RMJ_17_BOP_Layout 1 06.10.16 17:53 Page 1125

Значение слизисто-бикарбонатного барьера желудка при кислотозависимых заболеваниях

Д.м.н. И.Б. Хлынов, к.м.н. М.В. Чикунова

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: *по данным литературы оценить значение физико-химических свойств слизисто-бикарбонатного барьера желудка при кислотозависимых заболеваниях и влияние на данный барьер оригинального рабепразола (Париета).*

Основные положения. *Патогенез кислотозависимых заболеваний сводится к нарушению равновесия между факторами агрессии и факторами защиты. Ведущий фактор защиты – слизисто-бикарбонатный барьер, эффективность которого определяется тремя ключевыми параметрами: структурой геля (основным элементом которого являются мультимерные муцины), толщиной слизистой пленки и pH геля. Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования доказали достоверное увеличение секреции и концентрации муцина в желудке на фоне лечения пациентов оригинальным рабепразолом.*

Заключение. *Терапевтическое воздействие на факторы защиты при кислотозависимых заболеваниях остается актуальной задачей клинической медицины. Выявленный плейотропный эффект оригинального рабепразола (Париета), заключающийся, в частности, в увеличении продукции и концентрации муцина в желудке, дает основание к его приоритетному применению при лечении пациентов с рассматриваемой патологией.*

Ключевые слова: *язвенная болезнь, НПВП-гастропатия, слизисто-бикарбонатный барьер, муцин, рабепразол.*

Для цитирования: *Хлынов И.Б., Чикунова М.В. Значение слизисто-бикарбонатного барьера желудка при кислотозависимых заболеваниях // РМЖ. 2016. № 17. С. 1125–1129.*

ABSTRACT

The role of gastric mucus-bicarbonate barrier in acid diseases

Hlynov I.B., Chikunova M.V.

Ural State Medical University, Ekaterinburg

Objective: *To evaluate the role of physico-chemical properties of the gastric mucus-bicarbonate barrier in acid-base disorders and the influence on the barrier of original rabeprazole (Pariet).*

Main thesis. *Patogenesis of acid-base disorders is the result of imbalance between aggression and protection factors. Leading protection factor is mucus-bicarbonate barrier. Its efficacy is determined by three key parameters: gel structure (main element is multimeric mucins), mucous film thickness and gel pH. Double blind placebo controlled trials proved significant increase of gastric mucin secretion and concentration in patients, treated with original rabeprazole.*

Conclusion. *Therapeutic impact on protection factors in acid-base disorders remains an urgent problem of clinical medicine. Pleiotropic effect of original rabeprazole (Pariet), which includes increased gastric mucin production and concentration, determines its priority use in patients with acid-base disorders.*

Key words: *peptic ulcer, NSAID-gastropathy, mucus-bicarbonate barrier, mucin, rabeprazole*

For citation: *Hlynov I.B., Chikunova M.V. The role of gastric mucus-bicarbonate barrier in acid diseases // RMJ. 2016. № 17. P. 1125–1129.*

Актуальность кислотозависимых заболеваний, таких как язвенная болезнь, гастропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), определена их распространенностью в популяции, а также влиянием на качество и прогноз жизни пациентов [1].

Современные представления о патогенезе всех кислотозависимых заболеваний сводятся к нарушению равновесия между факторами агрессии и факторами защиты, основные элементы которых впервые отображены в концепции патогенеза язвенной болезни, предложенной H. Shay и D.C.H. Sun [2].

Факторы агрессии при язвенной болезни, с точки зрения современных научных исследований, включают в себя изменение массы обкладочных клеток, нарушение нервной и гуморальной регуляции секреции соляной кислоты (в частности, гастрином), гиперпродукцию пепсиногена и контаминацию слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. Причем инфекционному агенту отдается приоритетное значение [3].

Ослабление факторов защиты при язвенной болезни возникает в результате нарушения физико-химических свойств желудочной слизи и регенераторной активности эпителиальных клеток, а также изменения кровоснабжения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, синтеза простагландинов и оксида азота [3].

Патогенез НПВП-гастропатии также полностью соответствует концепции нарушения равновесия факторов агрессии и факторов защиты. К факторам агрессии очевидно относятся сами НПВП, которые за счет стимуляции секреции соляной кислоты и пепсиногена, усиления апоптоза эпителиальных клеток, повышения образования свободных радикалов, фактора некроза опухоли обладают ульцерогенным действием. Вместе с тем угнетение НПВП активности фермента циклооксигеназы вызывает нарушение синтеза простагландинов, снижение кровотока в сли-

RMJ_17_BOP_Layout 1 06.10.16 17:53 Page 1126

зистой оболочке желудка, уменьшение выработки слизи и бикарбонатов [4].

В последние годы обсуждение в научной литературе значения факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях, к сожалению, уменьшается. Связано это с тем, что медицина, основанная на доказательствах, в настоящее время в вопросах профилактики и лечения язвенной болезни и НПВП-гастропатии подтверждает высокое значение только эрадикации *H. pylori* и применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [1]. Следует ли из этого, что дискуссия о значении факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях не заслуживает внимания в клинической практике, – вопрос, на который настоящая статья делает попытку ответить.

Основные элементы факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях традиционно делят на несколько уровней. Первый уровень – слизисто-бикарбонатный барьер, или предэпителиальный уровень. Второй уровень – покровный эпителий, формирующий барьер на пути химических, физических и, самое главное, пептических и биологических факторов. Третий уровень – комплекс клеток и матрикса собственной пластинки, обеспечивающий питание и контроль кинетики покровного эпителия, реализацию реакций иммунной защиты [5].

Слизисто-бикарбонатный барьер желудка (СББЖ) – это физико-химический барьер, который представляет собой нерастворимый высокоэластичный гель на поверхности покровного эпителия, поддерживающий pH нейтральной среды. Эффективность барьерной функции слизистого геля определяется тремя ключевыми параметрами: 1) структурой геля, от которой зависит стабильность и проницаемость слоя слизи; 2) толщиной слизистой пленки; 3) pH геля.

В структуре геля СББЖ выделяют верхнюю (лабильную) фазу геля и нижнюю (постоянную) фазу геля, которая не удаляется в процессе моторики и уравновешена к действию пептических факторов в норме. Отдельно выделяют в структуре геля фосфолипидный слой [6, 7]. Верхняя фаза слизи состоит в основном из секрета слюнных желез и, в меньшей степени, секрета кардиальных желез. Нижняя фаза слизи представляет собой секрет покровноямочного эпителия.

В состав геля входят: соли и другие диализуемые компоненты – 1 %, свободные белки, нуклеиновые кислоты и липиды – 0,5–2%, муцины – 3%. Гидратация геля составляет 95% [8]. Несмотря на относительно малую долю в составе геля, ключевыми химическими элементами, определяющими его физико-химические свойства, являются муцины. Современные гистохимические методики позволили выделить несколько типов муцинов в слизистой оболочке желудка: MUC1 (мембраносвязанный муцин), MUC5AC и MUC6 (секретируемые муцины). MUC5AC экспрессируется преимущественно в поверхностном эпителии, а MUC6 – в желудочных железах [9].

Муцины – гликопротеины, имеющие специфический аминокислотный состав с высоким содержанием серина, треонина и пролина и большим содержанием углеводов с характерным набором моносахаридных остатков. Концентрация муцинов в слизи желудка человека в зависимости от методики определения составляет около 50 мг/мл. В структуре молекулы муцина белок располагается в центре, а ближе к периферии находится высокогликозилированная зона, составляющая до 80% общей массы молекулы муцина. Центральные домены обеспечивают формирование крупных муциновых мультимеров за счет дисульфидных мостиков, а образование олигосахаридных цепей регулируется системой гликозилтрансфераз [8]. Вместе с тем точный молекулярный механизм сшивки молекул в геле до конца не изучен. В частности, установлено, что гелеобразование при низких значениях pH включает сложные электростатические и гидрофобные взаимодействия с образованием нековалентных сшивок конкретных регионов доменов муцинов [6].

Помимо традиционно изучаемой гелеобразующей функции муцинов современные исследования показывают их огромную роль в резистентности к инфекционным агентам. Известно, что MUC5AC, препятствуя адгезии *H. pylori*, защищает поверхностный эпителий желудка, а MUC6 характеризуется антибактериальной активностью [10].

Важным компонентом, определяющим свойства муцинов в желудке, является семейство белков слизи – трефоиловые пептиды. Трефоиловые пептиды секретируются мукоцитами и выполняют разнообразные функции. Данный спектр протеинов контролирует процесс синтеза и секреции муцинов, степень их гликозилирования и диффузию протонов водорода [11].

Изучение второго ключевого параметра барьерной функции слизистого геля определило, что в условиях покоя толщина слизистой пленки имеет постоянное значение около 180 мкм [8]. Удаление поверхностной жидкой фазы слизи ведет к увеличению ее продукции. Изменение толщины слизи в различных отделах желудка связано в основном с лабильной фазой геля, тогда как стабильная фаза геля остается неизменной.

Образование слизи представляет собой сложный процесс, полный цикл которого занимает до 2 часов. Регуляция продукции слизи обеспечивается нейрогуморальными и паракринными факторами, ведущее значение среди которых имеют ацетилхолин, простагландины и оксид азота (NO). Так, снижение образования оксида азота приводит к падению скорости продукции слизи, как и блокада метаболизма простагландинов уменьшает скорость накопления слизи [12].

Важнейшей химической характеристикой СББЖ является pH, равный 6,7–7,0, за счет присутствия HCO_3^- в составе слизистого геля. Кроме того, pH геля определяет его реологию: чем ниже pH, тем ниже вязкость. Идентифицирован апикальный транспортер HCO_3^- в эпителиальных клетках желудка – SLC26A9. Исследования показали, что SLC29A9 является посредником при Cl/HCO_3^--обмене, однако функционирование SLC29A9 возможно и по Cl-независимой HCO_3-секреции. В отличие от других транспортных белков, известных на сегодняшний день, активность SLC29A9 тормозится аммонием, что крайне важно для понимания влияния *H. pylori* на СББЖ [13].

Структура геля, толщина слизистой пленки и pH геля в итоге определяют его уникальную устойчивость к физико-химическим воздействиям. Так, экспозиция желудочного слизистого геля в растворах с pH от 1 до 8, с различными осмотическими характеристиками или с желчью не сопровождается дисперсией геля и изменением его реологических свойств. Растворение слизистого геля возможно в результате протеолиза, ведущего к нарушению мультимерной структуры муцинов. В



ПАРИЕТ® — ПРЕПАРАТ С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ НАДЕЖНОГО КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Непревзойденные кислотосупрессивные свойства Париета[1] наряду с гастропротективным эффектом, таким как восстановление защитной функции желудка и пищевода посредством увеличения секреции муцина и объема слизи, дают препарату Париет® неоспоримые клинические преимущества перед другими ИПП в лечении кислотозависимых заболеваний. При исследовании на животных действия омепразола, лансопразола и Париета протективный эффект был подтвержден только у Париета[2].



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПАРИЕТ® 20 мг.
Торговое название: Париет®. Международное непатентованное название: рабепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство, понижающее секрецию желез желудка, протонного насоса ингибитор. Показания к применению: язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва анастомоза; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера — Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации Helicobacter pylori у пациентов с язвенной болезнью. Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет.
Способ применения и дозы: таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анастомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Обычно излечение наступает после 6 недель терапии, однако в некоторых случаях длительность лечения может быть увеличена еще на 6 недель. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения составляет от 2 до 4 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или рефлюкс-эзофагите рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения составляет от 4 до 8 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 8 недель. При поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения зависит от состояния пациента. При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента. После купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует принимать препарат внутрь один раз в день по требованию. Для лечения синдрома Золлингера — Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для эрадикации Helicobacter pylori рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Длительность лечения составляет 7 дней. Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется. Дети: рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. Побочные действия: исходя из опыта клинических испытаний, можно сделать вывод, что Париет® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом слабо выраженные или умеренные и носят преходящий характер. При приеме препарата Париет® в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, повышение уровня печеночных ферментов, гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, буллезные высыпания, крапивница, острые системные аллергические реакции, миалгия, артралгия, гипомагниемия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона. Регистрационный номер — П N011880/01.

[1] Kirchheiner J. et al. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65: 19–31. [2] Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / под редакцией акад. РАН В. Т. Ивашкина. М., 2016. С. 76–80.

PHRU/PAR/0216/0013

Реклама

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES of Johnson & Johnson

RMJ_17_BOP_Layout 1 06.10.16 17:53 Page 1128

норме поддерживается баланс между уровнем продукции всех компонентов слизи и ее расщеплением протеазами.

В настоящее время накоплено достаточно научных данных о негативном влиянии *H. pylori*, НПВП и желчных кислот на СББЖ [14]. Основной мишенью для желчных кислот среди прочих мишеней в СББЖ является слой фосфолипидов, концентрация которых резко снижается при воздействии на них жирных кислот. НПВП за счет блокады простагландинового механизма регуляции работы СББЖ приводят к снижению продукции слизи, бикарбонатов, уменьшению толщины слизистого слоя геля. Интегральным результатом взаимодействия *H. pylori* со СББЖ является изменение доли мультимерных муцинов и pH слизистого геля, что в конечном итоге приводит к потере стабильности его физико-химических свойств.

В частности, результаты метаанализа 11 исследований, проведенного Yaron Niv, продемонстрировали взаимосвязь между *H. pylori* и экспрессией секретируемых муцинов MUC5AC и MUC6. Выявлено, что экспрессия муцина MUC6 была выше у *H. pylori*-позитивных пациентов в сравнении с *H. pylori*-негативными (ОШ 9,2; 95% ДИ: 1,5–54,5; p=0,014). В то же время экспрессия MUC5AC у *H. pylori*-позитивных пациентов была достоверно ниже (ОШ 0,44; 95% ДИ: 0,21–0,95; p=0,036). Сделано заключение об ингибирующей роли *H. pylori* в отношении экспрессии MUC5AC в эпителии желудка, что облегчает его колонизацию. В то же время увеличение экспрессии MUC6 может способствовать подавлению колонизации *H. pylori* за счет антибактериальных свойств данного муцина. Таким образом, влияние на экспрессию данных муцинов может повышать эффективность эрадикационной терапии [10].

Наряду с коррекцией факторов агрессии длительное время в реальной клинической практике концепция усиления факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях реализовывалась препаратами с гастропротективным эффектом. К данной группе препаратов из зарегистрированных в настоящее время в России можно отнести сукральфат, висмута трикалия дицитрат, мизопростол и ребамипид. Из всех этих препаратов на основании концепции доказательной медицины только мизопростол был включен в ряд национальных и международных рекомендаций в отношении НПВП-гастропатии [1]. Однако прямые сравнительные исследования мизопростола и ИПП показали достоверное преимущество последних в эффективности и безопасности [15].

Новая ступень в понимании и совершенствовании терапевтических технологий контроля кислотозависимых заболеваний, очевидно, связана с открытием влияния ИПП на физико-химические характеристики СББЖ, которые именуются экспертами как плейотропные. Вместе с тем данный эффект обнаружен только у ИПП последнего поколения – оригинального рабепразола (Париета) [16].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании T. Skoczylas et al. продемонстрировано увеличение базальной секреции слизи желудка на 31% (с 2,28±0,36 до 3,31±0,38 мг/мл; p<0,01) и стимулированной пентагастрином на 65% (с 1,5±0,32 до 3,36±0,39 мг/мл; p<0,0001) после 7-дневного приема здоровыми добровольцами оригинального рабепразола в дозе 20 мг/сут Париет® также влиял на концентрацию желудочного муцина, которая увеличилась на базальном уровне на 41% (с 0,58±0,09 до 0,82±0,09 мг/мл; p<0,01) и в 2,6 раза (с 0,36±0,06 до 0,96±0,08 мг/мл) после стимуляции пентагастрином (p<0,0001) [17].

T. Jaworski et al. в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании на здоровых добровольцах показали, что НПВП (в исследовании использовался напроксен 500 мг/сут) совместно с плацебо в течение 7 дней снижает базальную секрецию муцина железами желудка на 39% (с 86,9 (53,5÷135) мг/ч до 53,1 (27,1÷81,9) мг/ч; p<0,01), а стимулированную пентагастрином – на 49% (с 88,1 (49,3÷131) до 45,0 (31,0÷61,7) мг/ч; p<0,003). Концентрация желудочного муцина на фоне напроксена/плацебо снижалась с 0,54 (0,40÷0,77) мг/мл до 0,42 (0,22÷0,47) мг/мл; p<0,05. Вместе с тем курс напроксена 500 мг/сут совместно с оригинальным рабепразолом (Париетом) 20 мг/сут увеличивал секрецию муцина: базальную – на 40% (75,8±8,97 мг/ч; p=0,05), а стимулированную пентагастрином – на 67% (75,3 (55,0÷113) мг/ч; p=0,003) по сравнению с таковой при использовании напроксена с плацебо. Концентрация желудочного муцина на фоне терапии рабепразолом также была достоверно выше (на 62%) по сравнению с группой плацебо и составила 1,09 (0,81÷1,44) мг/мл, p<0,001 [18].

Уникальность плейотропных эффектов Париета можно характеризовать как универсальную за счет влияния на слизисто-бикарбонатный барьер не только желудка, но и пищевода [19]. Irene Sarosiek et al. изучили секрецию муцина у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью до и после 8-недельной терапии оригинальным рабепразолом в дозе 20 мг/сут. Исследование проводили в 4 этапа, которые имитировали гастроэзофагеальный рефлюкс: на I этапе изучали базовую секрецию и вводили раствор NaCl, на II и III этапах последовательно осуществляли инфузию HCl/пепсина, на IV этапе вновь вводили NaCl. Клиническая и эндоскопическая оценка курса терапии выявила у 93% пациентов полную ремиссию. Отмечен важный результат исследования: повышение концентрации муцина в эзофагеальном секрете на фоне приема оригинального рабепразола наблюдалось на всех этапах исследования от 118% (p=0,013) на I этапе до 455% на IV этапе (p<0,001) [20].

Поиск непосредственного механизма влияния рабепразола на СББЖ и пищевода составляет актуальную задачу современных исследований. В настоящее время предполагается, что плейотропный эффект оригинального рабепразола (Париета) связан с его уникальным воздействием на NO-синтазу – продуцент оксида азота, а как известно, NO – один из основных регуляторов слизисто-бикарбонатного барьера [21].

В заключение анализа представленной информации важно отметить, что концепция патогенеза рассматриваемых в настоящей статье кислотозависимых заболеваний как нарушения равновесия факторов агрессии и факторов защиты актуальна и удовлетворяет основные запросы в терапии указанной патологии. Возможность терапевтического влияния на факторы защиты обоснована не только теоретическими, но и экспериментальными данными. Вместе с тем в настоящее время как при язвенной болезни, так и при НПВП-гастропатии ак-

RMJ_17_BOP_Layout 1 06.10.16 17:53 Page 1129

цент в профилактике и лечении, безусловно, сосредоточен на коррекции факторов агрессии: эрадикации *H. pylori* и назначении ИПП.

Особенно важно отметить, что указанные положения (эрадикация *H. pylori* и/или применение ИПП) являются не просто рекомендательными для практических врачей, а обязательными для исполнения, с учетом современной законодательной базы. Так, в «Стандарте медицинской помощи больным язвой желудка и двенадцатиперстной кишки», утвержденном приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. № 241, и в «Стандарте медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией», утвержденном приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. № 248, речь идет об обязательном проведении эрадикации *H. pylori* при ее выявлении и назначении антисекреторных препаратов из группы ИПП: омепразола или рабепразола (Париета).

Препараты с гастропротективным эффектом не вошли в указанные федеральные стандарты, что обосновано их недостаточной доказательной базой. В то же время практический врач, считающий целесообразным назначение терапии, направленной на усиление факторов защиты, по результатам представленного анализа, может среди других аспектов выбора руководствоваться и выявленными у оригинального рабепразола (Париета) плейотропными эффектами.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 754 с. [Ivashkin V.T., Lapina T.L.Gastroenterology. M.: GEOTAR-Media, 2008.754 p. (in Russian)].
2. Shay H., Sun D.C.H. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer // In: H.L. Bockus. Gastroenterology. Philadelphia-London, 1968. Vol. 1. P. 420–465.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Лапина Т.Л., Калинин А.В., Ткачев А.В., Бурков С.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М., 2013. 39 с. [IvashkinV.T., SheptulinA.A., TrukhmanovA.S., BaranskayaYe.K., LapinaT.L., KalininA.V., TkachyovA.V., BurkovS.G. Clinical recommendations on diagnostics and treatment of peptic ulcer. Russian gastroenterological association. M., 2013. 39 p. (in Russian)].
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2014. № 6. С. 89–94 [IvashkinV.T., SheptulinA.A., MayevI.V., BaranskayaYe.K., TrukhmanovA.S., LapinaT.L. Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnostics and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum // Russian Journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology. 2014. Vol. 6. P. 89–94 (in Russian)].
5. Патофизиология: учебник в 2-х тт. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. 640 с. [Pathophysiology: the textbook in 2 t. / under the editorship of V.V. Novitsky, E.D. Goldberg, O.I. Urazova. 4 prod., reslave and additional. GEOTAR-Media, 2009. Vol. 2. 640 p. (in Russian)].
6. Allen A., Flemstrom G. Gastro-duodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2005. Vol. 288. P. 1–19.
7. Phillipson M., Atuma C., Henriksnas J., Holm L. The importance of mucus layers and bicarbonate transport in preservation of gastric juxtamucosal pH // Am. J. Physiol.Gastrointest. LiverPhysiol. 2002. Vol. 282(2). P. 211–219.
8. Железная Л.А. Структура и функции гликопротеинов слизи (муцинов) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1998. № 8 (1). С. 30–37. [ZheleznayaL.A. Structure and functions of glycoproteins of slime (mutsin) // Russian Journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology. 1998. Vol. 8 (1). P. 30–37 (in Russian)].
9. Ho S.B., Takamura K., Anway R. et al. The adherent gastric mucous layer is composed of alternating layers of MUC5AC and MUC6 mucin proteins // Dig Dis Sci. 2004. Vol. 49. P. 1598–1606.
10. Niv Y. Helicobacter pylori and gastric mucin expression: A systematic review and meta-analysis // World J Gastroenterol. 2015. Vol. 21(31). P. 9430–9436.
11. Taupin D., Podolsky D.K. Trefoil factors initiators of mucosal healing // Nat Rev Mol Cell Biol. 2003. Vol. 4. P. 721–732.
12. Brzozowski T., Konturek P.C., Zwirska Korczala K. Importance of the pineal gland, endogenous prostaglandins and sensory nerves in the gastroprotective actions of central and peripheral melatonin against stress-induced damage // J. Pineal Res. 2005. Vol. 4. P. 375–385.
13. Xu J., Henriksnas J., Barone S. et al. SLC26A9 is expressed in gastric surface epithelial cells, mediates Cl-/HCO3-exchange, and is inhibited by NH4+ (Report) // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2005. Vol. 289(2). P. 493–505.
14. Henriksnas J., Phillipson M., Storm M. et al. Impaired mucus-bicarbonate barrier in Helicobacter pylori-infected mice // Am. J. Physiol.Gastrointest. Liver Physiol. 2006. Vol. 291(3). P. 396–403.
15. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepański L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidalantiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group // N Engl J Med. 1998. Vol. 338(11). P. 727–734.
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ивашкин К.В., Корочанская Н.В., Лопина О.Д., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Румянцева Д.Е., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Шептулин А.А. Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний (резолюция Экспертного совета 12–13 марта 2016 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2016. № 26 (3). С. 115 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Ivashkin K.V., Korochanskaya N.V., Lopina O.D., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Rumyantseva D.Ye., Simanenkov V.I., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Sheptulin A.A. The role of protective factors disorders in development of acid-base diseases (Advisory council resolution, March 12–13, 2016) // Russian Journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology. 2016. Vol. 26 (3). P. 115 (in Russian)].
17. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Signicant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical signicance in acid-related disorders // Dig. Dis. Sci. 2003. Vol. 48. P. 322–328.
18. Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical signi-cance // Dig. Dis. Sci. 2005. Vol. 50. P. 357–365.
19. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2014. № 5. С. 37–42 [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Role of protective factors of esophageal mucosa in treatment of gastroesophageal reflux disease // Klinicheskie perspektivy gastroenterologiii gepatologii. 2014. Vol. 5. P. 37–42 (in Russian)].
20. Sarosiek I., Olyaee M., Majewski M. et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential // Dig Dis Sci. 2009. Vol. 54. P. 2137–2142.
21. Watanabe T., Higuchi K., Tominaga K. et al. Cytoprotective effect of rabeprazole against ethanol-induced gastric mucosal damage: possible involvement of nitric oxide // Drug. Exptl. Clin. Res. 2000. Vol. 26 (2). P. 41–45.