English)
- Yokota, A., Taniguchi, M., Takahira, Y. et al. (2007) Dexamethasone damages the rat stomach but not small intestine during inhibition of COX-1. *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 52, pp. 1452–1461. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9273-3> (In English)
- Zolotarev, V. A., Andreeva, Y. V., Vershinina, E., Khropycheva, R. P. (2017) Interaction of constitutive nitric oxide synthases with cyclooxygenases in regulation of bicarbonate secretion in the gastric mucosa. *Bulletin*

of Experimental Biology and Medicine, vol. 163, no. 1, pp. 6–9. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3724-z> (In English)

Zolotarev, V. A., Andreeva, Y. V., Khropycheva, R. P. (2019) Effect of TRPV1 on activity of isoforms of constitutive nitric oxide synthase during regulation of bicarbonate secretion in the stomach. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 166, no. 3, pp. 310–312. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04339-w> (In English)

Zolotarev, V. A., Khropycheva, R. P. (2013) Effect of proton pump inhibitors on the secretion of bicarbonates and pepsinogen induced by chemical stimulation of the gastric mucosa. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 154, no. 4, pp. 415–418. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-1964-0> (In English)