



Нестероидные противовоспалительные препараты и микробиота кишечника: потенциальные механизмы взаимодействия

Ермоленко Е.И.^{1,2}, Барышникова Н.В.^{1,3,4}, Суворов А.Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт Экспериментальной Медицины», (ул. Академика Павлова, д. 126, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Кирочная, 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

Для цитирования: Ермоленко Е.И., Барышникова Н.В., Суворов А.Н. Нестероидные противовоспалительные препараты и микробиота кишечника: потенциальные механизмы взаимодействия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(7): 99–107 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-239-7-99-107

✉ Для переписки:

Барышникова

Наталья

Владимировна

baryshnikova_nv

@mail.ru

Ермоленко Елена Игоревна, зав. лабораторией биомедицинской микробиологии, Отдел молекулярной микробиологии им. академика РАН А.А. Тотоляна

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела молекулярной микробиологии им. академика РАН А.А. Тотоляна

Резюме

Лекарственные препараты, особенно принимаемые перорально, неизбежно контактируют с микроорганизмами, населяющими желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Кишечная микробиота может производить ферменты с различной каталитической активностью и, таким образом, влиять на биологическую активность, биодоступность и токсичность нескольких природных или синтетических веществ, в том числе лекарственных средств, а также биотрансформировать препараты в другие химические формы или метаболиты, которые могут изменять эффективность или токсичность исходного действующего вещества. Также кишечная микробиота может косвенно влиять на эффективность и токсичность лекарств, изменяя способность организма к метаболизму или процессы, происходящие в организме (влияя на функцию печени, изменяя экспрессию печеночных ферментов или метаболических генов, вмешиваясь в процессы детоксикации). С другой стороны, лекарственные препараты как ксенобиотики могут оказывать негативное влияние на микроорганизмы ЖКТ, что может способствовать развитию побочных эффектов со стороны пищеварительной системы. В статье рассматриваются возможные варианты взаимодействия кишечной микробиоты и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, нестероидные противовоспалительные препараты, дисбиоз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: JGXSLSA



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-239-7-99-107>

Gut microbiota and non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms of interaction

E.I. Ermolenko^{1,2}, N.V. Baryshnikova^{1,3,4}, A.N. Suvorov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, (12b, Acad. Pavlov Str, St. Petersburg, 197376, Russia)

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, (41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia)

³ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, (6/8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia)

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya St. Petersburg, 194100, Russia)

For citation: Ermolenko E.I., Baryshnikova N.V., Suvorov A.N. Gut microbiota and non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms of interaction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(7): 99–107. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-239-7-99-107

✉ *Corresponding author:*

Natalia V.

Baryshnikova

baryshnikova_nv

@mail.ru

Elena I. Ermolenko, Head of the Laboratory of Biomedical Microecology, A.A. Totolyan Department of Molecular Microbiology; ORCID: 0000–0002–2569–6660

Natalia V. Baryshnikova, MD, PhD, science employer of laboratory of medico-social pediatric problems; associate Professor of internal diseases department of stomatological faculty; science employer of molecular microbiology laboratory; ORCID: 0000–0001–7429–0336

Alexander N. Suvorov, Doctor of Medical Sciences, Professor, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Molecular Microbiology; ORCID: 0000–0003–2312–5589

Summary

Medications, especially those taken orally, inevitably come into contact with microorganisms inhabiting the gastrointestinal tract (GIT). The intestinal microbiota can produce enzymes with various catalytic activities and, thus, affect the biological activity, bioavailability and toxicity of several natural or synthetic substances, including medicines, as well as biotransform drugs into other chemical forms or metabolites that can alter the effectiveness or toxicity of the initial active substance. The intestinal microbiota can also indirectly influence the effectiveness and toxicity of drugs by altering the body's ability to metabolize or the processes occurring in the body (affecting liver function, altering the expression of liver enzymes or metabolic genes, interfering with detoxification processes). On the other hand, drugs like xenobiotics can have a negative effect on the microorganisms of the gastrointestinal tract, which can contribute to the development of side effects from the digestive system. The article discusses possible interactions between the intestinal microbiota and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: microbiota, microbiome, non-steroidal anti-inflammatory drugs, dysbiosis

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Лекарства, принимаемые перорально, неизбежно взаимодействуют с микробными сообществами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), самым разнообразным из которых является микробиота толстой кишки. Кишечная микробиота может непосредственно биотрансформировать лекарственные препараты, принимаемые перорально и системно, в другие химические формы или метаболиты, которые могут изменять эффективность или токсичность исходного лекарственного средства. Известно, что микробиота кишечника человека к настоящему времени биотрансформирует более 50 фармацевтических препаратов, производя ферменты с различной каталитической активностью и, таким образом, определяя биологическую активность, биодоступность и токсичность нескольких природных или синтетических веществ [1, 2, 3].

Реакции, катализируемые бактериальными ферментами, включают: восстановление, гидролиз, гидроксирование, дигидроксирование,

деалкилирование, дезаминирование, декарбоксилирование, ацетилирование, деацетилирование и редко окисление [4]. Основными семействами бактериальных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, являются: β -глюкуронидазы, азoredуктазы, деметилазы, десульфатазы, сульфоксидредуктаза [5]. Микробный метаболизм лекарств в кишечнике приводит к образованию метаболитов с активными, неактивными или токсичными свойствами [6]. Образование этих микробных метаболитов происходит одновременно и часто конкурирует с метаболическими процессами хозяина. Таким образом, химия микробных превращений отличается от химии ферментов хозяина, и она может противодействовать метаболизму хозяина или обращать его вспять, в конечном счете изменяя фармакокинетику и фармакодинамику ксенобиотиков и их метаболитов. Кроме того, в то время как метаболизм хозяина происходит для детоксикации организма от ксенобиотиков, микробные модификации обычно

происходят для обеспечения микробов питательными веществами и энергией.

Кишечная микробиота может косвенно влиять на эффективность и токсичность лекарств, изменяя способность организма к метаболизму или процессы, происходящие в организме (влияя на функцию печени, изменяя экспрессию печеночных ферментов или метаболических генов, вмешиваясь в процессы детоксикации) [7].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одна их наиболее широко назначаемых групп лекарственных средств в различных

направлениях медицины, например, в кардиологии, ревматологии, неврологии. Негативное влияние этих препаратов на пищеварительную систему известно. Механизмы этого влияния связаны с ингибированием цитохромоксигеназы-1. Однако, развитие НПВП-эзофагопатии, -гастропатии, -энтеропатии может быть ассоциировано также с формированием изменений микробиоты ЖКТ, что изучено недостаточно. Также интересно рассмотреть возможные механизмы влияния кишечной микробиоты на метаболизм НПВП.

Влияние микробиоты ЖКТ на эффективность НПВП

Микробиоту кишечника можно рассматривать как важный метаболический «орган» для лекарственных препаратов, обладающий метаболической способностью, по меньшей мере, равной метаболической способности печени [7]. Кишечная микробиота может ограничивать всасывание лекарств в тонком кишечнике, увеличивая экспрессию белков межклеточной адгезии, утолщая защитный слой слизи оболочки и / или непосредственно изолируя химические вещества, чтобы предотвратить их всасывание [3]. Эти процессы могут влиять на биодоступность лекарств с последствиями для токсичности лекарств (на участке тела, где происходит биоаккумуляция лекарств) и/или эффективности лекарств (поскольку циркулируют более низкие концентрации лекарств). Кроме того, микробиота кишечника может регулировать экспрессию генов хозяина, участвующих в различных метаболических путях, включая регуляцию ядерных рецепторов, ферменты I и II фазы и транспортеры [3]. Более того, микробиота кишечника может вырабатывать микробные метаболиты, которые могут конкурировать с метаболизмом лекарств [8]. По оценкам ученых, микробиом желудочно-кишечного тракта включает ~3,3 миллиона микробных генов (в 150 раз больше, чем геном человека-хозяина), включая гены, участвующие в биодеградации ксенобиотиков и метаболических путях [9, 10].

Микробиота может влиять на распределение НПВП, их терапевтическую эффективность и токсичность. Микробиота кишечника может непосредственно вызывать химические модификации НПВП или может косвенно влиять на его

всасывание или метаболизм путем регулирования метаболических ферментов или процессов хозяина, что может иметь последствия для фармакокинетических и фармакодинамических свойств препарата [7]. Кроме того, бактериальные метаболиты могут конкурировать с лекарственными средствами за метаболические ферменты хозяина. Например, выработка п-крезола бактериями конкурирует с цитозольной сульфотрансферазой человека, участвующей в метаболизме ацетаминофена, так что увеличение выработки п-крезола вызывает снижение О-сульфирования ацетаминофена и усиление глюкуронизации [11].

Бактериальные ферменты, такие как β-глюкуронидаза, β-глюкозидаза, деметилаза, десульфатазы и другие ферменты, могут удалять небольшие молекулы, присоединенные к лекарственному средству ферментами хозяина в процессе метаболизма лекарственного средства. Этот процесс делает свободную молекулу исходного лекарственного средства доступной для реабсорбции (энтерогепатической циркуляции) организмом-носителем и, таким образом, увеличивает воздействие на организм-носитель самого лекарственного средства или его метаболитов. Такого рода реабсорбция продлевает воздействие лекарств в организме (более длительный период полувыведения) и часто способствует развитию токсичности [12]. Следовательно, в условиях изменения кишечной микробиоты с повышением уровня вышеуказанных бактериальных ферментов может косвенно приводить к повышению риска развития НПВП-осложнений со стороны ЖКТ.

Влияние приема НПВП на состав микробиоты ЖКТ

НПВП сами по себе могут непосредственно влиять на состав и функцию кишечной микробиоты или косвенно изменять физиологические свойства или функции организма хозяина, что, в свою очередь, может привести к дисбактериозу [7].

Применение НПВП может повлиять на состав микробиоты кишечника и метаболическую активность путем прямого воздействия на микробиоту (например, путем ингибирования /облегчения роста микроорганизмов, индуцирования гибели микробных клеток и/или влияния на метаболизм микроорганизмов) или путем косвенного

воздействия путем взаимодействия с хозяином (например, путем изменения метаболизма, среды кишечника, целостности слизистой оболочки и проницаемости). Как селективные, так и неселективные НПВП могут влиять на состав кишечной микробиоты у животных и человека (табл. 1) [7].

Хотя чрезмерный рост специфических бактерий после приема НПВП был признан в течение нескольких десятилетий, причины дисбактериоза, вызванного НПВП, неизвестны. Одна из гипотез заключается в том, что некоторые НПВП могут обладать антибактериальной активностью

Таблица 1
Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на содержание некоторых микроорганизмов в толстой кишке

Наименование НПВП	Испытуемые	Влияние на микробиоту толстой кишки	Первый автор, год
Индометацин 7.5 mg/kg	Крысы (самки)	↑ <i>Enterococcus faecalis</i> ↓ <i>Segmented filamentous bacteria</i>	Dalby A.B., 2006 [13]
Индометацин 7.5 mg/kg	Крысы (самки)	↑ <i>Bacteroides</i> and <i>Enterobacteriaceae</i> ↑ <i>Clostridium</i>	Terán-Ventura E., 2014 [14]
Индометацин 10 mg/kg	Мыши (самцы)	↑ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Ruminococcus</i> , ↑ <i>Lachnospiraceae</i> , ↑ <i>Anaeroplasm</i> ↑ rc4–4 ↓ <i>Bacteroides</i> ↓ S24–7	Liang X., 2015 [15]
Индометацин 10 mg/kg	Мыши	↑ <i>Firmicutes</i> ↓ <i>Bacteroides</i>	Xiao X., 2017 [16]
Напроксен 10 мг/кг 2 раза в день	Крысы	↓ <i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Bacteroides</i>	Syer S. D., 2015 [17]
Диклофенак 4 мг/кг 2 раза в день	Крысы	↑ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Bacteroidetes</i> ↓ <i>Firmicute</i>	Colucci R., 2018 [18]
Целекоксиб	Мыши	↑ <i>Coriobacteriaceae</i> ↓ <i>Lactobacillaceae</i> and ↓ <i>Bifidobacteriaceae</i>	Montrose D. C., 2016 [19]
Целекоксиб 200 мг 2 раза в день	Люди (женщины с ожирением)	Нет изменений	Bokulich N. A., 2016 [20]
Индометацин 75 мг 2 раза в день	Люди обоих полов	↑ <i>Bacteroidetes</i> (новое название филумов в скобках ♀) ↑ <i>Prevotellaceae</i> (♀) ↑ <i>Bacteroidetes</i> (♀) ↓ <i>Firmicutes</i> (♀) ↑ <i>Firmicutes</i> (♂) ↓ <i>Proteobacteria</i> (♂) ↓ <i>Alphaproteobacteria</i> (♂) ↓ <i>Proteobacteria</i> (♂) ↓ <i>Rhizobiales</i> (♂) ↓ <i>Proteobacteria</i> (♂) ↓ <i>Pseudomonadaceae</i> (♂)	Edogawa S., 2018 [21]

и непосредственно влиять на состав кишечной микробиоты (на метаболизм/рост бактерий и/или вызывая гибель микробных клеток). Об антибактериальном эффекте НПВП сообщалось *in vitro* для индометацина, диклофенака, ибупрофена, аспирина и целекоксиба [22, 23, 24]. На моделях мышинной инфекции диклофенак показал свою эффективность против *Salmonella Typhimurium* [25], и целекоксиб показал свою эффективность при кожной инфекции *S. aureus*, устойчивой к метициллину [26]. Однако до сих пор остается неизвестным, проявляется ли антибактериальная активность НПВП при терапевтических концентрациях препаратов *in vivo*; это может быть причиной дисбактериоза, наблюдаемого при приеме НПВП, и это может быть связано с энтеропатией, вызванной НПВП.

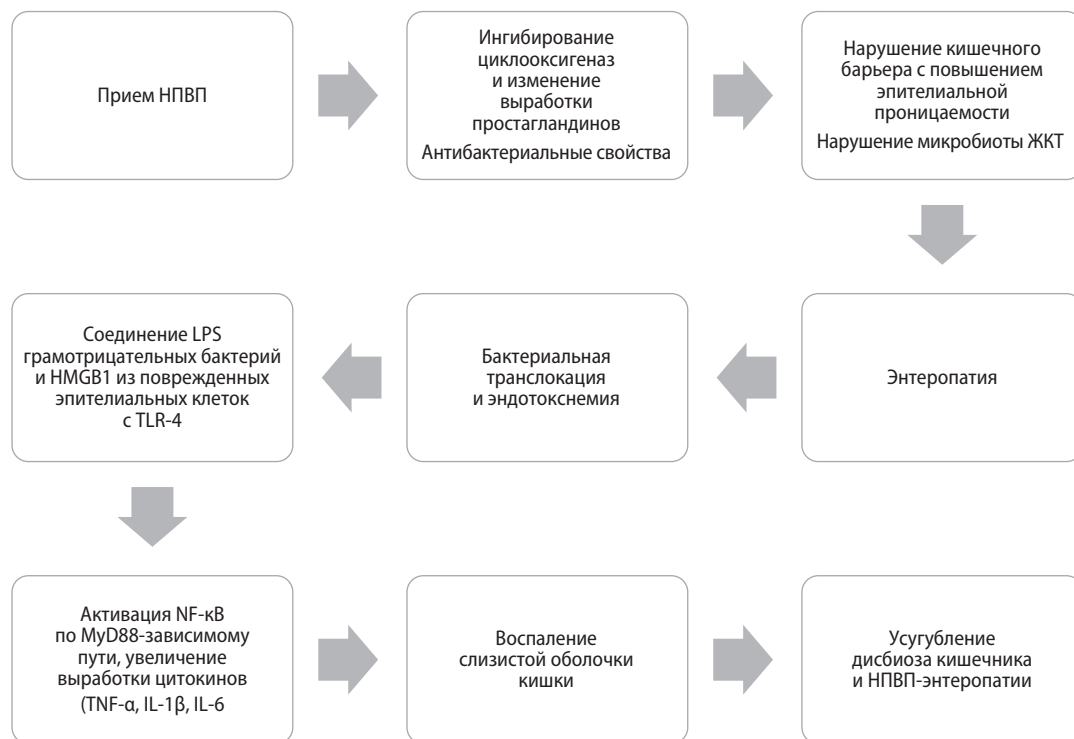
Есть данные, что НПВП могут изменять физиологические свойства или функции органов хозяина (например, изменяя среду в кишечнике, целостность и проницаемость слизистой оболочки, а также нарушая метаболизм хозяина и микроорганизмов), что, в свою очередь, может привести к дисбиозу ЖКТ [7].

Пациенты, принимающие НПВП, имеют профиль микробиоты кишечника, отличный от профилей тех, кто их не использует [27]. Например,

лечение аспирином вызывает изменение состава кишечной микробиоты в отношении *Prevotella*, *Bacteroides*, *Ruminococcaceae* и *Barnesiella*, тогда как целекоксиб и ибупрофен увеличивают количество ацидаминококковых и энтеробактериальных бактерий. Ибупрофен вызывает увеличение числа видов *Propionibacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Puniceicoccaceae* и *Rikenellaceae* по сравнению с теми, кто его не употребляет, или с теми, кто принимает напроксен [28].

Индометацин-индуцированное повреждение тонкой кишки у мышей может усугубиться за счет увеличения общего количества бактерий и доли граммотрицательных бактерий, а также за счет увеличения проницаемости слизистой оболочки кишечника посредством передачи сигналов глюкокортикоидными рецепторами, например, при хроническом стрессе у пациентов, испытывающих хроническую боль [29]. Это исследование показывает, что ось микробиота–кишечник–мозг может играть важную роль в развитии энтеропатии, вызванной НПВП, о чем сообщалось также при других патологических состояниях [30]. В условиях нарушенного баланса кишечной микробиоты повышается риск развития НПВП-индуцированной энтеропатии [7, 31, 32] (схема 1).

Схема 1.
Механизмы
взаимодействий
НПВП-микробиота
кишечника



Влияние приема аспирина на состав микробиоты ЖКТ

Аспирин, или ацетилсалициловая кислота, заслуживает отдельного внимания в связи с высокой частотой его назначения пожилым пациентам кардиологического профиля, которые зачастую уже имеют другие факторы риска развития дисбиоза ЖКТ. Полногеномное секвенирование образцов кала показало, что после приёма аспирина в течение 30 дней в дозе 100 мг в день, индекс Шеннона существенно не изменился, а индекс Симпсона снизился, а также состав кишечной микробиоты существенно изменился после лечения аспирином: было отмечено снижение численности *P. goldsteinii*, *Parabacteroides merdae* (*P. merdae*) и *Parabacteroides distasonis* (*P. distasonis*) [33].

Прием аспирина модулирует микрофлору кишечника и связанные с ней метаболиты, такие как желчные кислоты, но как это влияет на гомеостаз кишечника, остается неясным. В исследовании Li T. и соавт. (2024) у мышей, получавших аспирин, идентифицировали кишечный микроб *Parabacteroides goldsteinii*, рост которого подавляется аспирином [33]. У мышей, которым добавляли *P. goldsteinii* или его метаболит – 7-кето-листохоловую кислоту, наблюдалось снижение опосредованного аспирином повреждения слизистой оболочки кишки и кишечного барьера [33].

Есть исследования, в которых показано положительное влияние аспирина на кишечную микробиоту. Особого внимания заслуживает исследование, в котором показано, что аспирин уменьшает развитие колоректальных опухолей у мышей ArcMin/+

и мышей, получавших азоксиметан и декстран-сульфат натрия, в зависимости от присутствия кишечных микробов. *L. sphaericus* в кишечнике разлагает аспирин, что показано в исследованиях у мышей. Образцы фекалий мышей, получавших аспирин, были обогащены полезными бактериями при снижении количества патогенных бактерий [34]. В другом исследовании показано, что аспирин и его основной метаболит салициловая кислота изменяют рост штамма *Fusobacterium nucleatum* Fn7-1. На уровнях, которые не ингибируют рост микроорганизма, аспирин влияет на экспрессию гена Fn7-1. Оценка модуляции *F. nucleatum* аспирином in vivo на модели опухоли кишечника мыши ArcMin / +, в которой ежедневно перорально вводят Fn7-1, установила, что добавки аспирина достаточно для ингибирования *F. nucleatum*-потенцируемого опухолеобразования толстой кишки. При обследовании пациентов выявлено, что у лиц, ежедневно принимающих аспирин, количество фузобактерий в тканях аденомы толстой кишки ниже, что определяется количественной ПЦР, выполненной на ДНК аденомы. Эти данные подтверждают, что аспирин обладает прямой антибиотической активностью в отношении *F. nucleatum* и предполагают, что рассмотрение потенциального воздействия аспирина на микробиом является перспективным для оптимизации оценки соотношения риска и пользы при использовании аспирина в профилактике и лечении колоректального рака [35].

Особенности микробиоты кишечника на фоне приема НПВП у пожилых людей

Общее количество микробов снижается у пожилых людей (от 70 до 85 лет) по сравнению с более молодыми субъектами (средний возраст 28 лет), но оно выше у лиц старшего возраста, принимающих НПВП, по сравнению с лицами старшего возраста, не употребляющими их. Однако окончательный состав микробиоты пожилых людей, принимающих НПВП, свидетельствует о снижении содержания *Collinsella*, *Actinobacteria* и *Lactobacillus* по сравнению с пожилыми людьми, не употребляющими НПВП, и молодыми взрослыми, а относительно высокое количество лактобацилл наблюдалось только у пожилых пациентов, не принимавших НПВП [28]. На уровне рода была выявлена интересная связь между сокращением доли известных продуцентов

бутирата, принадлежащих к *Clostridium cluster XIVa*, таких как *Roseburia* и *Ruminococcus*, у пожилых людей [28].

При исследовании особенностей микробиоты у пятидесяти пяти пожилых людей (в возрасте 68–88 лет), принимавших НПВП, группу сравнения составили четырнадцать молодых людей (в возрасте 21–39 лет). Концентрации изобутирата, изовалерианата и лактата были статистически значимо ниже у пожилых людей, принимавших НПВП, чем у пожилых людей, не принимавших НПВП. Уровни короткоцепочечных жирных кислот и соотношение *Clostridium coccoides*-*Eubacterium rectale* были снижены у пожилых людей, принимающих НПВП, по сравнению с молодыми взрослыми [36].

Коррекция нарушений кишечной микробиоты у пациентов, принимающих НПВП

Микробиота кишечника представляет собой мишень для терапевтического вмешательства, поскольку изменение ее функциональности и метаболических возможностей может повысить эффективность НПВП и/или уменьшить побочные эффекты НПВП. В частности, в нескольких исследованиях сообщалось о положительном влиянии коррекции изменений кишечной микробиоты при повреждении тонкого кишечника, вызванном НПВП [37, 38].

Некоторые плохо всасывающиеся антибиотики, которые воздействуют на грамотрицательные бактерии, предотвращают энтеропатию, вызванную НПВП, у мышей [18, 39] и у людей [40, 41]. Однако, применение антибиотиков в течение длительного периода времени может быть вредным, поскольку это может увеличить риск развития бактерий с множественной лекарственной устойчивостью и/или энтерита, ассоциированного с приемом антибиотиков [17]. Следовательно, альтернативные препараты или способы изменения кишечной микробиоты могут стать лучшими кандидатами для профилактики или лечения энтеропатии, вызванной НПВП [42, 43].

Прием специфических штаммов пробиотиков у пациентов, длительно получающих НПВП, может помочь восстановить измененную микробиоту кишечника [42]. Предварительное лечение штаммом *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) улучшает индометацин-индуцированную энтеропатию за счет подавления инфильтрации нейтрофилов и экспрессии воспалительных цитокинов [44]. Аналогичным образом, L-молочная кислота, вырабатываемая LcS, подавляет индуцированное индометацином повреждение тонкого кишечника у крыс [44]. Супернатанты культур *Lactobacillus acidophilus* или *Bifidobacterium adolescentis* уменьшают вызванное НПВП повреждение подвздошной кишки, подавляя несбалансированный рост аэробных бактерий и перекисное окисление липидов у крыс [45]. Введение *Bifidobacterium*

adolescentis или *Faecalibacterium prausnitzii* перед применением напроксена приводит к значительному уменьшению повреждения кишечника у крыс, вероятно, за счет влияния на биосинтез цитопротекторных короткоцепочечных жирных кислот [17]. Сообщалось, что комбинация лактоферрина с *Bifidobacterium longum* защищает от энтеропатии, вызванной диклофенаком, у крыс частично за счет модуляции путей TLR-2/-4/ NF-κB [46]. *Lacticaseibacillus casei* значительно уменьшает количество поражений слизистой оболочки кишечника у пациентов, получавших низкие дозы аспирина, по сравнению с пациентами контрольной группы [47]. В двойном слепом исследовании употребление йогурта, содержащего *Lactobacillus gasseri*, уменьшает повреждение тонкого кишечника, вызванные приемом аспирина, и уменьшает жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта [48]. Пробиотическая смесь, состоящая из восьми различных живых бактерий (VSL#3), значительно снижает концентрацию кальпротектина в кале, маркера воспаления кишечника и энтеропатии, у здоровых добровольцев, получавших индометацин, по сравнению с теми, кто получал плацебо, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании [49]. В рандомизированном двойном слепом исследовании на здоровых добровольцах [50] было показано, что *Bifidobacterium breve* защищает от вызванного аспирином повреждения тонкого кишечника. Прием живых лактобактерий GG уменьшает нарушение целостности слизистой оболочки желудка, но не кишечника, вызванное индометацином, у здоровых людей [51]. С другой стороны, штаммы *Lactobacillus plantarum* не улучшали проницаемость кишечника, измененную индометацином, в ходе небольшого рандомизированного плацебо-контролируемого перекрестного исследования на здоровых добровольцах [52]. Сводные результаты исследований представлены в табл. 2.

Таблица 2
Влияние пробиотиков и синбиотиков на течение НП-ВП-гастропатии/энтеропатии

Штамм пробиотика/тип пробиотика	Испытуемые, вид НПВП	Влияние НПВП-поражение ЖКТ	Первый автор, год
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota (LcS), 10^7 – 10^9 КОЭ/г, в течение недели	Крысы Wistar (самцы), индометацин	Подавление индуцированного индометацином повреждения тонкой кишки Ингибирование активности миелопероксидазы и экспрессии мРНК фактора некроза опухоли альфа	Watanabe T, 2009 [44]
Супернатанты <i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC4356 2* 10^8 или <i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC15703 4,5* 10^9	Крысы Wistar (самцы), 5-бром-2-(4-фторфенил)-3-(4-метилсульфонилфенил) тиофен (BFMeT)	Уменьшение НПВП-повреждения подвздошной кишки Подавление несбалансированного роста аэробных бактерий Подавление перекисного окисления липидов	Kinouchi T, 1998 [45]
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> или <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> в течение 5 дней	Крысы, напроксен	Значительное уменьшение повреждения кишечника Позитивное влияние на биосинтез цитопротекторных короткоцепочечных жирных кислот	Syer SD, 2015 [17]
<i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>longum</i> JCM 1217 в течение 5 дней	Крысы, напроксен	Отсутствие значимого эффекта	Syer SD, 2015 [17]
<i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> NCC 1205	Крысы, напроксен	Значительное уменьшение повреждения кишечника	Syer SD, 2015 [17]
Комбинация лактоферрина с <i>Bifidobacterium longum</i>	Крысы, диклофенак	Протекция от НПВП-энтеропатии за счет модуляции путей TLR-2/-4/ NF-κB	Fornai M., 2020 [46]
Пробиотическая смесь, состоящая из восьми различных живых бактерий (VSL#3)* / плацебо	Здоровые добровольцы, индометацин	Значительное снижение фекального кальпротектина по сравнению с теми, кто получал плацебо	Montalto M., 2010 [49]
<i>Bifidobacterium breve</i> Bif195 5* 10^{10} КОЕ/г или плацебо ежедневно в течение 8 недель	35 (пробиотик) /31 (плацебо) здоровых добровольцев, аспирин 300 мг в день 6 недель	Уменьшение повреждения тонкой кишки	Mortensen B, 2019 [50]
<i>Lactobacillus</i> GG (LGG)	Здоровые добровольцы, индометацин	Уменьшает нарушение целостности слизистой оболочки желудка, но не кишечника	Gotteland M, 2001 [51]
<i>L. plantarum</i> WCFS1, CIP104448, TIFN101 или плацебо, 7-дневный пероральный прием с последующим 4-недельным перерывом	10 здоровых добровольцев, индометацин	Отсутствие влияния пробиотиков на соотношение лактулозы и рамнозы (показатель проницаемости тонкой кишки) <i>L. plantarum</i> TIFN101 оказал специфическое влияние на транскрипцию генов в процессе репарации в поврежденном кишечнике по данным анализа биоптатов тонкой кишки	Mujagic Z, 2017 [52]
<i>Lactocaseibacillus casei</i> 3 месяца / плацебо	13 (пробиотик) /12 (плацебо) пациентов, аспирин 100 мг в день в течение более 3 месяцев плюс омепразол по 20 мг	В группе <i>L. casei</i> наблюдалось значительное снижение количества разрывов слизистой оболочки по данным капсульной эндоскопии по сравнению с результатами в контрольной группе ($P = 0,039$).	Endo H, 2011 [47]
112 мл йогурта, содержащего <i>Lactobacillus gasseri</i> или плацебо два раза в день в течение 6 недель	64 пациента, аспирин	Уменьшение повреждения тонкой кишки по данным капсульной эндоскопии: меньше разрывов слизистой оболочки тонкой кишки и гиперемии, чем в группе плацебо ($p < 0,01$) Уменьшение жалоб со стороны ЖКТ	Suzuki T, 2017 [48]

Примечание:

* VSL#3 состав: *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis* (previously classified as *B. longum*), *Bifidobacterium lactis* (previously classified as *B. infantis*), *Lactobacillus acidophilus*, *actobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus helveticus* (previously classified as *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*)

Следует отметить, что, ребамипид, средство для системной цитопротекции, может предотвращать вызванное НПВП повреждение и улучшать заживление кишечника, в том числе, за счет регулирования кишечной микробиоты у животных [53–56] и у людей [57–62]. Защитный эффект ребамипида от повреждений тонкого кишечника при

приеме НПВП обусловлен несколькими механизмами, включая его способность активизировать экспрессию гена альфа-дефензина 5 и белков в тканях подвздошной кишки, что увеличивает численность грамположительных бактерий и уменьшает количество грамотрицательных микробов, как сообщалось, у мышей [55].

Заключение

Сложная взаимосвязь между микробиотой кишечника хозяина и НПВП может способствовать вариативности ответа на препараты данной группы и, в конечном итоге, влиять на исход терапии НПВП. Коррекция нарушений кишечной

микробиоты, в частности, с помощью пробиотических препаратов, может использоваться для профилактики или уменьшения патологии ЖКТ, ассоциированной с приемом НПВП [7].

Литература | References

- Koppel N., Maini Rekda V., Balskus E.P. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*. 2017 Jun 23;356(6344): eaag2770. doi: 10.1126/science.aag2770.
- Wilson I. D., Nicholson J.K. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Transl Res*. 2017 Jan;179:204–222. doi: 10.1016/j.trsl.2016.08.002.
- Collins S.L., Patterson A.D. The gut microbiome: an orchestrator of xenobiotic metabolism. *Acta Pharm Sin B*. 2020 Jan;10(1):19–32. doi: 10.1016/j.apsb.2019.12.001.
- Sousa T., Paterson R., Moore V., Carlsson A., Abrahamsson B., Basit A.W. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *Int J Pharm*. 2008 Nov 3;363(1–2):1–25. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.07.009.
- Wilkinson E.M., Ilhan Z.E., Herbst-Kralovetz M.M. Microbiota-drug interactions: Impact on metabolism and efficacy of therapeutics. *Maturitas*. 2018 Jun;112:53–63. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.03.012.
- Li H., He J., Jia W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(1):31–40. doi: 10.1517/17425255.2016.1121234.
- Maseda D., Ricciotti E. NSAID–Gut Microbiota Interactions. *Front Pharmacol*. 2020 Aug 7;11:1153. doi: 10.3389/fphar.2020.01153.
- Sun C., Chen L., Shen Z. Mechanisms of gastrointestinal microflora on drug metabolism in clinical practice. *Saudi Pharm J*. 2019 Dec;27(8):1146–1156. doi: 10.1016/j.jsps.2019.09.011.
- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
- Spanogiannopoulos P., Bess E.N., Carmody R.N., Turnbaugh P.J. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Apr;14(5):273–87. doi: 10.1038/nrmicro.2016.17.
- Clayton T.A., Baker D., Lindon J.C., Everett J.R., Nicholson J.K. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Aug 25;106(34):14728–33. doi: 10.1073/pnas.0904489106.
- Boelsterli U.A., Redinbo M.R., Saitta K.S. Multiple NSAID-induced hits injure the small intestine: underlying mechanisms and novel strategies. *Toxicol Sci*. 2013 Feb;131(2):654–67. doi: 10.1093/toxsci/kfs310.
- Dalby A.B., Frank D.N., St Amand A.L., Bendele A.M., Pace N.R. Culture-independent analysis of indomethacin-induced alterations in the rat gastrointestinal microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2006 Oct;72(10):6707–15. doi: 10.1128/AEM.00378–06.
- Terán-Ventura E., Aguilera M., Vergara P., Martínez V. Specific changes of gut commensal microbiota and TLRs during indomethacin-induced acute intestinal inflammation in rats. *J Crohns Colitis*. 2014 Sep;8(9):1043–54. doi: 10.1016/j.crohns.2014.02.001.
- Liang X., Bittinger K., Li X., Abernethy D.R., Bushman F.D., Fitzgerald G.A. Bidirectional interactions between indomethacin and the murine intestinal microbiota. *Elife*. 2015 Dec 23;4: e08973. doi: 10.7554/eLife.08973.
- Xiao X., Nakatsu G., Jin Y., Wong S., Yu J., Lau J.Y.W. Microbiota Mediates Protection Against Enteropathy Induced by Indomethacin. *Sci Rep*. 2017 Jan 9;7:40317. doi: 10.1038/srep40317.
- Syer S.D., Blackler R.W., Martin R. et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol*. 2015 Apr;50(4):387–93. doi: 10.1007/s00535–014–1032–1.
- Colucci R., Pellegrini C., Fornai M. et al. Pathophysiology of NSAID-Associated Intestinal Lesions in the Rat: Luminal Bacteria and Mucosal Inflammation as Targets for Prevention. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 29;9:1340. doi: 10.3389/fphar.2018.01340.
- Montrose D.C., Zhou X.K., McNally E.M. et al. Celecoxib Alters the Intestinal Microbiota and Metabolome in Association with Reducing Polyp Burden. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016 Sep;9(9):721–31. doi: 10.1158/1940–6207.CAPR-16–0095.
- Bokulich N.A., Battaglia T., Aleman J.O., Walker J.M., Blaser M.J., Holt P.H. Celecoxib does not alter intestinal microbiome in a longitudinal diet-controlled study. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22(5):464–5. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.013.
- Edogawa S., Peters S.A., Jenkins G.D. et al. Sex differences in NSAID-induced perturbation of human intestinal barrier function and microbiota. *FASEB J*. 2018 Jun 13;32(12): fj201800560R. doi: 10.1096/fj.201800560R.
- Annadurai S., Guha-Thakurta A., Sa B., Dastidar S.G., Ray R., Chakrabarty A.N. Experimental studies on synergism between aminoglycosides and the antimicrobial anti-inflammatory agent diclofenac sodium. *J Chemother*. 2002 Feb;14(1):47–53. doi: 10.1179/joc.2002.14.1.47.
- Shirin H., Moss S.F., Kancherla S., Kancherla K., Holt P.R., Weinstein I.B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs have bacteriostatic and bactericidal activity against *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;21(9):1388–93. doi: 10.1111/j.1440–1746.2006.01494.x.
- Chan E.W.L., Yee Z.Y., Raja I., Yap J.K.Y. Synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on antibacterial activity of cefuroxime and chloramphenicol against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017 Sep;10:70–74. doi: 10.1016/j.jgar.2017.03.012.
- Dastidar S.G., Ganguly K., Chaudhuri K., Chakrabarty A.N. The anti-bacterial action of diclofenac shown by inhibition of DNA synthesis. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Apr;14(3):249–51. doi: 10.1016/s0924–8579(99)00159–4.
- Thangamani S., Younis W., Seleem M.N. Repurposing celecoxib as a topical antimicrobial agent. *Front Microbiol*. 2015 Jul 28;6:750. doi: 10.3389/fmicb.2015.00750.
- Rogers M.A.M., Aronoff D.M. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Feb;22(2):178.e1–178.e9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.003.
- Mäkivuokko H., Tiihonen K., Tynkkynen S., Paulin L., Rautonen N. The effect of age and non-steroidal anti-inflammatory drugs on human intestinal microbiota composition. *Br J Nutr*. 2010 Jan;103(2):227–34. doi: 10.1017/S0007114509991553.
- Yoshikawa K., Kurihara C., Furuhashi H. et al. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *J Gastroenterol*. 2017 Jan;52(1):61–71. doi: 10.1007/s00535–016–1205–1.
- Collins S.M., Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*. 2009 May;136(6):2003–14. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.075.

31. Wang X., Tang Q., Hou H. et al. Gut Microbiota in NSAID Enteropathy: New Insights From Inside. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Jul 6;11:679396. doi: 10.3389/fcimb.2021.679396.
32. Rekatsina M., Paladini A., Cifone M.G., Lombardi F., Pergolizzi J.V., Varrassi G. Influence of Microbiota on NSAID Enteropathy: A Systematic Review of Current Knowledge and the Role of Probiotics. *Adv Ther.* 2020 May;37(5):1933–1945. doi: 10.1007/s12325-020-01338-6.
33. Li T., Ding N., Guo H. et al. A gut microbiota-bile acid axis promotes intestinal homeostasis upon aspirin-mediated damage. *Cell Host Microbe.* 2024 Feb 14;32(2):191–208.e9. doi: 10.1016/j.chom.2023.12.015.
34. Zhao R., Coker O.O., Wu J. et al. Aspirin Reduces Colorectal Tumor Development in Mice and Gut Microbes Reduce its Bioavailability and Chemopreventive Effects. *Gastroenterology.* 2020 Sep;159(3):969–983.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.004.
35. Brennan C.A., Nakatsu G., Gallini Comeau C.A. et al. Aspirin Modulation of the Colorectal Cancer-Associated Microbe *Fusobacterium nucleatum*. *mBio.* 2021 Apr 6;12(2):e00547–21. doi: 10.1128/mBio.00547-21.
36. Tiihonen K., Tynkkynen S., Ouwehand A., Ahlroos T., Rautonen N. The effect of ageing with and without non-steroidal anti-inflammatory drugs on gastrointestinal microbiology and immunology. *Br J Nutr.* 2008 Jul;100(1):130–7. doi: 10.1017/S000711450888871X.
37. Lanas A., Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion.* 2006;73 Suppl 1:136–50. doi: 10.1159/000089789.
38. Otani K., Tanigawa T., Watanabe T. et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion.* 2017;95(1):22–28. doi: 10.1159/000452356.
39. Watanabe T., Higuchi K., Kobata A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut.* 2008 Feb;57(2):181–7. doi: 10.1136/gut.2007.125963.
40. Davies G.R., Wilkie M.E., Rampton D.S. Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig Dis Sci.* 1993 Mar;38(3):417–25. doi: 10.1007/BF01316493.
41. Scarpignato C., Dolak W., Lanas A. et al. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology.* 2017 Apr;152(5):980–982.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.007.
42. Mani S., Boelsterli U.A., Redinbo M.R. Understanding and modulating mammalian-microbial communication for improved human health. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:559–80. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140007.
43. Gallo A., Passaro G., Gasbarrini A., Landolfi R., Montalto M. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 28;22(32):7186–202. doi: 10.3748/wjg.v22.i32.7186.
44. Watanabe T., Nishio H., Tanigawa T. et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009 Sep;297(3):G506–13. doi: 10.1152/ajpgi.90553.2008.
45. Kinouchi T., Kataoka K., Bing S.R., Nakayama H. Culture supernatants of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium adolescentis* repress ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal antiinflammatory drug by suppressing unbalanced growth of aerobic bacteria and lipid peroxidation. *Microbiol Immunol.* 1998;42(5):347–55. doi: 10.1111/j.1348-0421.1998.tb02294.x.
46. Fornai M., Pellegrini C., Benvenuti L. et al. Protective effects of the combination *Bifidobacterium longum* plus lactoferrin against NSAID-induced enteropathy. *Nutrition.* 2020 Feb;70:110583. doi: 10.1016/j.nut.2019.110583.
47. Endo H., Higurashi T., Hosono K. et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol.* 2011 Jul;46(7):894–905. doi: 10.1007/s00535-011-0410-1.
48. Suzuki T., Masui A., Nakamura J. et al. Yogurt Containing *Lactobacillus gasseri* Mitigates Aspirin-Induced Small Bowel Injuries: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Digestion.* 2017;95(1):49–54. doi: 10.1159/000452361.
49. Montalto M., Gallo A., Curigliano V. et al. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy – a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jul;32(2):209–14. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04324.x.
50. Mortensen B., Murphy C., O'Grady J. et al. *Bifidobacterium breve* Bif195 Protects Against Small-Intestinal Damage Caused by Acetylsalicylic Acid in Healthy Volunteers. *Gastroenterology.* 2019 Sep;157(3):637–646.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.008.
51. Gotteland M., Cruchet S., Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Jan;15(1):11–7. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00898.x.
52. Mujagic Z., de Vos P., Boekschoten M.V. et al. The effects of *Lactobacillus plantarum* on small intestinal barrier function and mucosal gene transcription; a randomized double-blind placebo controlled trial. *Sci Rep.* 2017 Jan 3;7:40128. doi: 10.1038/srep40128.
53. Mizoguchi H., Ogawa Y., Kanatsu K., Tanaka A., Kato S., Takeuchi K. Protective effect of rebamipide on indomethacin-induced intestinal damage in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Oct;16(10):1112–9. doi: 10.1046/j.1440-1746.2001.02592.x.
54. Diao L., Mei Q., Xu J.M., Liu X.C., Hu J., Jin J., et al. Rebamipide suppresses diclofenac-induced intestinal permeability via mitochondrial protection in mice. *World J Gastroenterol.* 2012 Mar 14;18(10):1059–66. doi: 10.3748/wjg.v18.i10.1059.
55. Tanigawa T., Watanabe T., Otani K. et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α -defensin 5. *Eur J Pharmacol.* 2013 Mar 15;704(1–3):64–9. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010.
56. Kurata S., Nakashima T., Osaki T. et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr.* 2015 Jan;56(1):20–7. doi: 10.3164/jcbn.14-67.
57. Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol.* 2008;43(4):270–6. doi: 10.1007/s00535-007-2155-4.
58. Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K. et al. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J Gastroenterol.* 2011 Jan;46(1):57–64. doi: 10.1007/s00535-010-0332-3.
59. Mizukami K., Murakami K., Abe T. et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol.* 2011 Dec 14;17(46):5117–22. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
60. Kurokawa S., Katsuki S., Fujita T. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 2014 Feb;49(2):239–44. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2.
61. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One.* 2015 Apr 15;10(4):e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330.
62. Ota K., Takeuchi T., Nouda S. et al. Determination of the adequate dosage of rebamipide, a gastric mucoprotective drug, to prevent low-dose aspirin-induced gastrointestinal mucosal injury. *J Clin Biochem Nutr.* 2016 Nov;59(3):231–237. doi: 10.3164/jcbn.16-49.