

Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных

Д.Н. Андреев[✉], А.К. Кулиева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉dna-mit8@mail.ru

Аннотация

Ребамипид используется в клинической практике для лечения и профилактики разных заболеваний желудочно-кишечного тракта на протяжении 30 лет. Принципиальным механизмом действия препарата являются индукция эндогенного синтеза простагландинов и опосредованное увеличение скорости рубцевания язвенных дефектов. Вместе с тем фундаментальные экспериментальные исследования, проведенные за последние несколько лет, значительно расширили наши знания о протективных механизмах этой молекулы. В настоящей статье систематизированы основные данные о механизмах действия ребамипида при заболеваниях гастроэнтерологического профиля. Представлены литературные данные, свидетельствующие, что препарат обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки, поддерживает эпителиальный барьер путем репарации плотных контактов клеток, реализует антагонистическое влияние по отношению к колонизационной активности *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: ребамипид, механизм действия, простагландины, перекисное окисление липидов, свободные радикалы, ангиогенез, плотные контакты.

Для цитирования: Андреев Д.Н., Кулиева А.К. Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 41–45. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200373

Review

Mechanisms of action of rebamipide: systematic review

Dmitrii N. Andreev[✉], Alla K. Kulieva

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉dna-mit8@mail.ru

Abstract

Rebamipide has been used in clinical practice for the treatment and prevention of various gastrointestinal diseases for 30 years. The principal mechanism of action of the drug is the induction of endogenous synthesis of prostaglandins and an indirect acceleration of ulcer healing. With that, fundamental experimental studies conducted over the past few years have significantly expanded our knowledge of the protective mechanisms of this molecule. This article summarizes the basic data on the mechanisms of action of rebamipide in gastroenterological diseases. The article provides literature data showing that the drug neutralizes lipid peroxidation, improves blood supply to the mucosa, maintains the epithelial barrier by repairing tight cell junctions, and has an antagonistic effect against the colonization activity of *Helicobacter pylori*.

Key words: rebamipide, mechanism of action, prostaglandins, lipid peroxidation, free radicals, angiogenesis, tight junctions.

For citation: Andreev D.N., Kulieva A.K. Mechanisms of action of rebamipide: systematic review. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 41–45. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200373

Введение

Ребамипид является гастропротективным препаратом, обладающим различными плейотропными эффектами по отношению к желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) [1]. Молекула ребамипида была синтезирована в Японии в конце 1980-х годов и представляет собой оптически активное производное α-аминокислоты 2(1H)-хинолинона (рис. 1) [1, 2]. В 1990 г. препарат был одобрен для лечения язвенной болезни желудка, а в 1994 г. – хронического гастрита [1]. На настоящий момент помимо Японии ребамипид применяется в клинической практике в Южной Корее, Китае, Индии, Тайланде, Индонезии, Вьетнаме, Малайзии и Египте [1, 3]. С 2016 г. препарат зарегистрирован в России под торговым наименованием Ребагит со следующим списком показаний для клинического применения:

- язвенная болезнь желудка;
- хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка в фазе обострения, эрозивный гастрит;
- предотвращение возникновения повреждений слизистой оболочки (СО) на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Интерес к всестороннему изучению фармакологических и клинических свойств ребамипида в медицине имеет тенденцию к росту [1, 3]. Этот процесс идет параллельно расширению доказательной базы клинического применения этой молекулы при заболеваниях гастроэнтерологического профиля [2]. Данный факт дополнительно иллюстрируется ростом количества экспериментальных и клинических научных работ в текстовых библиографических базах данных PubMed/MEDLINE и РИНЦ (рис. 2).

Принципиальным механизмом действия ребамипида являются индукция эндогенного синтеза простагландинов (ПГ) и опосредованное увеличение скорости рубцевания язвенных дефектов [3–5]. Вместе с тем фундаментальные экспериментальные исследования, проведенные за последние несколько лет, значительно расширили наши знания о протективных механизмах этой молекулы. В настоящей статье систематизированы основные данные о механизмах действия ребамипида при заболеваниях гастроэнтерологического профиля.

Регуляция синтеза простагландинов

Эндогенные ПГ играют важную роль в поддержании гомеостаза СО ЖКТ, реализуя широкий спектр протективных функций. В частности, ПГ способствуют синтезу защитных компонентов слизи, включая муцины и бикарбонаты, регулируют секреторную активность париетальных клеток желудка, а также обеспечивают адекватное кровоснабжение СО, координируя тонус гладких миоцитов сосудистых стенок [6, 7]. При применении НПВП происходит ингибирование циклооксигеназы – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником ПГ [8]. Этот механизм лежит в основе патогенеза эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, индуцированных приемом НПВП [9].

Ребамипид индуцирует эндогенный синтез ПГ в СО желудка через спектр механизмов. Так, препарат повышает активность циклооксигеназы-2 в клетках желудка, увеличивая конвертацию арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды [10–12]. Помимо этого, ребамипид стимулирует экспрессию гена рецептора EP4, увеличивая чувствительность клеток к ПГЕ₂ [13]. Вместе с тем в одном из исследо-

Рис. 1. Химическая формула молекулы ребамипида [1].

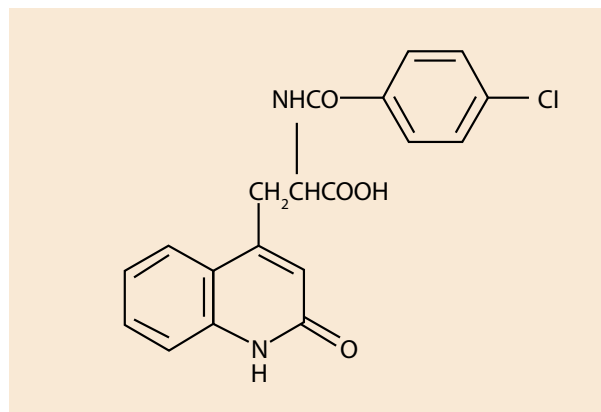
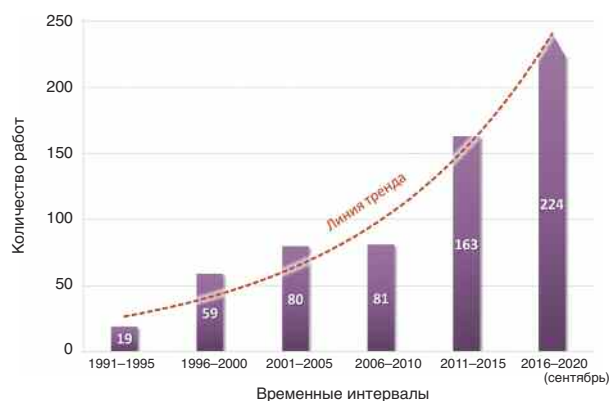


Рис. 2. Динамика количества научных работ по ребамипиду в текстовых библиографических базах данных PubMed/MEDLINE и РИНЦ.



ваний было показано, что ребамипид ингибирует 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназу – фермент, катализирующий окисление 15-гидроксильной группы ПГ, превращая его в 15-кетометаболит и тем самым значительно снижая физиологическую активность ПГЕ2 [14]. Повышение синтеза защитных ПГ на фоне использования ребамипида ведет к опосредованному улучшению кровоснабжения СО и увеличению секреции слизи в желудке, включая фракции муцина, богатые сиаловой кислотой [15].

Нейтрализация перекисного окисления липидов

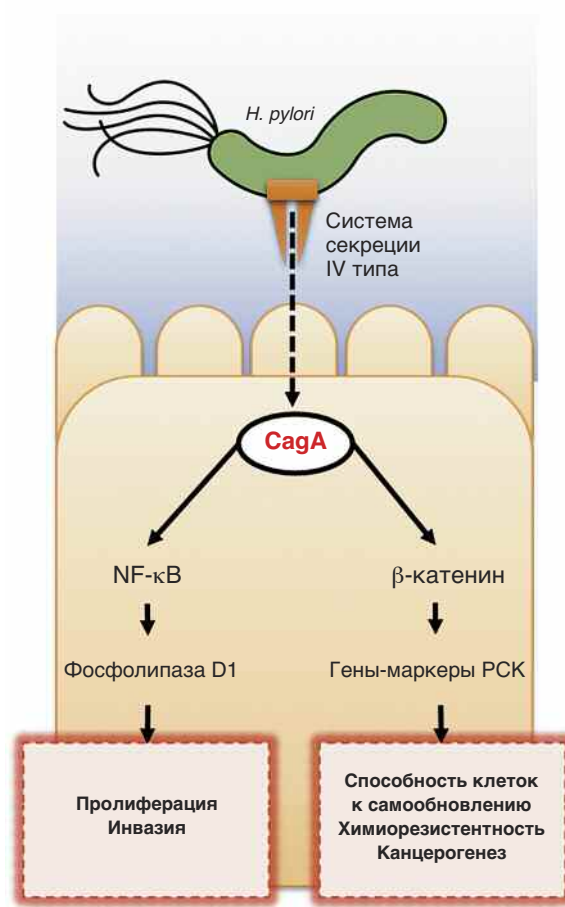
Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является универсальным механизмом повреждения мембранных структур клеток организма и их последующей гибели. Инициация этого процесса во многом опосредована гиперпродукцией активных форм кислорода, включая ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси как неорганического, так и органического происхождения [16]. В рамках воспалительного процесса значимое количество свободных радикалов генерируется активированными нейтрофилами [17].

В ряде экспериментальных исследований было показано, что ребамипид обладает способностью к нейтрализации свободных радикалов, приводя к супрессии процесса ПОЛ [18–21]. Препарат блокирует процесс хемотаксиса нейтрофилов в СО, а также активацию этих клеток, ингибируя синтез свободных радикалов [18, 22, 23]. Помимо этого, ребамипид способен индуцировать продукцию белков теплового шока HSP70, обладающих протективными свойствами по отношению к ПОЛ [24].

Улучшение кровоснабжения слизистой оболочки

Адекватное кровоснабжение СО играет одну из важнейших ролей в регенерации эпителия и поддержании функцио-

Рис. 3. CagA-индуцированные механизмы канцерогенеза желудка [53].



нальной стабильности барьерной функции. Индукция синтеза эндогенных ПГ в СО желудка под действием ребамипида способствует нормализации нарушенного кровоснабжения [5, 25]. Помимо этого, препарат улучшает кровоснабжение СО за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факторы роста, включая VEGF и гепаринсвязывающий EGF [10].

Репарация плотных контактов клеток

СО ЖКТ является своеобразным барьером, обеспечивая защитную функцию путем нивелирования поступления внутрипросветных антигенов во внутреннюю среду организма [26]. Клетки эпителиального компартмента СО тесно примыкают друг к другу, что обеспечивается комплексами межклеточных контактов, апикальная и самая главная часть которых образована плотными контактами [27, 28]. Роль плотных контактов заключается в том, чтобы ограничивать и регулировать параклеточную диффузию: они предотвращают протекание тканевой жидкости через эпителий, но при необходимости могут быть проницаемыми для ионов, небольших гидрофильных молекул и даже макромолекул [27]. Структурная стабильность плотных контактов может быть скомпрометирована как эндогенными, так и экзогенными факторами [26–28]. Нарушения структуры плотных контактов, ведущие к альтерации барьерной функции СО, отмечаются при ряде заболеваний ЖКТ, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, НПВП-индуцированную гастро- и энтеропатию, функциональную диспепсию, а также синдром раздраженного кишечника [29–31].

Ребамипид усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков окклюдинов и клаудинов, потенцируя стабильность эпителиального компартмента кишечного барьера. Данные результаты были продемонстрированы в экспериментальных работах на моделях га-

строэзофагеальной рефлюксной болезни, аспирииндуцированного поражения ЖКТ, а также лучевого энтерита и колита [32–35].

Антагонизм по отношению к колонизационной активности *Helicobacter pylori*

H. pylori – это микроаэрофильные спиралевидные грамотрицательные бактерии, которые колонизируют СО желудка человека и являются ведущим каузативным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рак желудка [36, 37]. Последние систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что данным микроорганизмом инфицировано более 1/2 населения развивающихся стран [38, 39]. Важным и инициальным патогенетическим компонентом колонизации СО желудка является адгезия *H. pylori* к эпителиоцитам [40]. Она реализуется при помощи специальных белков-адгезинов, экспрессируемых микроорганизмом, включая BabA, BabB, OipA и SabA [40, 41]. После адгезии *H. pylori* с помощью системы секреции типа IV транслоцирует цитотоксин CagA в интрацитозольное пространство эпителиоцита [36]. CagA инициирует опосредованную активацию ядерного фактора κB (nuclear factor κB – NF- κB) и последующую транскрипцию провоспалительных генов, которая приводит к индукции выработки интерлейкина (ИЛ)-8 эпителиальными клетками и последующей инициации хемотаксиса нейтрофилов [36, 42].

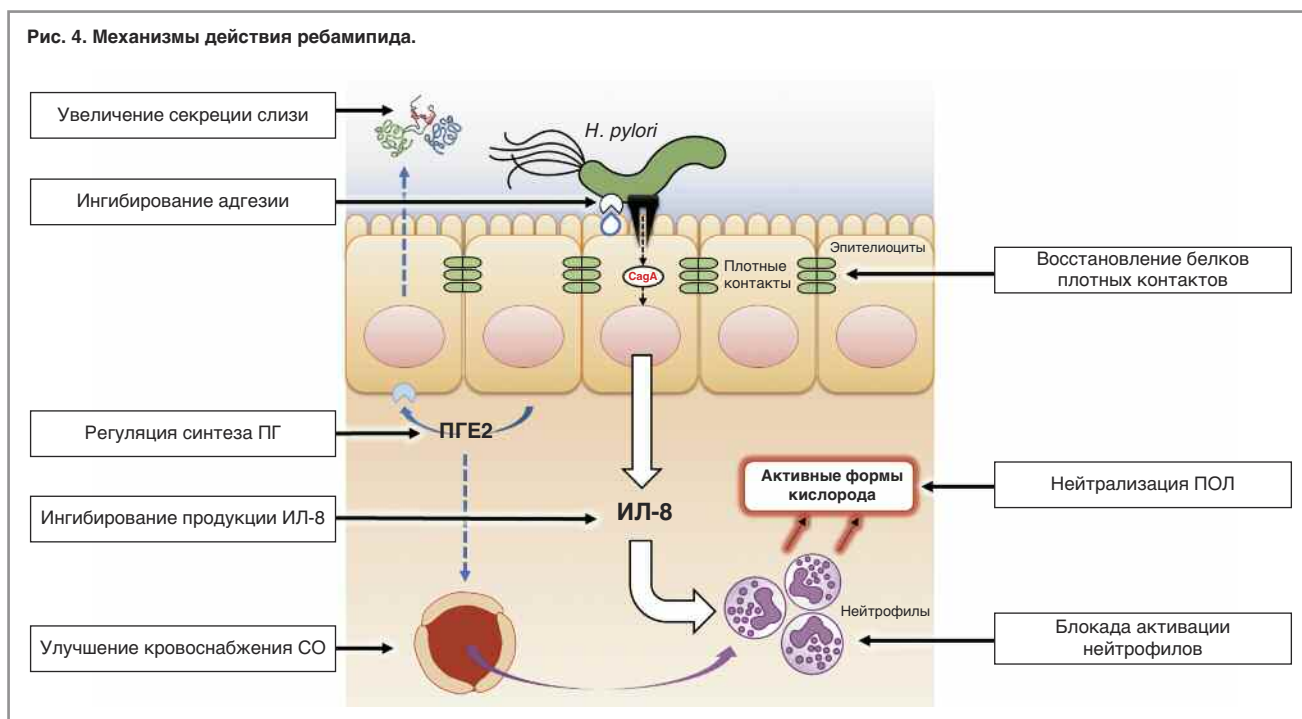
Ребамипид не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах было показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам СО желудка [43]. Помимо этого, ребами-

пид продемонстрировал способность к блокированию путей сигнальной трансдукции, задействованных в активации синтеза ИЛ-8 в ответ на колонизацию [22, 44]. В исследованиях *in vitro* показано, что ребамипид снижает экспрессию ИЛ-8 и блокирует NF- κB в злокачественно измененных клетках СО желудка (в рамках экспериментальных моделей), в том числе в ответ на транслокацию цитотоксина CagA [44–46]. Подобные результаты были получены в исследовании *in vivo*: при продолжении приема ребамипида после окончания эрадикационной терапии существенно снижалась экспрессия ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α [47].

Потенциальный канцеропротективный эффект

В настоящий момент рак желудка находится на 5-м месте среди всех злокачественных новообразований человека и на 3-м – среди ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире [48, 49]. Ежегодно в мире диагностируется более 1 млн случаев рака желудка [48]. *H. pylori* является основным фактором риска развития данного злокачественного заболевания [49]. Хроническое воспаление, индуцированное персистированием инфекции *H. pylori*, ассоциировано с генерацией активных форм кислорода, которые способны инициировать повреждение ДНК [50]. Помимо этого, сам микроорганизм способен индуцировать гиперметилирование ДНК, в частности CpG-островков, приводя к инактивации генов-онкосупрессоров (TP53, CDH1) и активации онкогенов [51]. Цитотоксин CagA является основным фактором вирулентности *H. pylori*, определяющим риск развития рака желудка (отношение шансов 2,09, 95% доверительный интервал 1,48–2,94) [52]. CagA активирует транскрипционный фактор NF- κB и индуцирует экспрессию фосфолипазы D1 с последующей инициацией клеточной про-

Рис. 4. Механизмы действия ребамипида.



лиферации и инвазии. Помимо этого, CagA увеличивает экспрессию β -катенина, его генов-мишеней и генов-маркеров раковых стволовых клеток (РСК), способствуя формированию способности клеток к самообновлению, химиорезистентности и канцерогенезу желудка (рис. 3) [53].

Потенциальные канцеропротективные эффекты ребамипида по отношению к раку желудка активно изучались на протяжении последних двух десятилетий. Ребамипид ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам СО желудка, а также снижает активацию NF- κ B и продукцию ИЛ-8, индуцированную *H. pylori*, приводя к регрессии процессов воспаления в СО, которые являются инициальным этапом канцерогенеза [44–46]. В клиническом плане данные изменения отражают результаты исследований, показавших, что длительный прием ребамипида приводит к регрессу морфологических признаков хронического гастрита, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации СО желудка [54, 55]. Помимо этого, в экспериментальных работах было показано, что ребамипид способен ингибировать сигнальные пути, задействованные в CagA-индуцированном канцерогенезе желудка [53, 56, 57]:

- ингибирует пролиферацию и инфильтрацию раковых клеток желудка путем подавления экспрессии фосфолипазы D1 и снижения активации NF- κ B, индуцированной CagA *H. pylori*;
- увеличивает экспрессию miR-320a и miR-4496 для подавления экспрессии β -катенина, индуцированной CagA *H. pylori*;
- подавляет образование сфер и способность к самообновлению РСК, индуцированных CagA *H. pylori*.

Заключение

Таким образом, ребамипид обладает целым спектром механизмов, обеспечивающим протекцию СО ЖКТ. Препарат регулирует выработку эндогенных ПГ, обеспечивает нейтрализацию ПОЛ, способствует улучшению кровоснабжения СО, поддерживает эпителиальный барьер путем репарации плотных контактов клеток, реализует антагонистическое влияние по отношению к колонизационной активности *H. pylori* (рис. 4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4 (3): 261–70.
2. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (2): 104–11. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000569 [Zvyaglova M.Yu., Knyazev O.V., Parfenov A.I. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (2): 104–11. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000569 (in Russian).]
3. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (Suppl. 1): S3–S11. DOI: 10.1007/s10620-005-2800-9
4. Genta RM. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 8–13. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x
5. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T, Tarnawski A. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (9 Suppl.): S5–S13S.
6. Miller SB. Prostaglandins in health and disease: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36 (1): 37–49. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.03.005
7. Cryer B. Mucosal defense and repair. Role of prostaglandins in the stomach and duodenum. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30 (4): 877–vi. DOI: 10.1016/s0889-8553(05)70218-1
8. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 2008; 88 (4): 1547–65. DOI: 10.1152/physrev.00004.2008
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*. 2016; 2: 49–54. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Gastropatii, indutsirovannye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami: patogeneticheski obosnovannye podkhody k profilaktike i terapii. *Farmateka*. 2016; 2: 49–54 (in Russian).]
10. Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci* 2004; 49 (2): 202–9. DOI: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c
11. Sun WH, Tsuiji S, Tsuiji M et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295 (2): 447–52.
12. Murata H, Yabe Y, Tsuiji S et al. Gastro-protective agent rebamipide induces cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (Suppl. 1): S70–5. DOI: 10.1007/s10620-005-2809-0
13. Suetsugu H, Ishihara S, Moriyama N et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med* 2000; 136 (1): 50–7. DOI: 10.1067/mlc.2000.107303
14. Tanigawa T, Watanabe T, Ohkawa F et al. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48 (2): 149–53. DOI: 10.3164/jcbn.10-75
15. Iijima K, Ichikawa T, Okada S et al. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig Dis Sci* 2009; 54 (7): 1500–7. DOI: 10.1007/s10620-008-0507-4

16. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 482 (3): 419–25. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086
17. Manda-Handzik A, Demkow U. Neutrophils: The Role of Oxidative and Nitrosative Stress in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol* 2015; 857: 51–60. DOI: 10.1007/5584_2015_117
18. Iinuma S, Naito Y, Yoshikawa T et al. In vitro studies indicating antioxidative properties of rebamipide. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (9 Suppl.): 35S–39S.
19. Yoshikawa T, Naito Y, Tanigawa T, Kondo M. Free radical scavenging activity of the novel anti-ulcer agent rebamipide studied by electron spin resonance. *Arzneimittelforschung* 1993; 43 (3): 363–6.
20. Naito Y, Yoshikawa T, Tanigawa T et al. Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: electron paramagnetic resonance study. *Free Radic Biol Med* 1995; 18 (1): 117–23. DOI: 10.1016/0891-5849(94)00110-6
21. Sakurai K, Sasabe H, Koga T, Konishi T. Mechanism of hydroxyl radical scavenging by rebamipide: identification of mono-hydroxylated rebamipide as a major reaction product. *Free Radic Res* 2004; 38 (5): 487–94. DOI: 10.1080/1071576042000209808
22. Kim CD, Kim YK, Lee SH, Hong KW. Rebamipide inhibits neutrophil adhesion to hypoxia/reoxygenation-stimulated endothelial cells via nuclear factor-kappaB-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294 (3): 864–9.
23. Farhadi A, Keshavarzian A, Fitzpatrick LR et al. Modulatory effects of plasma and colonic milieu of patients with ulcerative colitis on neutrophil reactive oxygen species production in presence of a novel antioxidant, rebamipide. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (6): 1342–8. DOI: 10.1023/a:1015382800434
24. Hahn KB, Park IS, Kim YS et al. Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal cells. *Free Radic Biol Med* 1997; 22 (4): 711–6. DOI: 10.1016/S0891-5849(96)00406-6
25. Kim HK, Kim JI, Kim JK et al. Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (8): 1776–82. DOI: 10.1007/s10620-006-9367-y
26. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 193–217.
27. Zihni C, Mills C, Matter K, Balda MS. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17 (9): 564–80.
28. Piche T. Tight junctions and IBS – the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26 (3): 296–302.
29. Björkman EV, Debo A, Oltean M, Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48 (10): 1118–26. DOI: 10.3109/00365521.2013.828772
30. Thakre-Nighot M, Blikslager AT. Indomethacin induces increase in gastric epithelial tight junction permeability via redistribution of occludin and activation of p38 MAPK in MKN-28 Cells. *Tissue Barriers* 2016; 4 (3): e1187325. DOI: 10.1080/21688370.2016.1187325
31. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539 [Andreev D.N. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539 (in Russian).]
32. Gweon TG, Park JH, Kim BW et al. Incheon and Western Kyonggi Gastrointestinal Study. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver* 2018; 12 (1): 46–50. DOI: 10.5009/gnl17078
33. Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci* 2008; 106 (3): 469–77. DOI: 10.1254/jphs.fp0071422
34. Shim S, Jang HS, Myung HW et al. Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017; 329: 40–7. DOI: 10.1016/j.taap.2017.05.012
35. Jang H, Park S, Lee J et al. Rebamipide alleviates radiation-induced colitis through improvement of goblet cell differentiation in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33 (4): 878–86. DOI: 10.1111/jgh.14021
36. Маев И.В., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* и ассоциированные заболевания. М.: Ремедиум, 2018. [Maev I.V., Andreev D.N. *Helicobacter pylori* infection and associated diseases. Moscow: Remedium, 2018 (in Russian).]
37. Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16 (4): 605–15. DOI: 10.1007/s11938-018-0209-8
38. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153 (2): 420–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
39. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47 (7): 868–76. DOI: 10.1111/apt.14561
40. Coelho E, Magalhães A, Dinis-Ribeiro M, Reis CA. Mecanismos Moleculares de Adesão e Colonização da Mucosa Gástrica pela *Helicobacter pylori* e suas Implicações Clínicas [Molecular Mechanisms for Adhesion and Colonization of Human Gastric Mucosa by *Helicobacter pylori* and its Clinical Implications]. *Acta Med Port* 2016; 29 (7–8): 476–83. DOI: 10.20344/amp.6651
41. Bonsor DA, Sundberg EJ. Roles of Adhesion to Epithelial Cells in Gastric Colonization by *Helicobacter pylori*. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1149: 57–75. DOI: 10.1007/5584_2019_359
42. Asahi M, Azuma T, Ito S et al. *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J Exp Med* 2000; 191 (4): 593–602. DOI: 10.1084/jem.191.4.593
43. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42 (8): 1895–9.
44. Lee KH, Kim JY, Kim WK et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (2): 441–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1299-x
45. Masamune A, Yoshida M, Sakai Y, Shimosegawa T. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298 (2): 485–92.
46. Aihara M, Azuma A, Takizawa H et al. Molecular analysis of suppression of interleukin-8 production by rebamipide in *Helicobacter pylori*-stimulated gastric cancer cell lines. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (9 Suppl.): 174S–180S.
47. Choi KW, Lee YC, Chung IS et al. Effect of rebamipide in treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer: attenuation of chemokine expression and nitrosative damage. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (2): 283–91. DOI: 10.1023/a:1013753602149
48. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
49. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol* 2019; 14 (1): 26–38. DOI: 10.5114/pg.2018.80001
50. Carcas LP. Gastric cancer review. *J Carcinog* 2014; 13: 14. DOI: 10.4103/1477-3163.146506
51. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148 (4): 719–31.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040
52. Matos JL, de Sousa HA, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25 (12): 1431–41. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328364b53e
53. Min DS. A Potential Efficacy of Rebamipide as Anti-gastric Cancer Drug. *J Life Sci* 2016; 26 (10): 1214–7. DOI: 10.5352/JLS.2016.26.10.1214
54. Haruma K, Ito M, Kido S et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (4): 862–7. DOI: 10.1023/a:1014716822702
55. Kamada T, Sato M, Tokutomi T et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 865146. DOI: 10.1155/2015/865146
56. Kang DW, Min G, Park DY et al. Rebamipide-induced downregulation of phospholipase D inhibits inflammation and proliferation in gastric cancer cells. *Exp Mol Med* 2010; 42 (8): 555–64. DOI: 10.3858/emmm.2010.42.8.056
57. Kang DW, Noh YN, Hwang WC et al. Rebamipide attenuates *Helicobacter pylori* CagA-induced self-renewal capacity via modulation of b-catenin signaling axis in gastric cancer-initiating cells. *Biochem Pharmacol* 2016; 113: 36–44. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.06.003

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mi8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Кулиева Алла Кириевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kak51@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7501-9473

Dmitrii N. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mi8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Alla K. Kulieva – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kak51@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7501-9473

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020