



УДК 612.328.8

EDN FFVZGM

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-490-499>

Влияние стрессорного пре- и посткондиционирования на образование и заживление эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка, индуцированных индометацином

О. Ю. Морозова ¹

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

Сведения об авторе

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

Для цитирования: Морозова, О. Ю. (2022) Влияние стрессорного пре- и посткондиционирования на образование и заживление эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка, индуцированных индометацином.

Интегративная физиология, т. 3, № 4, с. 490–500. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-490-500>

EDN FFVZGM

Получена 11 октября 2022; прошла рецензирование 21 ноября 2022; принята 22 ноября 2022.

Финансирование: Работа поддержана грантом РФФИ № 19-15-00430.

Права: © О. Ю. Морозова (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Аннотация. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе и индометацина, может приводить к повреждениям желудка в виде эрозий. Одним из немедикаментозных подходов для защиты слизистой оболочки желудка от повреждений, вызываемых сильными воздействиями, является стрессорное преко́ндиционирование умеренными воздействиями. Цель работы заключалась в исследовании на крысах эффектов стрессорного пре- и посткондиционирования на образование и заживление, соответственно, эрозий в желудке, индуцированных индометацином (35 мг/кг). В качестве стрессорного пре- и посткондиционирования использовали 30-минутную иммобилизацию крыс в пластиковых пенах при температуре 6 °С с последующей 1-часовой иммобилизацией при комнатной температуре (20–22 °С). Для оценки эффекта преко́ндиционирования на образование эрозий в желудке крыс декапитировали через 4 ч после введения индометацина, а для оценки эффекта посткондиционирования на заживление эрозий — через 24 ч после образования эрозий (образование эрозий происходило через 4 ч после введения индометацина). Во время декапитации собирали пробы крови для оценки уровня кортикостерона в крови. Результаты показали, что стрессорное преко́ндиционирование не оказывает значимого влияния на образование геморрагических эрозий, индуцированных индометацином. При этом стрессорное посткондиционирование ускоряло заживление индометацин-индуцированных эрозий. Таким образом, одно и то же стрессорное воздействие может влиять или не влиять на состояние слизистой оболочки желудка в зависимости от того, в каком режиме оно предъявляется: пре- или посткондиционирования.

Ключевые слова: индометацин, слизистая оболочка желудка, эрозии, заживление, гастропротекция, стрессорное преко́ндиционирование, стрессорное посткондиционирование, глюкокортикоидные гормоны

Effect of stress preconditioning and postconditioning on the development and healing of indomethacin-induced gastric erosion

O. Yu. Morozova✉¹

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

Author

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

For citation: Morozova, O. Yu. (2022) Effect of stress preconditioning and postconditioning on the development and healing of indomethacin-induced gastric erosion. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 4, pp. 490–499. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-490-499> EDN FFVZGM

Received 11 October 2022; reviewed 21 November 2022; accepted 22 November 2022.

Funding: This research was supported by the Russian Science Foundation, grant no. 19-15-00430.

Copyright: © O. Yu. Morozova (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including indomethacin, are commonly used, their use, however, is associated with risks, including injuries of gastric mucosa and the development of gastric erosion. One of the non-drug approaches is stress preconditioning with moderate exposures to protect the gastric mucosa against injury caused by severe exposures. The aim of this work was to study the effects of stress pre- and post-conditioning on the development and healing, respectively, of gastric erosions induced by indomethacin (35 mg/kg). As stress pre- and post-conditioning, the study involved 30-min immobilization of rats in plastic cages at a temperature of 6 °C followed by 1-h immobilization at room temperature (20–22 °C). In experiments with preconditioning, rats were decapitated 4 hours after indomethacin injection to assess the effect on the development of gastric erosion. In experiments with postconditioning, rats were decapitated 24 hours after the development of gastric erosion to assess the healing of erosions. During decapitation, blood samples were collected to estimate the blood glucocorticoids levels. According to the obtained results, stress preconditioning had no significant effect on the development of gastric hemorrhagic erosions induced by indomethacin. At the same time, stress post-conditioning accelerated the healing of indomethacin-induced gastric erosions. Thus, the same stressor may either affect or fail to affect the gastric mucosa, depending on its application as pre- or post-conditioning.

Keywords: indomethacin, gastric mucosa, erosion, healing, gastroprotection, stress preconditioning, stress postconditioning, glucocorticoids

Введение

Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП) и сильные стрессорные воздействия могут приводить к повреждениям желудка в виде эрозий и язв (Laine et al. 2008; Morozova 2021). В связи с этим востребованными являются новые подходы к профилактике и лечению язвенной патологии в желудке. Одним из немедикаментозных подходов, исследуемых в экспериментах на животных, является преко́ндиционирование умеренными воздействиями для защиты организма от повреждений, вызываемых сильными воздействиями. Изучаются эффекты и механизмы ишемического и стрессорного преко́ндиционирования на разные системы организма, в том числе и на желудочно-кишечный тракт (Bagaeva et al. 2012; Bobryshev et al. 2010; Brzozowski et al. 2000; Filaretova et al. 2021; Song et al. 2012; Tanaka et

al. 2007; Thompson et al. 2013; Uramoto et al. 1990; Wallace et al. 1983; Yarushkina, Filaretova 2019). При этом ишемическое преко́ндиционирование (короткие эпизоды ишемии) перед длительной ишемией-реперфузией наиболее часто используется для защиты различных органов: мозга, сердца, почек, печени, легких, желудка (Brzozowski et al. 2004; Song et al. 2012; Tappia et al. 2022; Thompson et al. 2013). Кроме локального ишемического преко́ндиционирования существуют и модели дистанционного ишемического преко́ндиционирования. Дистанционное ишемическое преко́ндиционирование широко применяется для защиты сердца (Cheng et al. 2022) и кишечника (Taha et al. 2012).

Наряду с ишемическим преко́ндиционированием показано защитное действие и ишемического постко́ндиционирования на сердце и желудок в разных экспериментальных моделях (Heusch 2015; Khaliulin et al. 2021; Staat et al. 2005;

Wang et al. 2014). Важно отметить, что эффективность ишемического посткондиционирования зависит от условий его проведения и времени, прошедшего после ишемии-реперфузии (Barsukevich et al. 2015). Существуют сведения о том, что ишемическое пре- и посткондиционирование одинаково эффективно. Общие механизмы активации эндогенных защитных сигнальных каскадов при действии ишемического пре- и посткондиционирования описаны для кардиопротекции, которая в этом отношении является наиболее исследованной (Garcia-Dorado et al. 2006).

Ранее в экспериментальных исследованиях нашей лаборатории было показано, что локальное ишемическое прекондиционирование желудка, а также дистанционное ишемическое прекондиционирование, вызванное пережатием задней лапы крыс, приводит к защите слизистой оболочки желудка от повреждений, вызванных длительной ишемией-реперфузией желудка (Bagaeva et al. 2012; Bobryshev et al. 2010; Filaretova et al. 2021). Главным и новым при этом было выявление того факта, что глюкокортикоидные гормоны вносят вклад в гастропротективные эффекты как локального, так и дистанционного ишемического прекондиционирования (Bagaeva et al. 2012; Bobryshev et al. 2009; Filaretova et al. 2021).

Стрессорное прекондиционирование, в отличие от ишемического, является менее распространенной моделью. Одной из возможных причин этого является преобладающее отношение исследователей к стрессу как к негативному феномену. Второй причиной может быть сложность и нестабильность воспроизведения эффектов стрессорного прекондиционирования. Тем не менее, существует ряд исследований, результаты которых демонстрируют защитный эффект предварительного влияния умеренного стресса (или стрессорного прекондиционирования) на слизистую оболочку желудка при ulcerогенных воздействиях (Brzozowski et al. 2000; Tanaka et al. 2007; Uramoto et al. 1990; Wallace et al. 1983).

Результаты, полученные ранее в нашей лаборатории, не только подтвердили гастропротективное действие стрессорного прекондиционирования, но и впервые доказали участие в его реализации глюкокортикоидных гормонов (Filaretova 2017; Filaretova et al. 2008). При этом гастропротективное действие стрессорного прекондиционирования сначала было показано в стрессорных ulcerогенных моделях (когда умеренный стрессор предъявляли перед сильным стрессорным воздействием, вызывающим об-

разование эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка) (Filaretova 2017; Filaretova et al. 2008). Позднее, принимая во внимание широкое распространение язвенной патологии желудка, индуцированной НСПВП, в лаборатории исследовали эффекты стрессорного прекондиционирования на формирование повреждений желудка, а также кишечника, индуцированных индометацином, широко используемым в клинике НСПВП. При этом были выявлены защитные эффекты стрессорного прекондиционирования на образование повреждений в желудке (Yarushkina, Filaretova 2019). Эти данные можно рассматривать как многообещающие, но требующие дальнейших исследований. В настоящей статье представлены некоторые из результатов этих продолжающихся исследований.

Кроме хороших возможностей стрессорного прекондиционирования теоретически существуют и аналогичные возможности посткондиционирования. С практической точки зрения естественен особый интерес к эффектам стрессорного посткондиционирования, поскольку кондиционирование после воздействия повреждающего, ulcerогенного, стимула позволило бы корректировать уже возникшую патологию, что важно для клиники. Однако эффекты стрессорного посткондиционирования ранее не изучали.

Цель работы заключалась в исследовании на крысах эффектов стрессорного пре- и посткондиционирования на образование и заживление в слизистой оболочке желудка эрозий, индуцированных индометацином.

Материалы и методы

Работу проводили на самцах крыс линии Спрейг-Доули (масса тела 270–320 г) из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» (Санкт-Петербург). Эксперименты были проведены в полном соответствии с Директивой Европейского Совета (The European Council Directive (86/609/EEC)) по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными и одобрены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН».

За неделю до начала экспериментов крыс акклиматизировали к стандартным условиям лабораторного вивария: температура 20–22 °С, световой режим 12 ч : 12 ч (включение света в 8 ч, выключение в 20 ч), свободный доступ к воде и пище.

Эрозии в желудке у крыс индуцировали введением индометацина (35 мг/кг в объеме 5 мл/кг, подкожно) после их предварительного голодания в течение 24 ч. Суспензию индометацина (Sigma-Aldrich, St. Louis, США) готовили на основе 0,9% раствора NaCl с добавлением капли Твина 80 («Theodor Schuchardt», Германия).

В качестве стрессорного пре- и посткондиционирования использовали 30-минутную (30-мин) иммобилизацию крыс в пластиковых пеналах при температуре 6 °С с последующей одночасовой (1-ч) иммобилизацией при комнатной температуре (20–22 °С). Контрольные крысы не подвергались иммобилизации и находились все это время в обычных стандартных клетках без пищи (за 24 ч) и воды (в течение четырех часов после введения индометацина). В экспериментах с преко́ндиционированием крыс декапитировали через четыре часа после введения индометацина для оценки эффекта на образование эрозий, а с посткондиционированием — через 24 ч после образования эрозий (образование эрозий — через четыре часа после введения индометацина) для оценки эффекта на заживление эрозий. В экспериментах с исследованием эффектов стрессорного посткондиционирования возобновление кормления крыс после голодания происходило после окончания иммобилизации. После декапитации животных собирали пробы крови для определения в них уровня кортикостерона и извлека-

ли желудки для исследования их слизистой оболочки. Площадь эрозий слизистой оболочки желудка, индуцированных индометацином, оценивали с помощью компьютерной программы Image J. Уровень кортикостерона в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реагентов «Кортикостерон крыса/мышь — ИФА» («Хема», Россия).

Все данные обрабатывали статистически. Для сравнения площадей эрозий слизистой оболочки желудка использовали непараметрический метод Манна — Уитни, для анализа изменения уровня кортикостерона в крови — t-критерий Стьюдента. Все данные были проанализированы с помощью критерия Колмогорова — Смирнова на наличие нормального распределения.

Результаты исследования и их обсуждение

На рисунке 1 представлены данные о влиянии 30-мин иммобилизации при температуре 6 °С на уровень кортикостерона в плазме крови контрольных крыс (без каких-либо дополнительных вмешательств). Из представленных данных видно, что в результате такого воздействия уровень кортикостерона в крови повышается в 4,6 раза, что позволяет рассматривать такую иммобилизацию как стрессорное воздействие или стрессор.

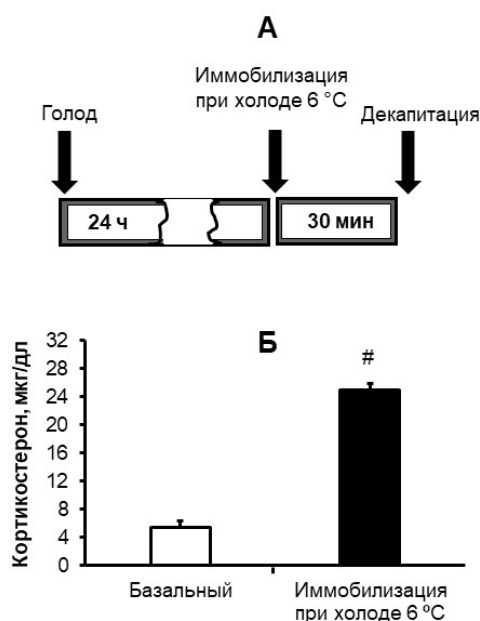


Рис. 1. Влияние 30-мин иммобилизации при температуре 6 °С на уровень кортикостерона в крови: (А) — схема эксперимента, (Б) — результаты. # — статистически значимые различия от базального уровня ($p < 0,05$). Количество случаев $n = 4-6$

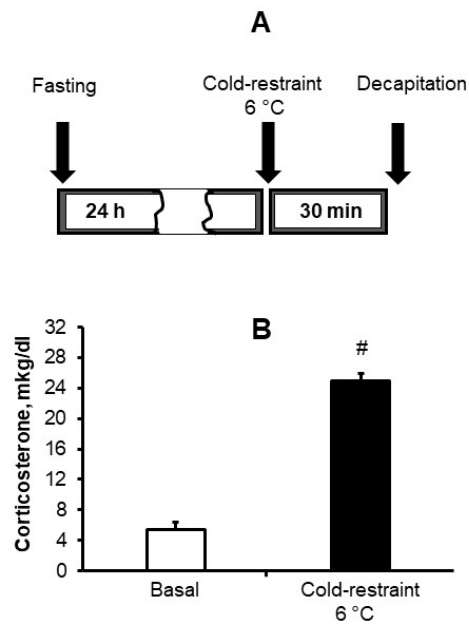


Fig. 1. Effect of 30-min immobilization at T 6 °C on plasma corticosterone levels: (A)—experimental design, (B)—results. #—statistically significant differences from the basal level ($p < 0.05$). Number of cases $n = 4-6$

На следующем этапе мы использовали данный стрессор (30-мин иммобилизацию при холоде) в качестве стрессорного преко́ндиционирования, которое предъявляли до ulcerогенного стимула (введения индометацина), чтобы оценить его влияние на образование индометацин-индуцированных эрозий в слизистой оболочке желудка. При этом индометацин вводили не сразу после 30-мин иммобилизации при холоде, а спустя один час, в течение которого иммобилизация крыс продолжалась, но уже при комнатной температуре (рис. 2A). Введение индометацина через четыре часа приводило к образованию геморрагических эрозий в желудке. Согласно полученным нами данным, стрессорное преко́ндиционирование (30-мин иммобилизация при температуре 6 °C с последующей 1-ч иммобилизацией крыс при комнатной температуре) не оказывало значимого влияния на среднюю площадь геморрагических эрозий, индуцированных индометацином (рис. 2Б). Введение индометацина приводило к повышению уровня кортикостерона в крови как у контрольных крыс, так и у предварительно стрессированных крыс в сравнении с базальным уровнем (рис. 2Б), что согласуется с предыдущими данными нашей лаборатории (Filaretova et al. 2011). Стрессорное преко́ндиционирование применяли перед введением индометацина, после которого прошло четыре часа, поэтому

оно уже не оказывало влияния на уровень кортикостерона в крови: не было обнаружено достоверных различий между контрольной группой и группой с преко́ндиционированием (рис. 2).

Отсутствие эффекта стрессорного преко́ндиционирования на образование индометацин-индуцированных эрозий, выявленное в настоящей работе, не согласуется с данными о гастропротективном влиянии стрессорного преко́ндиционирования, полученными ранее в такой же ulcerогенной модели, «индометациновой», в нашей лаборатории (Yarushkina, Filaretova 2019). Вероятной причиной этого может быть различие в «силе» стрессора: температурном режиме при иммобилизации крыс. В ранее опубликованной работе (Yarushkina, Filaretova 2019) иммобилизацию проводили при температуре 10 °C, а в настоящем исследовании — при более низкой температуре 6 °C. Известно, что наличие холодого компонента при иммобилизации является чрезвычайно значимым в случае использования этого стрессора в качестве ulcerогенного стимула, именно он позволяет получать эрозивные повреждения желудка уже через три часа после иммобилизации. Вазоконстрикция в ответ на холод с последующим ухудшением кровоснабжения слизистой оболочки желудка является важным патогенетическим фактором (Filaretova et al. 1999). В настоящем исследовании иммобилизация на холоде продолжалась 30 мин,

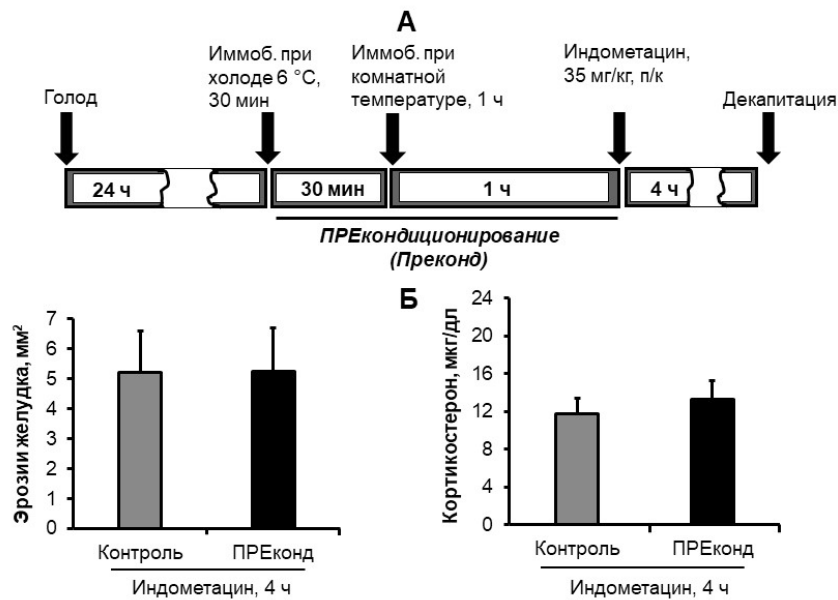


Рис. 2. Влияние стрессорного прекондиционирования (30-мин иммобилизация при температуре 6 °С с последующей 1-ч иммобилизацией при комнатной температуре) на образование эрозий в слизистой оболочке желудка и уровень кортикостерона в крови у крыс через четыре часа после введения индометацина (35 мг/кг, подкожно). (А) — схема эксперимента, (Б) — результаты. Количество случаев n = 12

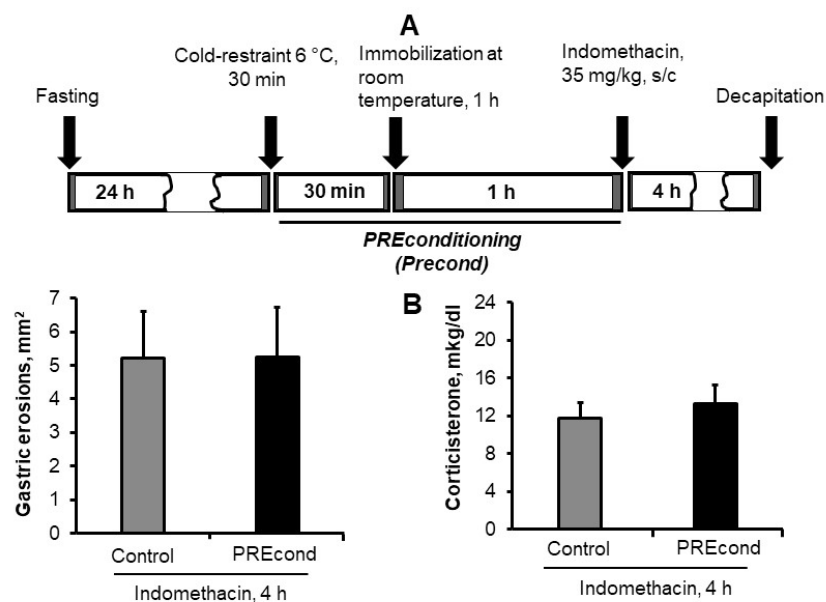


Fig. 2. Effect of stress preconditioning (30-min immobilization at T 6 °C followed by 1-h immobilization at room temperature) on the development of gastric erosions and on plasma corticosterone levels 4 h after indomethacin administration (35 mg/kg, subcutaneously). (A)—experimental design, (B)—results. Number of cases n = 12

а не три часа, как в работе Филаретовой с соавторами (Filaretova et al. 1999), но, возможно, понижение температуры до 6 °С приводило не к гастропротекции, а к проявлению патогенетических механизмов, чем объясняется отсутствие защитного эффекта стрессорного прекондиционирования. В любом случае полученные данные показывают зависимость эффектов стрессорного прекондиционирования на образование эрозий в желудке, индуцированных индометацином, от условий экспериментальной модели, в данном случае, от температурного режима. О важности конкретных особенностей экспериментальной модели стрессорного прекондиционирования свидетельствуют результаты еще одного исследования (Tanaka et al. 2007), в котором продемонстрирована зависимость эффектов стрессорного прекондиционирования на образование эрозий в желудке, индуцированных сильным стрессорным воздействием, от продолжительности действия прекондиционирования, а также временного интервала между первоначальным умеренным прекондиционирующим стрессором и последующим ulcerогенным стрессором. Согласно полученным авторами данным, изменение условий эксперимента может приводить к исчезновению гастропротективного эффекта стрессорного прекондиционирования (Tanaka et al. 2007). Можно предположить, что исследования эффектов именно стрессорного прекондиционирования не являются распространенными по причине их зависимости от особенностей экспериментальных моделей и негативного отношения к стрессу.

Индометацин-индуцированные эрозии желудка со временем (через 2–3 суток) заживают (Filaretova et al. 2011). В нашей лаборатории было показано ранее, что скорость заживления таких эрозий зависит от уровня кортикостерона в крови крыс. При дефиците кортикостерона у адреналэктомированных крыс процесс заживления останавливается, а заместительная терапия кортикостероном у адреналэктомированных крыс его стимулирует (Filaretova et al. 2001). Достаточный уровень кортикостерона особенно важен в «индометациновой» модели, при которой наблюдается дефицит простагландинов (важных гастропротективных факторов) (Morozova 2021), поскольку, как было показано ранее, глюкокортикоидные гормоны играют важную компенсаторную гастропротективную роль в условиях дефицита простагландинов (Filaretova et al. 2007). Предполагается, что стрессорное посткондиционирующее воздействие может повлиять на процесс заживления эрозий

в желудке, по крайней мере, частично за счет повышенного уровня кортикостерона в крови. Но прежде, чем исследовать роль глюкокортикоидных гормонов, необходимо было оценить сам эффект стрессорного посткондиционирования на заживление индометацин-индуцированных эрозий. В настоящей работе мы оценивали этот эффект. Полученные результаты представлены на рисунке 3. Как видно из рисунка 3, у контрольных крыс через 24 ч после образования эрозий не наблюдали заживления поврежденной слизистой оболочки желудка: средняя площадь эрозий на этом сроке достоверно не отличалась от таковой, наблюдавшейся через четыре часа после введения индометацина. Иная картина имела место в случае группы крыс со стрессорным посткондиционированием. Стрессорное посткондиционирование приводило к достоверному снижению средней площади эрозий, индуцированных индометацином, через 24 ч после образования эрозий, что свидетельствует о заживлении эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка (рис. 3Б).

У контрольной группы через 24 ч после образования эрозий уровень кортикостерона был достоверно ниже, чем таковой через четыре часа после введения индометацина, и не отличался от базального уровня. Эти данные хорошо согласуются с ранее полученными в лаборатории результатами (Filaretova et al. 2001). В группе со стрессорным посткондиционированием уровень кортикостерона через 24 ч после образования эрозий, индуцированных индометацином, не отличался от того, который наблюдали у контроля через четыре часа после введения индометацина (рис. 3Б), что, скорее всего, можно расценить как «след» предварительного стрессорного воздействия.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что 30-мин иммобилизация при температуре 6 °С с последующей 1-ч иммобилизацией крыс при комнатной температуре в режиме стрессорного прекондиционирования не оказывает значимого влияния на образование в слизистой оболочке желудка геморрагических эрозий, индуцированных индометацином. При этом в режиме посткондиционирования 30-мин иммобилизация крыс при температуре 6 °С с последующей 1-ч иммобилизацией крыс при комнатной температуре ускоряет заживление эрозий, индуцированных индометацином. Тот факт, что одно и то же стрессорное воздействие может влиять или не влиять на состояние слизистой оболочки желудка в зависимости от того, в каком режиме

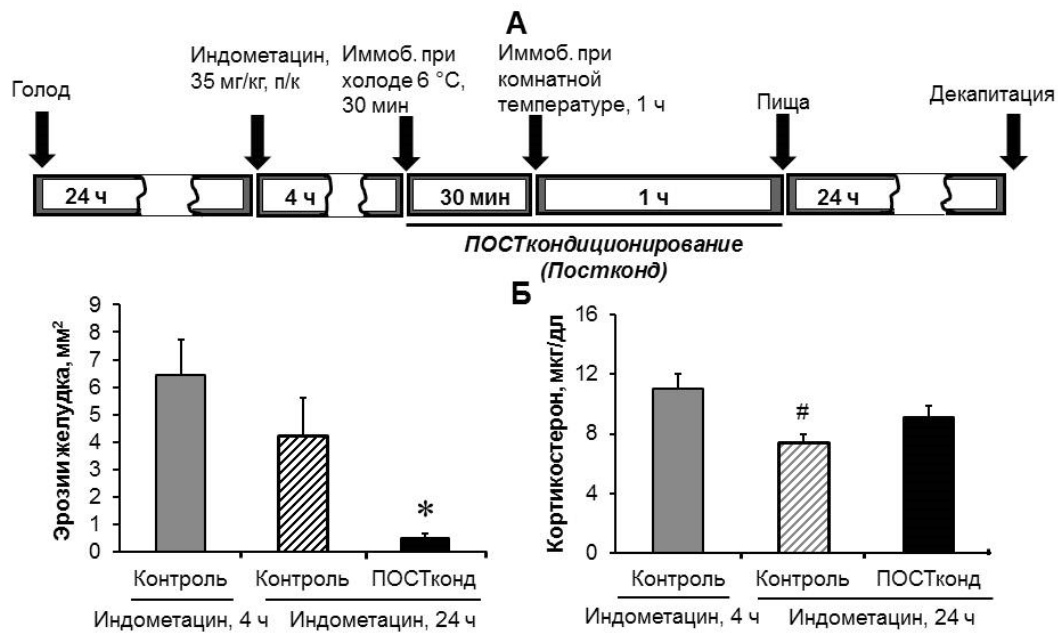


Рис. 3. Влияние стрессорного посткондиционирования (30-мин иммобилизация при температуре 6 °С с последующей 1-ч иммобилизацией при комнатной температуре) на заживление эрозий в слизистой оболочке желудка и уровень кортикостерона в крови у крыс через 24 ч после образования эрозий (образование эрозий — через четыре часа после введения индометацина). (А) — схема эксперимента, (Б) — результаты. * — статистически значимые различия от контрольных групп (индометацин четыре часа и индометацин 24 ч) ($p < 0,05$); # — статистически значимые различия от контроля (индометацин четыре часа) ($p < 0,05$). Количество случаев $n = 12-18$

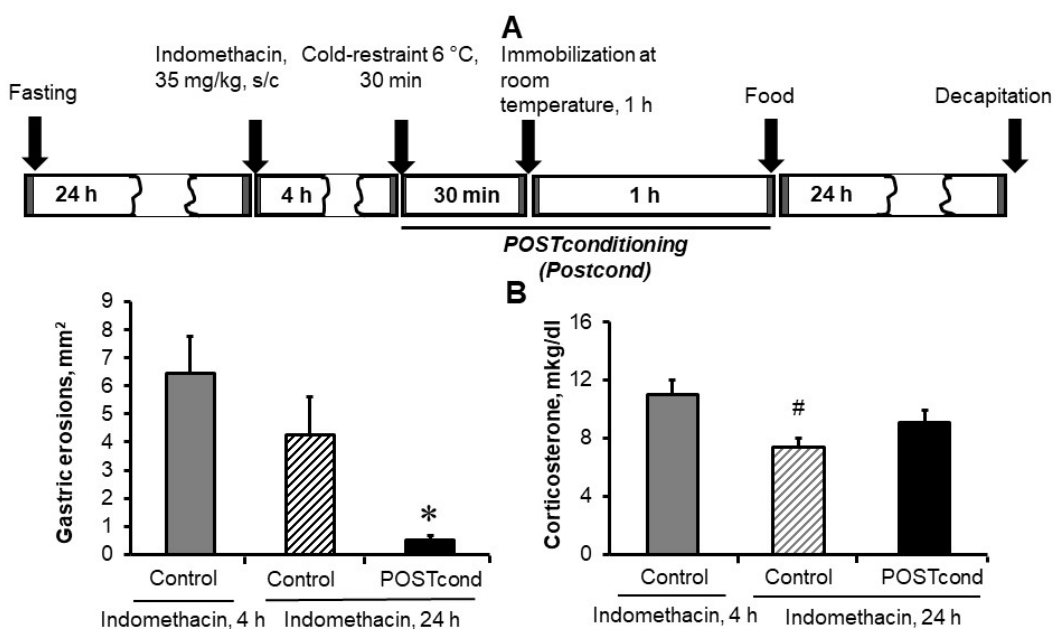


Fig. 3. The effect of stress postconditioning (30-min immobilization at T 6 °C followed by 1-h immobilization at room temperature) on the healing of gastric erosions and on plasma corticosterone levels 24 hours after the development of erosions (erosions developed 4 hours after indomethacin administration). (A)—experimental design, (B)—results. *—statistically significant differences from all groups ($p < 0.05$); #—statistically significant differences from control (indomethacin 4 hours and 24 hours) ($p < 0.05$). Number of cases $n = 12-18$

оно предъявляется (пре- или посткондиционирование), представляется весьма интересным. Можно предположить, почему эффективным оказалось стрессорное воздействие в режиме посткондиционирования. Одно из возможных объяснений — стрессорное посткондиционирование предъявляли уже на фоне дефицита продукции простагландинов, индуцированного действием индометацина, и в этих условиях роль глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся в ответ на стрессорное посткондиционирование, становится чрезвычайно важной. Проверка этого предположения — задача для дальнейших исследований.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Все процедуры, выполненные в исследовании, соответствовали этическим стандартам, утверж-

денным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям этической комиссии Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Ethics Approval

All procedures performed in the study complied with the ethical standards approved by the Russian legislation, the principles of the Basel Declaration and the recommendations of the Ethical Commission of the Pavlov Institute of Physiology RAS.

Благодарности

Автор выражает благодарность Людмиле Павловне Филаретовой за помощь в подготовке рукописи.

Acknowledgements

The author would like to extend her gratitude to Lyudmila P. Filaretova for her assistance in preparing the manuscript.

References

- Bagaeva, T. R., Bobryshev, P. Yu., Komkova, O. P., Filaretova, L. P. (2012) Rol' glyukokortikoidnykh gormonov i kapsaitsin-chuvstvitel'nykh nejronov v gastroprotektivnom effekte ishemicheskogo pre konditsionirovaniya [Role of glucocorticoids and capsaicin-sensitive neurons in gastroprotective effect of ischemic preconditioning]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 98, no. 10, pp. 1242–1249. (In Russian)
- Barsukevich, V., Basalay, M., Sanchez, J. et al. (2015) Distinct cardioprotective mechanisms of immediate, early and delayed ischaemic postconditioning. *Basic Research in Cardiology*, vol. 110, no. 1, article 452. <https://doi.org/10.1007/s00395-014-0452-7> (In English)
- Bobryshev, P., Bagaeva, T., Filaretova, L. (2009) Ischemic preconditioning attenuates gastric ischemia-reperfusion injury through involvement of glucocorticoids. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 60, suppl. 7, pp. 155–160. PMID: 20388959 (In English)
- Bobryshev, P. Yu., Bagaeva, T. R., Filaretova, L. P. (2010) Vklad glyukokortikoidnykh gormonov v gastroprotektivnyj effekt ishemicheskogo pre konditsionirovaniya u krysa v norme i pri defitsite prostaglandinov [Contribution of glucocorticoid hormones to gastroprotective effect of ischemic preconditioning in rats with normal and deficient prostaglandin production]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 96, no. 6, pp. 609–620. (In Russian)
- Brzozowski, T., Konturek, P. C., Konturek, S. J. et al. (2000) Expression of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in adaptive cytoprotection induced by mild stress. *Journal of Physiology—Paris*, vol. 94, no. 2, pp. 83–91. [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(00\)00145-5](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(00)00145-5) (In English)
- Brzozowski, T., Konturek, P. C., Konturek, S. J. et al. (2004) Ischemic preconditioning of remote organs attenuates gastric ischemia-reperfusion injury through involvement of prostaglandins and sensory nerves. *European Journal of Pharmacology*, vol. 499, no. 1-2, pp. 201–213. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.072> (In English)
- Cheng, X., Li, H., Yan, Z. et al. (2022) Ischemic limb preconditioning-induced anti-arrhythmic effect in reperfusion-induced myocardial injury: Is it mediated by the RISK or SAFE pathway? *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, vol. 474, no. 9, pp. 979–991. <https://doi.org/10.1007/s00424-022-02716-5> (In English)
- Filaretova, L. (2017) Gastroprotective effect of stress preconditioning: Involvement of glucocorticoids. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 23, no. 27, pp. 3923–3927. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170215145125> (In English)
- Filaretova, L. P., Bagaeva, T. R., Amagase, K., Takeuchi, K. (2008) Contribution of glucocorticoids to protective influence of preconditioning mild stress against stress-induced gastric erosions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1148, no. 1, pp. 209–212. <https://doi.org/10.1196/annals.1410.005> (In English)

- Filaretova, L. P., Bagaeva, T. R., Morozova, O. Yu., Zelena, D. (2011) The healing of NSAID-induced gastric lesion may be followed by small intestinal and cardiovascular side effects. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 62, no. 6, pp. 619–625. PMID: [22314564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22314564/) (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. 146–53. <https://doi.org/10.1007/s10787-007-1589-x> (In English)
- Filaretova, L., Komkova, O., Sudalina, M., Yarushkina, N. (2021) Non-invasive remote ischemic preconditioning may protect the gastric mucosa against ischemia-reperfusion-induced injury through involvement of glucocorticoids. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 12, article 682643. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.682643> (In English)
- Filaretova, L., Maltcev, N., Bogdanov, A., Levkovich, Yu. (1999) Role of gastric microcirculation in the gastroprotection by glucocorticoids released during water-restraint stress in rats. *Chinese Journal of Physiology*, vol. 42, no. 3, pp. 145–152. PMID: [10707888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10707888/) (In English)
- Filaretova, L., Podvigina, T., Bagaeva, T., Makara, G. (2001) Gastroprotective action of glucocorticoids during the formation and the healing of indomethacin-induced gastric erosions in rats. *Journal of Physiology—Paris*, vol. 95, no. 1-6, pp. 201–208. [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00026-2](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00026-2) (In English)
- Garcia-Dorado, D., Vinten-Johansen, J., Michael Piper, H. (2006) Bringing preconditioning and postconditioning into focus. *Cardiovascular Research*, vol. 70, no. 2, pp. 167–169. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.03.009> (In English)
- Heusch, G. (2015) Treatment of myocardial ischemia/reperfusion injury by ischemic and pharmacological postconditioning. *Comprehensive Physiology*, vol. 5, no. 3, pp. 1123–1145. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140075> (In English)
- Khaliulin, I., Ascione, R., Maslov, L. N. et al. (2021) Preconditioning or postconditioning with 8-Br-cAMP-AM protects the heart against regional ischemia and reperfusion: A role for mitochondrial permeability transition. *Cells*, vol. 10, no. 5, article 1223. <https://doi.org/10.3390/cells10051223> (In English)
- Laine, L., Takeuchi, K., Tarnawski, A. (2008) Gastric mucosal defense and cytoprotection: Bench to bedside. *Gastroenterology*, vol. 135, no. 1, pp. 41–60. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.030> (In English)
- Morozova, O. Yu. (2021) Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: povrezhdayushchee dejstvie na slizistuyu obolochku zheludka i sposoby zashchity ot ikh ul'tserogennogo vliyaniya [Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Deleterious effect on the gastric mucosa and protection against ulcerogenic effects]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 2, no. 4, pp. 390–398. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-4-390-398> (In Russian)
- Song, X., Zhang, N., Xu, H. et al. (2012) Combined preconditioning and postconditioning provides synergistic protection against liver ischemic reperfusion injury. *International Journal of Biological Sciences*, vol. 8, no. 5, pp. 707–718. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4231> (In English)
- Staat, P., Rioufol, G., Piot, C. et al. (2005) Postconditioning the human heart. *Circulation*, vol. 112, no. 14, pp. 2143–2148. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558122> (In English)
- Taha, M. O., Miranda-Ferreira, R., Chang, A. C. et al. (2012) Effect of ischemic preconditioning on injuries caused by ischemia and reperfusion in rat intestine. *Transplantation Proceedings*, vol. 44, no. 8, pp. 2304–2308. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.07.056> (In English)
- Tanaka, A., Hatazawa, R., Takahira, Y. et al. (2007) Preconditioning stress prevents cold restraint stress-induced gastric lesions in rats: Roles of COX-1, COX-2, and PLA2. *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 52, no. 2, pp. 478–487. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9394-8> (In English)
- Tappia, P. S., Shah, A. K., Ramjiawan, B., Dhalla, N. S. (2022) Modification of ischemia/reperfusion-induced alterations in subcellular organelles by ischemic preconditioning. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 7, article 3425. <https://doi.org/10.3390/ijms23073425> (In English)
- Thompson, J. W., Dave, K. R., Young, J. I., Perez-Pinzon, M. A. (2013) Ischemic preconditioning alters the epigenetic profile of the brain from ischemic intolerance to ischemic tolerance. *Neurotherapeutics*, vol. 10, no. 4, pp. 789–797. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0202-9> (In English)
- Uramoto, H., Ohno, T., Ishihara, T. (1990) Gastric mucosal protection induced by restraint and water-immersion stress in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, vol. 54, no. 3, pp. 287–298. <https://doi.org/10.1254/jpp.54.287> (In English)
- Wallace, J. L., Track, N. S., Cohen, M. M. (1983) Chronic mild restraint protects the rat gastric mucosa from injury by ethanol or cold restraint. *Gastroenterology*, vol. 85, no. 2, pp. 370–375. PMID: [6862160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6862160/) (In English)
- Wang, T., Zhou, Y.-T., Chen, X.-N. et al. (2014) Remote ischemic postconditioning protects against gastric mucosal lesions in rats. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 28, pp. 9519–9527. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9519> (In English)
- Yarushkina, N. I., Filaretova, L. P. (2019) Effects of stress preconditioning on vulnerability of gastric and small intestinal mucosa to ulcerogenic action of indomethacin in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 70, no. 6, pp. 873–884. <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.06> (In English)