

<https://doi.org/10.34883/Pl.2026.29.2.005>



Силивончик Н.Н.<sup>1</sup>✉, Якубчик Т.Н.<sup>2</sup>, Буглова А.Е.<sup>1</sup>, Сухих Ж.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения  
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

## Цитопротекция желудочно-кишечного тракта

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Силивончик Н.Н., Якубчик Т.Н. – разработка концепции, сбор и систематизация данных, оформление рукописи, редактирование текста; Буглова А.Е. – сбор и систематизация данных, редактирование текста; Сухих Ж.Л. – сбор и систематизация данных, редактирование текста.

**Финансирование:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 17.03.2026

Принята: 13.04.2026

Контакты: silivonschik\_nn@mail.ru

### Резюме

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) постоянно контактирует с повреждающими (агрессивными) агентами – как эндогенными, так и экзогенными, результатом воздействия которых могут стать клинические симптомы (боль, изжога), эрозивно-язвенные повреждения, воспаление и осложнения. Цитопротекция определяется как комплекс мер и механизмов, направленных на защиту слизистой оболочки желудка и кишечника от воздействия повреждающих факторов. В статье изложены исторические сведения о формировании представлений о цитопротекции, о повреждающих факторах ЖКТ, механизмах защиты слизистых оболочек, сведения о лекарственных средствах с цитопротективными эффектами.

**Ключевые слова:** желудочная цитопротекция, простагландины, *Helicobacter pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия

Silivonchik N.<sup>1</sup>✉, Yakubchik T.<sup>2</sup>, Buhlova H.<sup>1</sup>, Sukhikh Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

## Cytoprotection of the Gastrointestinal Tract

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Silivonchik N., Yakubchik T. – concept development, data collection and systematization, manuscript design, text editing; Buhlova H. – data collection and systematization, text editing; Sukhikh Z. – data collection and systematization, text editing.

Submitted: 17.03.2026

Accepted: 13.04.2026

Contacts: silivonschik\_nn@mail.ru

### Abstract

---

The mucous membrane of the gastrointestinal tract is constantly in contact with damaging (aggressive) agents – both endogenous and exogenous, the impact of which can result in clinical symptoms (pain, heartburn), erosive and ulcerative injuries, inflammation and complications. Cytoprotection is defined as a set of measures and mechanisms aimed at protecting the mucous membrane of the stomach and intestines from the effects of damaging factors. The article presents historical information on the formation of ideas about cytoprotection, about the damaging factors of the gastrointestinal tract, the mechanisms of protection of mucous membranes, information about drugs with cytoprotective effects.

**Keywords:** gastric cytoprotection, prostaglandins, *Helicobacter pylori*, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID-gastropathy

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Термин Gastric Cytoprotection был введен Robert Andre в исторической статье, опубликованной в 1979 г. в журнале *Gastroenterology*, для определения протективного эффекта субтерапевтических (т. е. примерно в 10–100 раз ниже необходимых для ингибирования секреции желудочной кислоты) доз простагландинов (ПГ) в эксперименте при остром повреждении слизистой оболочки желудка (СОЖ), индуцированном химическими (этанол, кислоты, основания, гипертонические растворы) или физическими (высокие температуры – кипящая вода) агентами [1]. Исследования Robert Andre были сосредоточены на ПГ, изучение которых на длительное время стало одним из центральных направлений в области гастроэнтерологии.

Далее различные научные коллективы выполняли исследования по уточнению других механизмов защиты СОЖ, которыми были названы гормональная регуляция, капиллярное кровоснабжение, сульфгидрильная группа (SH) (в том числе содержащаяся в аминокислотах L-цистеине и метионине), оксид азота (NO) [2–6]. Ключевым элементом острой слизистой защиты признано сохранение целостности сосудов и адекватное кровоснабжение, благодаря чему осуществляется быстрая репарация желудочного эпителия. Профессором патологии и фармакологии Sandor Szabo было

сформулировано объяснение сложного, но упорядоченного и эволюционно обусловленного физиологического ответа СОЖ в патологических условиях, который был определен термином «гастропротекция» [6]. По аналогии с цитопротекцией желудка описана барьерная функция слизистой оболочки кишечника и механизмы сохранения ее целостности [7].

Отечественные исследования в данной области были выполнены профессором М.К. Кеврой, который доказал эффект снижения повреждения желудка нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при дополнительном введении пентоксифиллина за счет улучшения микроциркуляции и ингибирования фактора некроза опухоли-альфа [8].

С расширением арсенала фармакотерапии и появлением новых групп лекарственных средств (ЛС), развитием лучевой терапии, установлением значения инфекции *Helicobacter pylori* и успехами в понимании механизмов прогрессирования хронического гастрита и канцерогенеза интерес к проблеме цитопротекции возрастал. Свидетельством этому стали 7 международных научных симпозиумов, посвященных клеточному/тканевому повреждению, цито-/органопротекции, организованных на основе международной кооперации и междисциплинарных коммуникаций специалистов в фундаментальных и клинических отраслях знаний [9, 10].

В настоящее время термин «цитопротекция» используется для определения защиты СОЖ от повреждения механизмами, отличными от торможения или нейтрализации желудочной кислоты, но в клинической практике часто распространяется на защиту СОЖ с помощью антисекреторных ЛС и понимается как гастропротекция [11]. С получением данных о механизмах защиты кишечника термин «цитопротекция» является универсальным. Искусственный интеллект предлагает определение: «цитопротекция – комплекс мер и механизмов, направленных на защиту клеток организма от повреждающих воздействий различной природы (ишемия, токсины, воспаление, гипоксия); в гастроэнтерологии – защита СОЖ и кишечника от воздействия соляной кислоты, инфекции *H. pylori* или побочных эффектов лекарств (например, НПВП)».

## ■ ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ФАКТОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Слизистая оболочка ЖКТ постоянно контактирует с повреждающими (агрессивными) агентами – как эндогенными, так и экзогенными, результатом воздействия которых могут стать клинические симптомы (боль, изжога), эрозивно-язвенные повреждения, воспаление и осложнения (табл. 1).

Для верхнего отдела ЖКТ наиболее значимыми являются контакты с кислотой, а также с желчью; здесь же происходит соприкосновение слизистой оболочки с экзогенными повреждающими факторами. Избыточное попадание кислоты в пищевод и двенадцатиперстную кишку (ДПК) становится причиной симптомов повреждения эпителия. Для кишечника основные повреждающие факторы – ЛС, соли желчных кислот, микроорганизмы.

Из экзогенных повреждающих факторов ЖКТ – как желудка, так и кишечника – важную роль отводят НПВП. НПВП-ассоциированные поражения желудка хорошо известны, проблема поражений кишечника стала более очевидной в последние годы по мере усовершенствования методов визуализации тонкой кишки, прежде всего с расширением доступности капсульной энтероскопии. Так, если в 90-е годы

**Таблица 1**  
**Эндогенные и экзогенные повреждающие факторы желудочно-кишечного тракта [1–7, 12–17]**  
**Table 1**  
**Endogenous and exogenous damaging factors of the gastrointestinal tract [1–7, 12–17]**

Виды повреждающих факторов	Повреждающие факторы
Эндогенные	Кислота Пепсин Желчные кислоты Ишемия
Экзогенные	Лекарства: НПВП / ацетилсалициловая кислота, цитостатики, иммуносупрессанты, антибиотики, антикоагулянты, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, препараты железа H. pylori Возбудители кишечных инфекций и их токсины Лучевая терапия Алкоголь Токсины, содержащиеся в пище Щелочи Горячие продукты Гипертонические растворы

считалось, что частота желудочного поражения превышала частоту интестинального в 4,1 раза, то в 2006 г. – в 1,4 раза [15]. Поражения тонкой кишки обычно бессимптомны, но могут осложняться кровотечением, стенозированием. У пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту (АСК) и другие антитромбоцитарные средства с целью сердечно-сосудистой профилактики, количества гастродуоденальных и интестинальных кровотечений соотносятся 1:3 [16].

Относительно функциональных желудочно-кишечных расстройств, согласно Римскому IV консенсусу (2016), в качестве механизма их развития признана биопсихосоциальная модель, однако допускается и наличие повышенной проницаемости слизистой ЖКТ [18].

## ■ СИСТЕМА ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Автором концепции желудочно-кишечного эпителиального барьера, физиологии транспорта, проницаемости и защиты, ставшей итогом фундаментальной работы, которая объединила морфологию и физиологию ЖКТ и положения которой опубликованы в 1981 г., является D.W. Powell [19].

Наиболее изучена цитопротекция СОЖ. В настоящее время является общепринятым представление о защите СОЖ как единой системе, которая включает 3 уровня: предэпителиальный (слизисто-бикарбонатный слой), эпителиальный (покровный эпителий, гистологический барьер) и субэпителиальный (микроциркуляторное русло) (табл. 2) [20].

Кишечная цитопротекция также устроена по уровневому принципу. Предэпителиальный уровень включает слизь (гель, сформированный из гликопротеиновых полимеров и прилегающий к поверхности эпителия), секреторные иммуноглобулины, комменсальные микроорганизмы, лизоцим, лактоферрин [22]. Постэпителиальный барьер представлен густой сетью капилляров и током крови. Внутренний барьер обеспечивается апикальными мембранами эпителиальных клеток, связанных плотными соединениями и покрытых гликокаликсом.

**Таблица 2**  
**Защитные факторы слизистой оболочки желудка [21]****Table 2**  
**Gastric mucosa protective factors [21]**

Уровень	Характеристика
Предэпителиальный	Компоненты желудочного сока (HCl, IgA)
	Непрерывный слой слизи, муцин и фосфолипиды
	Бикарбонаты, механизм ощелачивания при приеме пищи
	ПГ, стимулирующие синтез слизи и бикарбонатов
Эпителиальный	Непрерывный слой эпителиальных клеток, трефойловые пептиды, белки иннатного иммунитета
	Постоянное быстрое обновление желудочного эпителия, факторы роста, ингибиторы апоптоза (survivin)
	ПГ-индуцированное заживление эпителия
Субэпителиальный	Микроциркуляция
	Клетки эндотелия, вазодилататоры (NO, ПГ)
	Стимуляторы ангиогенеза (фактор роста тромбоцитов – PDGF, основной фактор роста фибробластов – bFGF)

## ■ ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОПРОТЕКЦИИ

Хотя желудочная цитопротекция первоначально описывалась как острое явление, связанное с предотвращением поражения СОЖ, с годами все больше исследователей стали использовать это понятие в контексте предупреждения и ускоренного заживления, т. е. лечения хронических язв желудка и ДПК без снижения кислотности желудка. Стоит отметить, что до признания основных этиологических факторов пептической язвы (H. pylori и НПВП) механизмом заболевания был назван дисбаланс между агрессивными желудочными факторами (кислотой, пепсином) и механизмами защиты слизистой оболочки («весы Шея») (H. Shey) [23].

Главным подходом в защите слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ остается применение антисекреторных ЛС, которое основано на временном (коротком или длительном) подавлении кислотопродукции (или нейтрализации кислоты) и снижении воздействия кислоты на слизистую оболочку, ослабленную влиянием повреждающего фактора. Однако существуют важные вопросы: 1) всегда ли необходимы мощные антисекреторные ЛС с подавлением секреторной функции желудка? 2) можно ли защитить верхний отдел ЖКТ без подавления кислотопродукции? и 3) как усилить барьерные свойства кишечника?

Всегда ли необходимы мощные антисекреторные ЛС, подавляющие секреторную функцию желудка? Обоснованность выбора ингибиторов протонной помпы (ИПП) при лечении гастродуоденальной язвы, эрозивного эзофагита, профилактики и лечения желудочного кровотечения является общепризнанной и сомнению не подлежит. Однако клиницисты считают, что необходим взвешенный и дифференцированный подход к назначению на длительный период мощных ингибиторов желудочной секреции на основе оценки потенциальных выгод и рисков данной терапии. Обращается внимание на отсутствие необходимости антисекреторной терапии при легких формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и не всегда полный ее эффект, особенно при неэрозивной ГЭРБ [24–29].

Так, часть пациентов с неэрозивной ГЭРБ не отвечает на применение ИПП в стандартных дозах. Наряду с кислотой, существенную роль в генезе клинических проявлений ГЭРБ играют не кислотные факторы (желчь, газообразный рефлюктант). Кроме того, возможны функциональные пищеводные расстройства: рефлюксная гиперсенситивность, функциональная изжога, при которых изменяется восприятие и пациенты ощущают низкой интенсивности воздействия как болезненные (Римский IV консенсус, 2016) [24].

Можно ли защитить верхний отдел ЖКТ без подавления кислотопродукции? Ответом на этот вопрос может быть применение ЛС с цитопротективным действием. Хотя Robert Andre ввел концепцию и термин «желудочная цитопротекция» в 1979 году, гастропротекторные препараты, которые ускоряют заживление язв желудка, были известны прежде – это висмут и растительные препараты. В разные годы был предложен ряд ЛС с действием, отличным от ЛС, оказывающих ингибирующее воздействие на желудочную секрецию, а именно цитопротективным действием.

Часть таких ЛС, например бывшие весьма популярными в 80-е годы прошлого века карбеноксалон (дериват глицирризиновой кислоты со стероидной структурой молекулы, идентичный веществам, обнаруженным в корне солодки), оксиферрискорбон натрия, метилурацил (диоксометилтетрагидропиримидин), винилин (эфир поливинилбутиловый, известный как бальзам Шостаковского), витамин U (метилметионинсульфония хлорид – MMSC) и даже минералокортикоиды (!), которые широко применялись до появления H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов, в настоящее время имеют преимущественно историческое значение. Сукральфат, содержащий сульфатированные полисахариды и являющийся одним из первых хорошо изученных цитопротекторов, применялся в нашей стране в 80–90 гг., эупатилин (экстракт из листьев азиатской полыни *Artemisiae herba*, усиливающий синтез ПГ) был доступен в 2012–2016 гг. В настоящее время в Республике Беларусь регистрация этих ЛС отсутствует.

Некоторые научные идеи получили признание и реализацию, однако на практике терапевтическими приемами не стали. Так, после выявления гастропротективного эффекта SH-соединений было осуществлено присоединение SH-группы к АСК и другим НПВП. По данным S. Szabo, аспириин-SH был запатентован в 1950-х гг., результаты экспериментальных и одного клинического исследований были многообещающими, однако работа в этом направлении не была продолжена [9].

После установления роли NO в цитопротекции появился класс НПВП, модифицированных для выделения NO, – «НПВП, освобождающие оксид азота» (NO-НПВП; англ. COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs)). Они снижают риск образования язв благодаря стимуляции кровотока: присоединение молекулы, выделяющей NO, к молекуле традиционного НПВП (например, напроксену) компенсирует снижение синтеза собственного протективного NO, вызванное блокадой циклооксигеназы [30]. На основе концепции роли NO предложен препарат амтолметин гуацил, который активирует эндогенную NO-синтазу с последующим высвобождением NO [31]. В Республике Беларусь препараты данных групп не зарегистрированы; анализ базы данных PubMed по ключевым словам COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs) и *amtolmetin guacil* на 25.03.2026 выявил соответственно 40 публикаций, из них 20 клинических, и 51, из них 20 клинических, что может указывать на низкую востребованность этих ЛС (последняя публикация датируется 2007 г.).

Перечень актуальных цитопротективных средств, оказывающих лечебные влияния без воздействия на физиологическую секрецию желудочной кислоты, невелик (в табл. 3 представлены ЛС и биологически активные пищевые добавки – БАД, включенные в клинические протоколы «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки», «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями кишечника», утвержденные постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11 ноября 2025 г. № 185).

Цитопротективный эффект данных ЛС обеспечивается различными механизмами, обычно сочетанными (согласно литературным данным и инструкциям по медицинскому применению УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»):

- барьерными механизмами (альгиновая кислота, алюминийсодержащие антациды, диметикон, диоктаэдрический смектит, висмута трикалия дицитрат) [32–36];
- увеличением продукции слизи (ребамипид) [37, 38];
- противовоспалительным механизмом (гвайазулен) [39, 40];
- стимуляцией продукции простагландина E<sub>1</sub> и его эффектами (ребамипид, висмута трикалия дицитрат) [32, 33, 37, 38, 40, 41];

**Таблица 3**  
**Актуальные лекарственные средства, обладающие цитопротективным свойством**  
**Table 3**  
**Actual drugs with cytoprotective effects**

Лекарственные средства и нутриенты	Характеристики	Отдел ЖКТ
Алюминийсодержащие антациды	Гидроксид или фосфат алюминия	Пищевод, желудок
Альгиновая кислота	Природный полисахарид, извлекаемый из бурых водорослей, состоящий из остатков D-маннуриновой и L-гулуриновой кислот	Пищевод, желудок
Висмута трикалия дицитрат	Соли коллоидного висмута	Желудок, кишечник
Гвайазулен	Синтетический аналог основного действующего вещества ромашки аптечной	Пищевод, желудок, кишечник
Диметикон	Гидрофобное полимерное вещество (полидиметилсилоксан, PDMS) – инертный силиконовый полимер	Пищевод, желудок, кишечник
Диоктаэдрический смектит	Силикат кристаллической структуры	Желудок, кишечник
Ребамипид (в Республике Беларусь регистрация отсутствует)	Дериват аминокислоты аланина	Желудок
Растительные компоненты в составе фиксированной комбинации STW 5	Содержат экстракты ибериса горького, дягиля лекарственного, ромашки аптечной, тмина обыкновенного, расторопши пятнистой зрелых плодов, мелиссы лекарственной, мяты перечной, чистотела майского, солодки голой	Желудок, кишечник
Тедуглутид	Аналог природного глюкагоноподобного пептида-2	Тонкая кишка (синдром короткой кишки)
L-глутамин	Трофический фактор	Тонкая кишка

- стимулированием эпидермального фактора роста, фактора роста эндотелия сосудов, связью с эпидермальным фактором роста и защитой его от разрушения пепсином независимо от pH среды (висмута трикалия дицитрат) [36];
- уменьшением выраженности перекисного окисления липидов, ингибированием продукции свободных радикалов кислорода (ребамипид) [37, 38];
- улучшением микроциркуляции (ребамипид) [37, 38].

Доступен комбинированный препарат диклофенака и пентоксифиллина отечественного производства, имеющий своей целью нивелирование нежелательных реакций за счет свойств пентоксифиллина (улучшение микроциркуляции и ингибирование фактора некроза опухоли-альфа). Синтетический аналог мизопропростол, обладающий свойствами простагландина E<sub>1</sub>, зарегистрирован в Республике Беларусь, однако на практике не применяется из-за нежелательных реакций.

ЛС с цитопротективными свойствами показаны при целом ряде состояний и поражений верхнего отдела ЖКТ: профилактика и лечение поражений, ассоциированных с НПВП и другими ЛС, вызванных лучевой терапией, ГЭРБ и эзофагиты другого происхождения, острый и хронический гастрит – в качестве дополнительного или единственного средства.

Как усилить барьерные свойства кишечника? Хотя потребность в кишечной цитопротекции велика, ее реальные возможности минимальны и арсенал средств ограничен (см. табл. 3). На практике лечение сводится к устранению последствий неблагоприятных воздействий повреждающих факторов (воспаления, инфекции, мальабсорбции и осложнений). Предпринимаются попытки применения лактоферрина – белка, широко представленного в различных секреторных жидкостях, таких как молоко, слюна, слеза, секрет желез носа [42–44].

## ■ ПЕРСПЕКТИВЫ ЦИТОПРОТЕКЦИИ

Исследования по оценке цитопротективных эффектов известных ЛС и поиску средств цитопротективного действия продолжаются.

Так, по данным T. Takagi et al. (2009), ИПП ланзопразол имеет дополнительные свойства: наряду с антисекреторной активностью, установлена способность индукции гем-оксигеназы-1 (НО-1), которая ассоциируется с цитопротекцией и противовоспалительными свойствами [45]. Мелатонин зарегистрирован в Республике Беларусь как средство при нарушениях сна, а роль его и его предшественника триптофана в гастродуоденальной протекции стала предметом недавних исследований. Мелатонин, вырабатываемый в слизистой ЖКТ, играет важную роль в ее защите, способствует поддержанию целостности слизистой оболочки пищевода и желудка. Накопленные данные свидетельствуют о том, что гастропротекция, индуцированная мелатонином, и повышение скорости заживления язв желудка могут быть связаны с гастропротекторными факторами, вызванными активацией систем ПГ/COX и NO/NOS, которые проявляют трофические свойства в верхних отделах ЖКТ [46, 47].

В последние годы увеличилось количество публикаций о цитопротекторах из природных источников: растений (фитохимические вещества) [48–50], бактерий [51], молока [52], меда и продуктов пчеловодства [53].

Еще один класс потенциальных цитопротекторов – пептиды: получены данные о пользе эндогенного кишечного пептида бомбезина, который в значительной

степени присутствует в желудке [54], цинка L-карнозина (хелатное соединение цинка и дипептида карнозина) [55], пентадекапептида ВРС 157 [56].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция цитопротекции является актуальной, а лежащие в ее основе механизмы нуждаются в уточнении. Цитопротекторы имеют патофизиологические обоснования и являются весьма востребованной группой ЛС для профилактики и лечения целого ряда заболеваний и состояний ЖКТ.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology*. 1979;77(4):761–7. doi: 10.1016/0016-5085(79)90235-X
2. Miller T.A. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1983;245:G601–G623.
3. Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol. Rev.* 1991;43:144–202.
4. Konturek S.J., Brzozowski T., Majka J., et al. Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers. *Eur. J. Pharmacol.* 1993;239:215–217.
5. Whittle B.J.R., Esplugues J.V. Induction of rat gastric damage by the endothelium-derived peptide, endothelin. *Br. J. Pharmacol.* 1988;95:1011–1013.
6. Szabo S., Szelenyi I. Cytoprotection in gastrointestinal pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 1987;8:149–154.
7. Droy M.T., Drouet Y., Geraud G., et al. Intestinal cytoprotection. *Gastroentol. Clin. Biol.* 1985;9:37–44.
8. Kevra M.K. *Systemic action of alpha-factor tumor necrosis and clinical efficacy of modifiers in rheumatoid arthritis and sepsis: diss ...* Doctor of Medical Sciences. Minsk, 2004. (In Russian)
9. Szabo S. Gastric cytoprotection is still relevant. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;29 (Suppl. 4):124–132.
10. Mózsik G. Gastric cytoprotection 30 years after its discovery by André Robert: a personal perspective. *Inflammopharmacology*. 2010;18:209–221.
11. Marakhovsky Yu.Kh., Marakhovsky K.Y. Advances in cytoprotection of the gastric mucosa (2016): an analytical review. *General Medicine*. 2016;3(40):47–55.
12. Pimanov S.I., Dikareva E.A., Makarenko E.V. Prognostication of the development of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik VSMU*. 2015;14(5):46–56. (In Russian)
13. Bordin D.S., Livzan M.A., Gaus O.V., et al. Drug-associated gastropathy: Diagnostic criteria. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(13):2220. doi: 10.3390/diagnostics13132220
14. Shubnikova E.V., Bukatina T.M., Velts N.Yu., et al. Immune response checkpoint inhibitors: New risks of a new class of antitumor agents. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):9–22. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22> (In Russian)
15. Sostres C., Gargallo C.J., Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 (Suppl 3):S3.
16. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:1861–1876.
17. van't Land B., van Beek N.M., van den Berg J.J., et al. Lactoferrin reduces methotrexate-induced small intestinal damage, possibly through inhibition of GLP-2-mediated epithelial cell proliferation. *Dig. Dis. Sci.* 2004;49:425–433.
18. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262–1279.
19. Powell D.W. Barrier function of epithelia. *Am. J. Physiol.* 1981;241(4):G275–88. doi: 10.1152/ajpgi.1981.241.4.G275
20. Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008;135(1):41–60. doi: 10.1053/j.gastro
21. Ivashkin K.V., Izatullayev E.A., Korneeva V.R. Gastric Cytoprotection as Basis of Gastrointestinal Mucosa Protection and Repair in Erosive Ulcerative Lesions of Various Aetiologies. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(5):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-1> (In Russian)
22. Bienenstock J. Mucosal barriers functions. *Nutr. Rev.* 1984;42:105–108.
23. Shey H. Etiology of peptic ulcer. *Am. J. Dig. Dis.* 1961;6(1):29–40.
24. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., et al. Esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;6–150:1368–1379.
25. Yakovenko E.P., Ivanov A.N., Agafonova N.A., et al. Treatment of patients with nonerosive reflux disease. *Attending doctor*. 2012;7:131–134. (In Russian)
26. Nguyen B., Cheng C.F., Jowhari F. A systematic review of therapeutic options for lymphocytic esophagitis. *Dis. Esophagus*. 2025;38(6):doaf112. doi: 10.1093/dote/doaf112
27. Leplege A., Mackenzie-Schliacowsky N., Eacute Cosse E., et al. Quality of life scale and impact of a topical treatment on symptoms of gastroesophageal reflux without severe esophagitis. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2005;29:676–681.
28. Hershocivici T., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010;26:367–378.
29. Surdea-Blaga T., Băncilă I., Dobru D., et al. Mucosal protective compounds in the treatment of gastroesophageal reflux disease. A position paper based on evidence of the Romanian Society of Neurogastroenterology. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2016;25:537–546.
30. Muscarà M.N., Wallace J.L. COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs): potential benefits on cardiovascular and renal function. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2006;4(2):155–164. doi: 10.2174/187152506776369917

31. Coruzzi G., Coppelli G., Spaggiari S., et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible gastric nitric oxide synthase. *Dig. Liver Dis.* 2002;34(6):403–410. doi: 10.1016/s1590-8658(02)80037-8
32. Konturek S.J., Radecki T., Piastucki I., et al. Gastrocytoprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralfate. Role of endogenous prostaglandins. *Gut.* 1987;28(2):201–205. doi.org/10.1136/gut.28.2.201
33. D'Souza D., Dhume V.A. Gastric cytoprotection. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 1991;35:88–98.
34. Dahan R., Schatz B., Isal J.P., et al. Effect de la simeticone sur les modifications de difference de potentiel gastrique induites par l'aspirine chez l'homme. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1984;8:878–879.
35. Bergmann J.F., Simoneau Chantelair G., et al. Use of dimeticone to reduce the fall in gastric potential difference induced by bile salts. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989;36:379–381.
36. Isenberg J.I. Overview of clinical cytoprotection. *Dig. Dis. Sci.* 1985;30(11 Suppl):815–825. doi: 10.1007/BF01309390
37. Kak M. Rebamipide in gastric mucosal protection and healing: An Asian perspective. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2025;16(1):101753. doi: 10.4292/wjgpt.v16.i1.101753
38. Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E., Lapina T.L. Cytoprotection of the gastric mucosa and eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: Points of conjugation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2025;35(2):119–128. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-119-128>
39. Kourounakis A.R., Rekka E.A., Kouroutmakis P.N. Antioxidant activity of gualazuleneand protection against paracetamol hepatotoxicity in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 1997;49(9):938–942.
40. Bruhl W. Zur Behandlung des Gastritrs. Klinische Beobachtung die Wirkung des 1,4 Dimethyl 7 Isopropyl Azulen. *Dtsch. Med. Wschr.* 1950;11:77–81.
41. Simon B., Kather H. Clinical aspects of cytoprotection with prostaglandin analogs. *Z. Gastroenterol.* 1980;18(6):320–324.
42. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:1861–1876.
43. Inamori M., Togawa J., Matsumoto S., et al. Protective effect of lactoferrin on acute acid reflux-induced esophageal mucosal damage. *Hepatogastroenterology.* 2014;61:1595–1600.
44. van't Land B., van Beek N.M., van den Berg J.J., et al. Lactoferrin reduces methotrexate-induced small intestinal damage, possibly through inhibition of GLP-2-mediated epithelial cell proliferation. *Dig. Dis. Sci.* 2004;49:425–433.
45. Takagi T., Naito Y., Okada H., et al. Lansoprazole, a proton pump inhibitor, mediates anti-inflammatory effect in gastric mucosal cells through the induction of heme oxygenase-1 via activation of NF-E2-related factor 2 and oxidation of kelch-like ECH-associating protein 1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009;331:255–264.
46. Brzozowska I., Strzalka M., Drozdowicz D., et al. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease. *Curr Pharm Des.* 2014;20(30):4807–4815. doi: 10.2174/1381612819666131119110258
47. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski T.J. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *Physiol Pharmacol.* 2006;57 (Suppl 5):51–66.
48. Kajszyk D., Zaklos-Szyda M., Podsekdek A. *Viburnum opulus* L. A review of phytochemistry and biological effects. *Nutrients.* 2020;12(11):3398. doi: 10.3390/nu12113398
49. Prayoga D.K., Aulifa D.L., Budiman A., et al. Plants with anti-ulcer activity and mechanism: A review of preclinical and clinical studies. *Drug Des. Devel. Ther.* 2024;18:193–213. doi: 10.2147/DDDT.S446949
50. Paulraj R.S., Sathiyaseelan A., Perumal P., et al. Mechanistic insights into the therapeutic potential of phytochemicals against stress-induced gastric ulcer. *J. Inflamm. Res.* 2025;18:17961–17981. doi: 10.2147/JIR.S570457.eCollection 2025
51. Han S.Y., Nguyen D.T., Kim B.J., et al. Cytoprotection of probiotic *Lactobacillus acidophilus* with artificial nanoshells of nature-derived eggshell membrane hydrolysates and coffee melanoidins in single-cell nanoencapsulation. *Polymers (Basel).* 2023;15(5):1104. doi: 10.3390/polym15051104
52. Carrillo W., Monteiro K.M., Martinez-Maqueda D., et al. Antiulcerative activity of milk proteins hydrolysates. *J. Med. Food.* 2018;21(4):408–415. doi: 10.1089/jmf.2017.0087
53. Ruiz-Hurtado P.A., Garduño-Siciliano L., Dominguez-Verano P., et al. Propolis and its gastroprotective effects on NSAID-induced gastric ulcer disease: A systematic review. *Nutrients.* 2021;13(9):3169. doi: 10.3390/nu13093169
54. West S.D., Mercer D.W. Bombesin-induced gastroprotection. *Ann. Surg.* 2005;241:227–231.
55. Efthymakis K., Neri M. The role of zinc L-carnosine in the prevention and treatment of gastrointestinal mucosal disease in humans: a review. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2022;46(7):101954. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101954
56. Sikiric P., Rucman R., Turkovic B., et al. Novel cytoprotective mediator, stable gastric Pentadecapeptide BPC 157. Vascular recruitment and gastrointestinal tract healing. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(18):1990–2001. doi: 10.2174/1381612824666180608101119