

ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ МЕТИРАПОНОМ КАК ПОДХОД ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ИХ ВКЛАДА В ГАСТРОПРОТЕКЦИЮ У КРЫС

© 2024 г. Л. П. Филаретова^{1, *}

¹Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: filaretovalp@infran.ru

Поступила в редакцию 29.07.2024 г.

После доработки 31.07.2024 г.

Принята к публикации 01.08.2024 г.

Согласно результатам наших исследований, глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на стрессорные ulcerогенные стимулы, являются гастропротективными факторами. Цель настоящей обзорной статьи — на примере анализа полученных данных показать, что ингибирование синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапоном может быть адекватным и ценным подходом для изучения вклада глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при острой активации гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАКС), в гастропротекцию у крыс. При оценке вклада глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся в ответ на умеренные, неulcerогенные в норме стрессоры или введение кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ), в гастропротекцию было показано, что угнетение продукции этих гормонов метирапоном приводит к: 1) трансформации неulcerогенных в норме стимулов в ulcerогенные; 2) устранению гастропротективного эффекта стрессорного прекодиционирования; 3) устранению гастропротективного эффекта КРФ. Эффекты метирапона воспроизвелись в условиях угнетения продукции глюкокортикоидных гормонов селективным антагонистом КРФ рецепторов 1 типа NBI 27914 и при блокаде глюкокортикоидных рецепторов их антагонистом RU38486. Приведенные данные свидетельствуют о том, что: а) глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на умеренные стрессорные стимулы, вносят вклад в защиту слизистой оболочки желудка в этих условиях, а также повышают ее устойчивость к последующим ulcerогенным воздействиям (т.е. вносят вклад в гастропротективный эффект стрессорного прекодиционирования); б) глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на введение КРФ, принимают участие в реализации его гастропротективного действия. Полученные результаты подтверждают, что активация ГГАКС является гастропротективным компонентом стрессорной реакции, а глюкокортикоидные гормоны, при этом продуцирующиеся, важными гастропротективными факторами.

Ключевые слова: гастропротекция, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система, глюкокортикоидные гормоны, индометацин, кортикотропин-рилизинг фактор, крысы, метирапон, стресс, стрессорное прекодиционирование, эрозии желудка

DOI: 10.31857/S1027813324040036, EDN: ENHJJA

ВВЕДЕНИЕ

Целостность слизистой оболочки желудка поддерживается за счет слаженной работы гастропротективных механизмов. Слизисто-бикарбонатный барьер, кровоток, регенерационные способности слизистой оболочки желудка относятся к ключевым из них [1–3]. В свою очередь, в их адекватной регуляции принимают участие разные гастропротективные факторы, среди которых хорошо известными являются простагландины (ПГ) [4], оксид азота (NO) [5] и пептиды, высвобождающиеся при активации капсаицин-чувствительных

нейронов (КЧН), которые являются афферентами с эфферентно-подобной функцией [6]. При этом ПГ, NO и КЧН действуют сообща, “в концерте друг с другом” [7]. Глюкокортикоидные гормоны среди гастропротективных факторов долгое время не числились. Более того, они считались ulcerогенными факторами, то есть способствующими язвообразованию в желудке.

Исследование вопроса о влиянии глюкокортикоидных гормонов на язвообразование в желудке при стрессе было стимулировано открытием ключевой роли гипоталамо-адренкортикальной системы и, соответственно, глюкокортикоидных

гормонов, в стрессорной реакции организма и описанием классической триады стресса, которые были сделаны Гансом Селье [8]. Объединив в триаду стресса гипертрофию коры надпочечников и язвы желудка, Селье привлек внимание к причинно-следственной связи между ними и первым начал проверять в эксперименте, не являются ли глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при стрессе, причиной стрессорного язвообразования в желудке, т.е. не являются ли они ulcerогенными гормонами. Результаты исследования, проведенного на гипофизэктомизированных и адреналэктомизированных крысах, привели Селье к заключению о том, что глюкокортикоидные гормоны не являются значимыми ulcerогенными факторами при стрессе [8].

Тем не менее, идея об ulcerогенных свойствах глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при стрессе, оставалась долгое время привлекательной для многих и со временем переросла в догму. В большой степени этому способствовало выявление побочного ulcerогенного влияния глюкокортикоидных гормонов при гормональной терапии [9] и последующая безосновательная экстраполяция ulcerогенных свойств экзогенных глюкокортикоидных гормонов на эндогенные гормоны, продуцирующиеся при стрессе. Представление об ulcerогенном влиянии стресс-индуцированных глюкокортикоидных гормонов оставалось стойким на протяжении нескольких десятилетий.

Для того, чтобы переоценить что-то, ставшее общепринятым, да еще в международном масштабе, требуются убедительные доказательства, а также определенная стойкость в их отстаивании под натиском неминуемого шквала неприятия и критики. В конце 80-х начале 90-х годов прошлого столетия мы получили первые результаты, свидетельствующие о том, что глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при стрессе, вносят важный вклад в защиту слизистой оболочки желудка от ее повреждений при стрессе, т.е. являются гастропротективными факторами [10, 11]. Параллельно публикациям, изначально в российских журналах, были и доклады на конференциях о результатах, поддерживающих новую точку зрения на стресс-продуцирующиеся глюкокортикоидные гормоны как на важные факторы защиты слизистой оболочки желудка. Хотя конструктивная критика, несомненно, — важный инструмент, способствующий прогрессу исследований, тем не менее, критика деструктивная, да еще негативно окрашенная, не всегда легка для восприятия. Выбирая тему статьи для выпуска журнала, посвященного памяти Николая Николаевича Дыгало, вспоминала Николая Николаевича и его учителя Евгения Владимировича Науменко. Евгений Владимирович был одним из старших авторитетных коллег, оказавшим мне горячую поддержку после

прозвучавшей однажды после доклада критики. Следом за словами поддержки предложил добавить для этих исследований в качестве еще одного подхода ингибитор синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапон и даже прислал мне на первую пробу небольшое количество препарата. Воспоминание об этом и определило мой выбор для темы статьи. Со временем мы начали активно использовать метирапон в своих многоплановых исследованиях. Этот подход позволил получить много важных результатов, поддерживающих гастропротективную роль глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при стрессе. Цель настоящей обзорной статьи — на примере анализа полученных в наших исследованиях данных показать, что ингибирование синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапоном может быть адекватным и ценным подходом для изучения вклада глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при острой активации ГГАС, в гастропротекцию у крыс.

ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ, ПРОДУЦИРУЮЩИХСЯ В ОТВЕТ НА СТРЕССОРНОЕ УЛЬЦЕРОГЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

Роль глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при стрессе, в стресс-индуцированном язвообразовании мы последовательно изучали в нескольких аспектах, используя разные подходы в экспериментах на крысах. Начали исследования с оценки роли тех глюкокортикоидных гормонов, которые продуцируются непосредственно при действии самого ulcerогенного стрессора, чтобы проверить могут ли они быть повинны в вызванном этим стрессором язвообразовании [10–12]. При этом использовали классический физиологический подход — угнетение функции системы, в нашем случае гипоталамо-гипофизарно-адренал-кортикальной системы (ГГАС), ответственной за продукцию глюкокортикоидных гормонов при стрессе, с последующей компенсацией угнетенной функции заместительной терапией кортикостероном (естественным для крыс глюкокортикоидным гормоном). Задача, которую ставили перед собой, заключалась в сравнении чувствительности слизистой оболочки желудка к ulcerогенному стрессорному воздействию у крыс с естественной (нормальной) продукцией кортикостерона в ответ на ulcerогенный стимул и угнетенной (недостаточной) продукцией кортикостерона. Важно специально отметить, что для угнетения стрессорной продукции гормонов мы использовали несколько методических подходов. Основными из них являлись: 1) разрушение паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса — главного источника кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ)-продуцирующих нейронов; 2) ингибирование синтеза

КРФ в ПВЯ гипоталамуса; 3) иммунонейтрализация АКТГ; 4) фармакологическая блокада ГГАС на уровне всех звеньев системы [10–12]. Отметим, что среди основных перечисленных подходов для угнетения стрессорной продукции глюкокортикоидных гормонов отсутствует адреналэктомия, поскольку, на наш взгляд, она не является адекватным для этой цели методом, что мы неоднократно обсуждали в наших статьях [12].

Повторение экспериментов с использованием разных подходов для угнетения стрессорной продукции кортикостерона и воспроизведение подобных результатов позволило нам убедиться, что регистрируемые эффекты действительно связаны с недостаточной продукцией кортикостерона у крыс во время стресса, а не чем-то иным, связанным со спецификой метода. Это же подтверждалось и с помощью заместительной гормональной терапии для крыс с недостаточной продукцией кортикостерона, которая заключалась во введении перед началом стрессорного ulcerогенного воздействия кортикостерона в специально подобранной дозе, имитирующей естественный нормальный стрессорный подъем уровня гормона в крови. В качестве стрессорного ulcerогенного стимула использовали 3 ч иммобилизацию при холоде или при погружении крыс в охлажденную воду (cold restraint or water immersion restraint) на фоне 24 ч голодания.

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что крысы с угнетенной стрессорной продукцией кортикостерона во время действия ulcerогенного стимула отличаются наибольшей чувствительностью слизистой оболочки желудка к его повреждающему действию, о чем свидетельствовало усугубление стресс-индуцированного язвообразования [10–12]. Заместительная терапия кортикостероном предотвращала или существенно уменьшала это усугубление. Подобное усугубление стресс-индуцированного язвообразования мы обнаружили и при блокаде глюкокортикоидных рецепторов их специфическим антагонистом RU-38486 [12, 13]. Полученные результаты свидетельствуют в пользу гастропротективной роли глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся в ответ на стрессорное ulcerогенное воздействие и, соответственно, не поддерживают их ulcerогенную роль [10–16].

Дополнительно к гастропротективной роли глюкокортикоидных гормонов в язвообразовании, индуцированном классическими стрессорами, мы выявили гастропротективную роль глюкокортикоидов, продуцирующихся при действии и других ulcerогенных стимулов: индометацина и аспирина [17–20], ишемии-реперфузии желудка [21]. При этом мы впервые обнаружили и сам факт активации ГГАС при ulcerогенном действии этих стимулов [18, 19].

При исследовании механизмов гастропротективного действия глюкокортикоидных гормонов было показано, что оно может опосредоваться благотворным влиянием гормонов на ключевые механизмы защиты слизистой оболочки желудка: кровотока, слизистый барьер, регенерационные способности [22–24], то есть на те “мишени”, через которые опосредуется и гастропротективное действие ПГ, NO, КЧН [25]. Это обстоятельство позволило нам предположить возможное взаимодействие глюкокортикоидных гормонов с этими защитными факторами при гастропротекции. Результаты проведенных исследований подтвердили это предположение: они показали способность глюкокортикоидных гормонов оказывать компенсаторное гастропротективное влияние в условиях недостаточного действия других защитных факторов [26]. Эти находки усиливают аргументы в пользу важного вклада глюкокортикоидных гормонов в гастропротекцию.

Приведенные результаты свидетельствуют о важной гастропротективной роли глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при активации ГГАС в ответ на ulcerогенные воздействия. Со временем результаты наших исследований привели к тому, что глюкокортикоидные гормоны появились в списке гастропротективных факторов со ссылками на наши публикации [27].

Продукция глюкокортикоидных гормонов повышается в ответ на действие стимулов различной модальности и интенсивности, в том числе и в ответ на умеренные стимулы, не приводящие к патологическим изменениям. Возникает вопрос о возможном вкладе и этих гормонов в гастропротекцию. Анализ результатов, полученных при исследовании этого вопроса, приведен в следующем разделе.

ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ, ПРОДУЦИРУЮЩИХСЯ В ОТВЕТ НА УМЕРЕННОЕ СТРЕССОРНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ И ВВЕДЕНИЕ КРФ

Одним из важных аспектов развития наших исследований является направленный на проверку возможности вклада в гастропротекцию тех глюкокортикоидных гормонов, которые продуцируются в ответ на умеренные, неulcerогенные, стимулы. Для проверки этой возможности исследования проводили в нескольких направлениях, при этом оценивали и сравнивали: а) эффекты умеренных, неulcerогенных в норме стимулов на слизистую оболочку желудка у крыс с естественной (нормальной) продукцией глюкокортикоидных гормонов в ответ на эти стимулы и у крыс с угнетенной продукцией этих гормонов; б) гастропротективное действие стрессорного прекодиционирующего

воздействия у крыс с нормальной продукцией глюкокортикоидных гормонов в ответ на это воздействие и у крыс с угнетенной продукцией этих гормонов; в) гастропротективное влияние экзогенного КРФ у крыс с нормальной продукцией глюкокортикоидных гормонов в ответ на введение КРФ и у крыс с угнетенной продукцией этих гормонов.

Для угнетения стрессорной продукции глюкокортикоидных гормонов в этих исследованиях особенно востребованным оказался подход с использованием ингибитора синтеза кортикостерона метирапона. Преимущество этого подхода заключается в том, что метирапон может оказывать кратковременное и, как показали результаты наших исследований, “неглубокое”, но значимое для проявления эффектов угнетение стрессорной продукции кортикостерона у крыс, что как раз и требовалось для выяснения поставленных вопросов.

Механизм угнетения продукции глюкокортикоидных гормонов метирапоном связан с его ингибирующим действием на фермент 11- β гидроксилаза, который катализирует превращение 11-дезоксикортикостерона в кортизол/кортикостерон [28, 29]. Метирапон используется как в клинике, так и в экспериментальных исследованиях на животных. В клинике метирапон активно используется для лечения пациентов с Кушинг синдромом, он рассматривается как препарат, способный контролировать гиперкортицизм эффективно, на длительный срок с высоким уровнем безопасности [28, 30, 31]. Область применения метирапона в экспериментальных исследованиях на крысах и мышах достаточно широка, при этом активное применение метирапона наблюдается в исследованиях, связанных с изучением роли глюкокортикоидных гормонов в поведении, памяти [29, 32–35].

Метирапон использовался для изучения роли глюкокортикоидных гормонов в стресс-индуцированном язвообразовании у крыс много лет назад, при этом не было обнаружено его эффекта на язвообразование [36].

Неульцерогенные стимулы трансформируются в ulcerогенные в условиях угнетенной продукции глюкокортикоидных гормонов метирапоном. Мы предположили, что глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на умеренные стрессорные стимулы, вносят вклад в защиту слизистой оболочки желудка в этих условиях. Проверая предположение, выясняли, изменяется ли чувствительность слизистой оболочки к этим стимулам в условиях угнетенной продукции глюкокортикоидных гормонов. Для этого сравнивали эффекты умеренных стрессорных стимулов на слизистую оболочку желудка у крыс с нормальной продукцией глюкокортикоидных гормонов в ответ на эти стимулы и у крыс с угнетенной продукцией этих гормонов.

В качестве неульцерогенного стрессорного стимула использовали кратковременную (15 мин) иммобилизацию крыс при холоде (cold restraint) на фоне 24 ч голода крыс. Для угнетения стрессорной продукции кортикостерона использовали метирапон, что являлось наиболее приемлемым в этих условиях подходом, прежде всего, из-за быстро развивающегося после его введения ингибирующего эффекта [33]. В этом случае мы избегали продолжительного ингибирования продукции гормонов до начала эксперимента, которое само по себе могло влиять на результат.

Для угнетения продукции кортикостерона в ответ на 15 мин иммобилизацию при холоде метирапон вводили в дозе 30 мг/кг за 30 мин до начала иммобилизации [37]. Доза метирапона была выбрана на основании данных литературы [33], схема введения препарата — на основании результатов пилотных исследований. Контрольным крысам вводили растворитель метирапона.

У контрольных крыс кратковременная (15 мин) иммобилизация на фоне предварительного 24 ч голодания вызывала резкое повышение уровня кортикостерона в крови, при этом у них не наблюдалось видимых поражений слизистой оболочки желудка. Введение метирапона приводило к угнетению, но не устранению стресс-индуцированного уровня кортикостерона в крови и появлению видимых эрозивных поражений слизистой оболочки [37]. Полученные данные свидетельствуют о том, что без нормального естественного повышения уровня кортикостерона в крови при стрессе слизистая оболочка желудка может быть уязвима даже при действии умеренных стрессоров. Согласно полученным результатам угнетение стресс-индуцированного уровня кортикостерона метирапоном приводит к тому, что неульцерогенные в норме стимулы становятся в этом случае ulcerогенными. Это заключение поддерживают данные, полученные нами и при угнетении стрессорного повышения уровня кортикостерона в крови другими способами: селективным антагонистом КРФ рецепторов 1 типа (КРФ-1 рецепторы) NBI 27914 или фармакологической гормональной блокадой ГГКС [37]. Воспроизведение в общем виде результатов, полученных при ингибировании стрессорной продукции кортикостерона метирапоном, в условиях ее ингибирования другими способами повышает надежность сделанного заключения. Таким образом, полученные данные подтверждают наше предположение о том, что глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на умеренные стрессорные стимулы, вносят вклад в защиту слизистой оболочки желудка в этих условиях.

Выявленный факт трансформации неульцерогенных в норме стрессорных стимулов в ulcerогенные при угнетении стресс-индуцированного уровня кортикостерона находится в соответствии

с ранее полученными нами данными о том, что неульцерогенные в норме стимулы такие как 20% этанол (per os) или аспирин (неульцерогенная доза, внутрибрюшинно) вызывают повреждение слизистой оболочки желудка у адреналэктомированных крыс [38]. Вместе с тем, результаты, полученные в стрессорных моделях с использованием краткосрочного и прицельного угнетения стрессорной продукции кортикостерона (с помощью метирапона, а также селективного антагониста КРФ-1 рецепторов NBI 27914), позволяют сделать заключение о вкладе в гастропротекцию именно стрессорной продукции кортикостерона [37].

Доза метирапона (30 мг/кг), выбранная на основании публикации наших венгерских коллег [33], является меньшей по сравнению с дозами метирапона, наиболее часто используемыми в экспериментах для ингибирования продукции кортикостерона у крыс [29, 32, 34, 39]. Меньшую дозу метирапона мы предпочли использовать как наиболее адекватную для решения нашей задачи с точки зрения степени угнетения стрессорного ответа (частичного, примерно 50%) и кратковременности эффекта. По этим же причинам мы использовали эту дозу метирапона (30 мг/кг) и для решения других поставленных задач, о которых речь пойдет в следующих разделах.

Гастропротективный эффект стрессорного прекондиционирования: исследование вклада глюкокортикоидных гормонов путем угнетения их продукции метирапоном. Согласно результатам, представленным в предыдущем разделе, без нормального естественного повышения стрессорного уровня кортикостерона в крови в ответ на умеренные стрессоры слизистая оболочка желудка может быть уязвима даже при их действии. Приведенные данные поддерживают предположение о возможности постоянного вклада в гастропротекцию глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся в ответ на умеренные стимулы, с которыми организм сталкивается постоянно. Возникает следующий вопрос, значимо ли это кратковременное повышение стрессорного уровня глюкокортикоидных гормонов в крови, индуцированное умеренными стимулами, для повышения устойчивости слизистой оболочки желудка к последующим ulcerогенным воздействиям. Вопрос является принципиальным для понимания механизмов гастропротективного эффекта стрессорного прекондиционирования, суть которого заключается в том, что умеренные стрессорные стимулы могут защищать слизистую оболочку желудка от последующих ulcerогенных воздействий [40]. Если кратковременное повышение стрессорного уровня глюкокортикоидных гормонов в крови, индуцированное умеренными стимулами, значимо для повышения устойчивости слизистой оболочки желудка к последующим ulcerогенным стимулам, то, следовательно, эти

гормоны вносят вклад в гастропротективный эффект стрессорного прекондиционирования.

Феномен стрессорного прекондиционирования заключается в том, что умеренные стрессорные стимулы повышают устойчивость организма и его систем к последующим повреждающим воздействиям. Хотя защитный эффект стрессорного прекондиционирования продемонстрирован и в отношении желудка [41–44], нельзя сказать, что он изучается интенсивно. Более активный интерес исследователей вызывает прекондиционирование ишемией-реперфузией, как локальной, так и дистантной по отношению к желудку, изучением которой мы также занимаемся [21, 45]. Одной из возможных причин не очень интенсивных исследований в моделях стрессорного прекондиционирования, но далеко не единственной, может являться сложность воспроизведения гастропротективного эффекта стрессорного прекондиционирования. Не в любой комбинации этих двух воздействий (умеренного стрессора и ulcerогенного стимула) удастся воспроизвести защитный эффект на слизистую оболочку желудка. В исследовании наших японских коллег с нашим участием [43] экспериментальным путем выявлена зависимость гастропротективного эффекта стрессорного прекондиционирования от продолжительности действия умеренного стрессора и временного интервала между двумя воздействиями [43]. При этом подобрана хорошо работающая модель для воспроизведения гастропротективного эффекта стрессорного прекондиционирования: умеренный стимул — 30 мин иммобилизация при холоде (cold restraint, 10 °C), 60 мин сохраняющаяся иммобилизация крыс при комнатной температуре (временный интервал между стимулами), ulcerогенный стимул — 6 ч иммобилизация при холоде (cold restraint, 10 °C) на фоне предварительного голодания крыс. Японские коллеги использовали эту модель для выяснения вклада ПГ и изоформ циклооксигеназы 1 и 2 в гастропротективный эффект стрессорного прекондиционирования [43]. В наших исследованиях эта модель использовалась для выяснения вклада глюкокортикоидных гормонов в гастропротективный эффект стрессорного прекондиционирования.

При изучении механизмов гастропротективного действия стрессорного прекондиционирования внимание исследователей преимущественно фокусировалось на роли ПГ. Это легко объяснить известным вкладом ПГ в защиту слизистой оболочки желудка со времен открытия феномена “цитопротекции в желудке” (“gastric cytoprotection”), которое сделал Андре Роберт (Andre Robert) 45 лет назад [46], и последующего открытия им феномена “адаптивной цитопротекции” (“adaptive cytoprotection”) [47]. Андре Роберт продемонстрировал, что введение крысам ПГ в дозах, которые не ингибируют секрецию соляной кислоты в желудке, предотвращает

образование геморрагических эрозий, индуцированных химическими стимулами. Свойство ПГ поддерживать целостность слизистой оболочки желудка на уровне клеток (“cellular integrity of the gastric mucosa”) и, благодаря этому, препятствовать образованию повреждений Андре Роберт назвал “цитопротекцией” [46]. Дополнительно к феномену “цитопротекции” (или “прямой цитопротекции” экзогенными ПГ) Андре Роберт описал феномен “адаптивной цитопротекции”, суть которой заключается в том, что умеренные раздражители защищают слизистую оболочку желудка от последующего повреждающего действия химических агентов за счет ПГ, высвобождающихся в ответ на умеренные раздражители [47]. При этом он опять делал акцент на поддержании целостности клеток слизистой оболочки желудка.

Феномен стрессорного прекондиционирования (а также и прекондиционирования ишемией-реперфузией) с его гастропротективным эффектом можно рассматривать как результат эволюции феномена “адаптивной цитопротекции” [40]. При этом следует подчеркнуть, что термин гастропротекция, пришедший на смену термину цитопротекция, подразумевает более комплексный в целом механизм защиты слизистой оболочки желудка, чем исходно предполагал Андре Роберт, и, кроме того, не ограничивается участием только ПГ [48]. Тем не менее, при такой эволюции от адаптивной цитопротекции к гастропротективному прекондиционированию доминантный интерес к ПГ сохранился. Выявлен важный вклад ПГ в реализацию гастропротективного эффекта стрессорного прекондиционирования [42, 43, 49].

Вопрос о вкладе глюкокортикоидных гормонов в гастропротективный эффект стрессорного прекондиционирования ранее не изучался и даже и не ставился, вероятно, по причине распространенного отношения к стрессу и продуцирующимся при этом глюкокортикоидным гормонам как факторам с негативными эффектами.

В наших исследованиях, направленных на изучение этого вопроса, вначале был подтвержден гастропротективный эффект стрессорного прекондиционирования (умеренной 30 мин иммобилизации крыс при холоде 10°C) в условиях ulcerогенной модели (6 ч иммобилизации при холоде 10°C с предварительным 18 ч голоданием крыс). Было показано, что умеренный стрессор, предъявленный в режиме прекондиционирования, вызывает уменьшение площади эрозий в желудке, индуцированных продолжительной иммобилизацией при холоде. Кроме того, было выявлено, что умеренный стрессор позитивно влияет на поддержание температуры тела крыс, которая в условиях продолжительного холодового стресса понижалась: стрессорное прекондиционирование предотвращало это понижение [44].

Как умеренный, так и ulcerогенный стрессор естественно приводили к увеличению содержания кортикостерона в крови у крыс. Для исследования вклада глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся в ответ на умеренный стрессор, в гастропротективный эффект стрессорного прекондиционирования мы сравнивали этот эффект у крыс с нормальной продукцией глюкокортикоидных гормонов в ответ на умеренный стрессорный стимул и у крыс с угнетенной продукцией этих гормонов. Для угнетения стрессорной продукции кортикостерона использовали метирапон (30 мг/кг, в/б), который вводили за 20 мин до начала действия умеренного стрессора.

Введение метирапона приводило к быстрому угнетению (но не устранению) стрессорной продукции глюкокортикоидных гормонов в ответ на умеренный прекондиционирующий стрессор и сопровождалось устранением гастропротективного эффекта этого стрессорного прекондиционирования. Более того, после введения метирапона исходно позитивный (гастропротективный) эффект стрессорного прекондиционирования трансформировался в негативный (проulcerогенный), о чем свидетельствовало резкое увеличение площади эрозий в этой ситуации по сравнению с исходной (без прекондиционирования) [44]. К устранению гастропротективного эффекта стрессорного прекондиционирования приводила также и блокада глюкокортикоидных рецепторов их специфическим антагонистом RU-38486 во время действия умеренного стрессора. Дополнительно у крыс, которым вводили метирапон или RU-38486, мы обнаружили и устранение превентивного эффекта стрессорного прекондиционирования на падение температуры тела [40, 44], что указывает на то, что один из механизмов гастропротективного действия стрессорного прекондиционирования связан с превентивным влиянием глюкокортикоидов на падение температуры тела.

Согласно полученным данным угнетение продукции глюкокортикоидных гормонов или блокада глюкокортикоидных рецепторов во время действия умеренного стрессора устраняют вызываемое этим стрессором в норме повышение устойчивости слизистой оболочки желудка к ulcerогенному действию последующего продолжительного стрессора. Полученные данные свидетельствуют о вкладе глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного эффекта стрессорного прекондиционирования.

Анализ результатов, полученных нами при исследовании вклада глюкокортикоидных гормонов в гастропротективный эффект прекондиционирования ишемией-реперфузией, не входит в задачи настоящей статьи. Тем не менее, следует отметить, что продемонстрированный вклад глюкокортикоидных гормонов в гастропротективный эффект

стрессорного прекондиционирования хорошо согласуется с выявленным в наших работах (также и с использованием метирапона) вкладом глюкокортикоидных гормонов в гастропротективный эффект прекондиционирования ишемией-реперфузией. Согласно этим результатам, глюкокортикоидные гормоны принимают участие в обеспечении гастропротективного действия прекондиционирования как локальной ишемией-реперфузией желудка [21], так и дистантной (по отношению к желудку) ишемией-реперфузией [45]. Вместе эти факты свидетельствуют о важном вкладе глюкокортикоидных гормонов в гастропротективные эффекты умеренных прекондиционирующих воздействий.

Гастропротективный эффект КРФ: исследование вклада глюкокортикоидных гормонов путем угнетения их продукции метирапоном. Еще одним аргументом в пользу гастропротективной роли глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при активации ГГАС, мог бы служить факт, свидетельствующий о вкладе глюкокортикоидных гормонов в гастропротективный эффект КРФ.

КРФ — ключевой нейрогормон, запускающий стрессорный ответ и играющий важнейшую роль в сохранении и восстановлении гомеостаза путем стимуляции активности ГГАС. КРФ принадлежит важная роль в интеграции функционирования различных систем организма при стрессе [50]. Хорошо известно, что введение КРФ как центральное, так и периферическое приводит к быстрому повышению уровня кортикостерона в крови у крыс, сопоставимому со стресс-индуцированным повышением, что показано и в наших работах [51–53].

Около 30 лет назад несколькими группами исследователей было продемонстрировано гастропротективное действие экзогенного КРФ, преимущественно при его центральном введении [54–58]. Гастропротективное действие КРФ выявлено в классических стрессорных ulcerогенных моделях: 3–4 ч иммобилизации при холоде [55, 57, 58] и 2–4 ч иммобилизации с погружением крыс в воду [54, 56].

Сразу после открытия гастропротективного эффекта КРФ была сделана попытка оценить участие глюкокортикоидных гормонов в его реализации. Поскольку у адреналэктомированных крыс гастропротективное действие КРФ при его центральном введении сохранялось, было сделано заключение о неучастии глюкокортикоидных гормонов в КРФ-индуцированной гастропротекции [56]. Долгое время вопрос оставался открытым. Существующая догма об ulcerогенном действии глюкокортикоидных гормонов, вероятно, влияла на отсутствие интереса к его прояснению. Выявленная нами гастропротективная роль глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при стрессе, стала основанием возобновить исследование этого вопроса.

Для начала требовалось воспроизвести гастропротективный эффект экзогенного КРФ в экспериментах на крысах. Исследования начали в условиях стрессорной ulcerогенной модели (3 ч иммобилизации при холоде 10°C, на фоне предварительного голодания крыс) при периферическом (в/б) введении КРФ, которое было выбрано по причине противоречивости существующих в литературе данных о влиянии КРФ при этом способе введения. Мы обнаружили, что внутрибрюшинное введение КРФ в малых дозах (1.25 или 2.5 мкг/кг) приводит к быстрому повышению уровня кортикостерона в крови у крыс и к уменьшению площади эрозий в желудке (проявлению гастропротективного эффекта) [52, 59].

На следующем этапе оценивали вклад глюкокортикоидных гормонов, индуцированных введением КРФ (1.25 мкг/кг, в/б, за 30 мин до ulcerогенного стимула), в его гастропротективное действие. Для этого сравнивали гастропротективное влияние КРФ у крыс с нормальной продукцией глюкокортикоидных гормонов в ответ на введение КРФ и у крыс с угнетенной продукцией этих гормонов. Метирапон (30 мг/кг, в/б, за 30 мин до введения КРФ) был использован для угнетения КРФ-индуцированной продукции кортикостерона у крыс [52, 59]. Все те же преимущества метирапона, о которых мы писали в предыдущих разделах, определили наш интерес именно к этому подходу и в этом случае: кратковременный ингибирующий эффект метирапона на синтез глюкокортикоидных гормонов и умеренность в ингибировании КРФ-индуцированного повышения уровня гормонов в крови. Введение метирапона, приводящее к угнетению КРФ-индуцированного уровня кортикостерона в крови у крыс, сопровождалось устранением гастропротективного действия КРФ [52, 60, 61]. К предотвращению гастропротективного действия КРФ приводила также и блокада глюкокортикоидных рецепторов их антагонистом RU-38486 [25]. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении глюкокортикоидных гормонов в гастропротективное действие КРФ в стрессорной ulcerогенной модели.

Поскольку данные литературы ограничиваются гастропротективными эффектами КРФ в стрессорных ulcerогенных моделях, мы проверили, может ли подобный защитный эффект КРФ проявляться и в условиях ulcerогенеза, индуцированного индометацином (35 мг/кг, в/б). Полученные результаты подтвердили эту возможность. Введение КРФ (1.25 мкг/кг и 2.5 мкг/кг, в/б, за 30 мин до введения индометацина) дозозависимо увеличивало уровень кортикостерона в крови у крыс и дозозависимо уменьшало площадь эрозий, индуцированных индометацином [53]. Введение метирапона (30 мг/кг, в/б, за 30 мин до введения КРФ) приводило к угнетению КРФ-индуцированного

повышения кортикостерона и устранению гастропротективного эффекта КРФ. Устранение гастропротективного эффекта КРФ в индометациновой ulcerогенной модели происходило также при угнетении КРФ-индуцированной продукции кортикостерона селективным антагонистом КРФ-1 рецепторов NBI 27914 и при блокаде глюкокортикоидных рецепторов их специфическим антагонистом RU-38486 [53].

Полученные данные убедительно демонстрируют возможность проявления гастропротективного действия КРФ при его периферическом введении, причем не только в стрессорной модели (3 ч иммобилизации при холоде), но в индометациновой ulcerогенной модели [53], а кроме того, также и при ulcerогенном действии ишемии-реперфузии желудка [59]. Согласно полученным результатам, глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на введение КРФ (в/б), вовлекаются в реализацию его гастропротективного действия как в стрессорной, так и индометациновой ulcerогенных моделях [52, 53, 59].

Поскольку в литературе отсутствовали данные о влиянии КРФ при его центральном введении на язвообразование, индуцированное индометацином, мы решили восполнить этот пробел. В наших экспериментах КРФ вводили в боковые желудочки мозга в специально подобранной дозе 10 мкг/крысу за 30 мин до инъекции индометацина. КРФ при центральном введении (10 мкг/крысу) приводил к быстрому и существенному повышению содержания кортикостерона в крови и это сопровождалось уменьшением площади эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка, индуцированных индометацином [62]. Для проверки участия глюкокортикоидных гормонов в выявленном гастропротективном эффекте КРФ также использовали метирапон. Предварительное введение метирапона, которое вызывало кратковременное ингибирование КРФ-индуцированной продукции кортикостерона, значительно ослабляло гастропротективное действие КРФ в индометациновой ulcerогенной модели [62]. Вместе с тем, тот факт, что метирапон лишь ослаблял, но не предотвращал совсем гастропротективное действие КРФ (при центральном введении), свидетельствует о значимом участии и других факторов в обеспечении этого защитного действия. Таким образом, гастропротективное действие КРФ при его центральном введении проявляется и в условиях ulcerогенного влияния индометацина. При этом, глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на введение КРФ, принимают участие в реализации его гастропротективного действия.

Выявленный факт, свидетельствующий о вкладе глюкокортикоидных гормонов в гастропротективный эффект экзогенного КРФ, является еще

одним аргументом в пользу гастропротективной роли глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при активации ГГКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные исследования, проведенные на крысах с использованием метирапона, продемонстрировали, что его использование может быть адекватным и ценным подходом для оценки вклада глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при острой активации ГГКС, в гастропротекцию.

При оценке вклада глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся в ответ на умеренные, неulcerогенные в норме стрессоры или введение КРФ, в гастропротекцию, было показано, что угнетение продукции этих гормонов метирапоном приводит к: 1) трансформации неulcerогенных в норме стимулов в ulcerогенные; 2) устранению гастропротективного эффекта стрессорного прекодиционирования; 3) устранению гастропротективного эффекта КРФ.

Эффекты метирапона воспроизвелись в условиях угнетения продукции глюкокортикоидных гормонов селективным антагонистом КРФ-1 рецепторов NBI 27914 и при блокаде глюкокортикоидных рецепторов их антагонистом RU38486. Приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что: а) глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на умеренные стрессорные стимулы, вносят вклад в защиту слизистой оболочки желудка в этих условиях, а также повышают ее устойчивость к последующим ulcerогенным воздействиям (т.е. вносят вклад в гастропротективный эффект стрессорного прекодиционирования); б) глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на введение КРФ, принимают участие в реализацию его гастропротективного действия.

Согласно полученным результатам, для устранения гастропротективного действия кортикостерона, продуцирующегося у крыс в ответ на умеренные стрессоры или введение КРФ, достаточно частичного угнетения стрессорной волны кортикостерона (угнетения около 50% нормального ответа), что было выявлено с помощью метирапона. Этот факт позволяет предположить, что для гастропротекции чрезвычайно важен полноценный естественный стрессорный гормональный ответ. Вероятно, только в этом случае происходит полноценная реализация ("развертывание") всей программы стрессорного ответа на уровне организма, что сказывается на функционировании всех его систем и отражается на повышении способности слизистой оболочки желудка противостоять ulcerогенным воздействиям. Результаты, полученные нами ранее при исследовании механизмов гастропротективного действия глюкокортикоидных

гормонов, свидетельствуют о том, что глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при острой активации ГГКС, могут вносить вклад в поддержание целостности слизистой оболочки желудка посредством их влияния на звенья общего гомеостаза в организме. Поддерживающее влияние глюкокортикоидов на артериальное давление, уровень глюкозы в крови, температуру тела может быть основой их благотворного действия на локальные факторы слизистой оболочки желудка [63]. Это, в свою очередь, означает, что гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов — неотъемлемая составляющая их общего адаптационного влияния.

Полученные данные подтверждают, что активация ГГКС является гастропротективным компонентом стрессорной реакции, а глюкокортикоидные гормоны, при этом продуцирующиеся, важными гастропротективными факторами.

БЛАГОДАРНОСТИ

Большая благодарность сотрудникам лаборатории экспериментальной эндокринологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН за проведение экспериментов или участие в экспериментах, результаты которых проанализированы в настоящей обзорной статье: Багаевой Татьяне Ростиславовне, которой уже нет с нами, Мязиной Марине Александровне, Морозовой Ольге Юрьевне, Колбасовой Татьяне Ивановне.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411784-3-3.1.8).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hagen S.J. // Curr. Opin. Gastroenterol. 2024. Jun 25. Online ahead of print
2. Szabo S. // J. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 29. Suppl 4. № S4. P. 124–132.
3. Tarnawski A., Ahluwalia A., Jones M.K. // Curr. Pharm. Des. 2013. Vol. 19. № 1. P. 126–132.
4. Wallace J.L. // Physiological Reviews. 2008. Vol. 88. № 4. P. 1547–1565.
5. Dejban P., Eslami F., Rahimi N., Takzare N., Jahansouz M., Dehpour A.R. // Eur. J. Pharmacol. 2020. Vol. 887. P. 173579.
6. Mózsik G., Szolcsányi J., Dömötör A. // Inflammopharmacology. 2007. Vol. 15. № 6. P. 232–245.
7. Whittle B.J.R., Lopez-Belmonte J., Moncada S. // Br. J. Pharmacol. 1990. Vol. 99. № 3. P. 607–611.
8. Селье Г. // Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз. 1960. 254 с.
9. Whitehouse M.W. // Inflammopharmacology. 2011. Vol. 19. № 1. P. 1–19.
10. Филаретова Л.П. // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1990. Т. 76. № 11. С. 1594–1600.
11. Филаретова Л.П., Филаретов А.А. // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1992. Т. 78. № 10. С. 77–83.
12. Filaretova L.P., Filaretov A.A., Makara G.B. // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 274. № 6. Pt. 1. P. G1024–1030.
13. Filaretova L. // Ther. Adv. Chronic Dis. 2011. Vol. 2. № 5. P. 333–342.
14. Filaretova L. // Auton. Neurosci. 2006. Vol. 125. № 1–2. P. 86–93.
15. Filaretova L., Bagaeva T. // Curr. Neuropharmacol. 2016. Vol. 1. № 8. P. 876–881.
16. Filaretova L., Podvigina T., Yarushkina N. // Curr. Pharm. Des. 2020. Vol. 26. № 25. P. 2962–2970.
17. Filaretova L. // Curr. Pharm. Des. 2013. Vol. 19. № 1. P. 29–33.
18. Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., Makara G. // J. Physiol. Paris. 2001. Vol. 95. № 1–6. P. 201–208.
19. Filaretova L., Bagaeva T., Makara G.B. // Life Sci. 2002. Vol. 71. № 21. P. 2457–2468.
20. Filaretova L.P., Podvigina T.T., Bagaeva T.R., Tanaka A., Takeuchi K. // Inflammopharmacology. 2005. V. 13. P. 27–43.
21. Bobryshev P., Bagaeva T., Filaretova L. // J. Physiol. Pharmacol. 2009. Vol. 60. Suppl 7. P. 155–160.
22. Filaretova L., Tanaka A., Miyazawa T., Kato S., Takeuchi K. // Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol. 2002. Vol. 283. № 5. G1082–1089.
23. Filaretova L.P., Podvigina T., Bagaeva T.R., Tanaka A., Takeuchi K. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004. Vol. 1018. № 812. P. 288–292.
24. Filaretova L., Bagaeva T., Podvigina T. // Inflammopharmacology. 2002. Vol. 10. № 4–6. P. 401–412.
25. Ярушкина Н.И., Подвигина Т.Т., Морозова О.Ю., Филаретова Л.П. // Успехи физиологических наук. 2023. Т. 54. № 4. С. 57–72.
26. Filaretova L., Bobryshev P., Bagaeva T., Podvigina T., Takeuchi K. // Inflammopharmacology. 2007. Vol. 15. № 4. P. 146–153.
27. Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. № 1. P. 41–60.
28. van der Sluis R.J., van den Aardweg T., Sijsenaar T.J.P., Van Eck M., Hoekstra M. // Biomolecules. 2023. Vol. 13. № 9. P. 1287.

29. Rooszendaal B., Bohus B., McGaugh J.L. // *Psychoneuroendocrinology*. 1996. Vol. 21. № 8. P. 681–693.
30. Castinetti F. // *Arch. Med. Res.* 2023. Vol. 54. № 8. P. 102908.
31. Roberto G., Aloini M.E., Biondo I., Ricci F., Maggio R., Lardo P., Stigliano A. // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2024. Vol. 24.
32. Hasan Z.W., Nguyen V.T., Ashley N.T. // *PeerJ*. 2024. Vol. 12. № 6.
33. Mikics É., Kruk M.R., Haller J. // *Psychoneuroendocrinology*. 2004. Vol. 29. № 5. P. 618–635.
34. Shishkina G.T., Kalinina T.S., Bulygina V.V., Lashakov D.A., Babluk E.V., Dygalo N.N. // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 12. P. e0143978.
35. Pegueros-Maldonado R., Pech-Pool S.M., Blancas J.J., Prado-Alcalá R.A., Arámburo C., Luna M., Quirarte G.L. // *Front. Behav. Neurosci.* 2024. Vol. 18. P. 1341883.
36. Murison R., Overmier J.B., Hellhammer D.H., Carmona M. // *Psychoneuroendocrinology*. 1989. Vol. 14. № 5. P. 331–338.
37. Filaretova L., Myazina M., Bagaeva T. // *Ideggyogy. Sz.* 2016. Vol. 69. № 9–10. P. 313–317.
38. Filaretova L., Bagaeva T., Podvigina T., Makara G. // *J. Physiol. Paris*. 2001. Vol. 95. № 1–6. P. 59–65.
39. Shishkina G.T., Bulygina V.V., Dygalo N.N. // *Psychopharmacology (Berl)*. 2015. Vol. 232. № 5. P. 851–860.
40. Filaretova L. // *Curr. Pharm. Des.* 2017. Vol. 23. № 27. P. 3923–3927.
41. Wallace J.L., Track N.S., Cohen M.M. // *Gastroenterology*. 1983. Vol. 85. № 2. P. 370–375.
42. Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Drozdowicz D., Pajdo R., Pawlik M., Brzozowska I., Hahn E.G. // *J. Physiol. Paris*. 2000. Vol. 94. № 2. P. 83–91.
43. Tanaka A., Hatazawa R., Takahira Y., Izumi N., Filaretova L., Takeuchi K. // *Dig. Dis. Sci.* 2007. Vol. 52. № 2. P. 478–487.
44. Filaretova L.P., Bagaeva T.R., Amagase K., Takeuchi K. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008. Vol. 1148. P. 209–212.
45. Filaretova L., Komkova O., Sudalina M., Yarushkina N. // *Front. Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 682643.
46. Robert A., Nezamis J.E., Lancaster C., Hanchar A.J. // *Gastroenterology*. 1979. Vol. 77. № 3. P. 433–443.
47. Robert A., Nezamis J.E., Lancaster C., Davis J.P., Field S.O., Hanchar A.J. // *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* 1983. Vol. 8. № 1. P. G113–121.
48. Szabó S. // *Acta Physiol. Hung.* 1989. Vol. 73. № 2–3. P. 115–127.
49. Wallace J.L., Cohen M.M. // *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* 1984. Vol. 247. № 2. Pt. 1. P. G127–132.
50. Stengel A., Taché Y. // *Exp. Biol. Med.* 2010. Vol. 235. № 10. P. 1168–1178.
51. Мязина М.А., Багаева Т.Р., Филаретова Л.П. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2014. Т. 100. № 12. С. 1421–1430.
52. Filaretova L., Bagaeva T., Morozova O. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2012. Vol. 32. № 5. P. 829–836.
53. Filaretova L.P., Morozova O.Y., Yarushkina N.I. // *J. Physiol. Pharmacol.* 2021. Vol. 72. № 5. P. 1–10.
54. Bakke H.K., Bogsnes A., Murison R. // *Physiol. Behav.* 1990. Vol. 47. № 6. P. 1253–1260.
55. Ray A., Henke P.G., Gulati K., Sen P. // *Brain Res.* 1993. Vol. 624. № 1–2. P. 286–290.
56. Shibasaki T., Yamauchi N., Hotta M., Masuda A., Oono H., Wakabayashi I., Ling N., Demura H. // *Life Sci.* 1990. Vol. 47. № 11. P. 925–932.
57. Wang L., Cardin S., Martinez V., Tache Y. // *Brain Res.* 1996. Vol. 736. № 1–2. P. 44–53.
58. Gunion M.W., Kauffman G.L., Tache Y. // *Am. J. Physiol.* 1990. Vol. 258. № 1. Pt. 1.
59. Филаретова Л.П., Багаева Т.Р., Морозова О.Ю. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2012. Т. 98. № 12. С. 1555–1566.
60. Filaretova L.P. // *Neurochemical Journal*. 2018. Vol. 12. № 2. P. 127–129.
61. Filaretova L.P., Morozova O.Yu. // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2022. Vol. 58. № 6. P. 1994–2006.
62. Мязина М.А., Багаева Т.Р., Филаретова Л.П. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2014. Т. 100. № 12. С. 1421–1430.
63. Filaretova L.P., Podvigina T.T., Bobryshev P.Yu., Bagaeva T.R., Tanaka A., Takeuchi K. // *Inflammopharmacology*. 2006. Vol. 14. № 5–6. P. 207–213.

Inhibition of Glucocorticoid Synthesis by Metyrapone as an Approach to Study Their Contribution to Gastroprotection in Rats

L. P. Filaretova¹

¹Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

According to the results of our research glucocorticoids produced in response to stress ulcerogenic stimuli are gastroprotective factors. The aim of this review article is to demonstrate, through the analysis of data obtained in our studies, that the inhibition of glucocorticoid synthesis by metyrapone can be an adequate and valuable approach for studying the contribution of glucocorticoids, produced during acute activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, to gastroprotection in rats. When studying the contribution of glucocorticoids produced in response to moderate, normally non-ulcerogenic stressors or to the administration of the corticotropin-releasing factor (CRF) to gastroprotection, it was shown that the suppression of these hormones by metyrapone leads to: 1) the transformation of normally non-ulcerogenic stimuli into ulcerogenic ones; 2) the elimination of the gastroprotective effect of stress preconditioning; 3) the elimination of the gastroprotective effect of CRF. The effects of metyrapone were reproduced under conditions of suppressed glucocorticoid production using the selective CRF-1 receptor antagonist NBI 27914 and the blockade of glucocorticoid receptors with their antagonist RU38486. The data presented suggest that: a) glucocorticoids produced in response to moderate stress stimuli contribute to the protection of the gastric mucosa under these conditions and increase its resistance to subsequent ulcerogenic stimuli (i.e., they contribute to the gastroprotective effect of stress preconditioning); b) glucocorticoids produced in response to CRF administration participate in the realization of its gastroprotective action. The data obtained confirm that the activation of the HPA axis is a gastroprotective component of stress response, and stress-produced glucocorticoids are important gastroprotective factors.

Keywords: gastroprotection, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, glucocorticoids, indomethacin, corticotropin-releasing factor, rats, metyrapone, stress, stress preconditioning, gastric erosions