

Un studiu histologic preliminar, într-un model experimental murin, de inducere a gastritei, comparativ cu efectul protector a unui preparat biologic.

A preliminary histological study, in an experimental murine model, of gastritis induction, compared to the protective effect of a biological preparation.

Sergiu Orășan-Alic, Diana Brezovan, Eugenia Dumitrescu, Mihai Folescu,
Daiana Ioana Cocoș, Florin Muselin, Alexandru O Doma, Romeo T. Cristina
Facultatea de Medicina Veterinara Timisoara

sergiuorasan@gmail.com

Cuvinte cheie: fitoterapie, ulcer peptic, gastrită indusă.

Keywords: phytotherapy, peptic ulcer, medicinal plant.

Rezumat

Ulcerul peptic este o afecțiune cronică ce afectează un număr semnificativ de persoane din întreaga lume, estimat la aproximativ 10% din populația globală. Acesta este rezultatul unui dezechilibru între factorii agresivi, precum sucul gastric și aciditatea crescută a acestuia, și mecanismele de apărare ale mucoasei stomacului și intestinului subțire. Aspecte precum expunerea la anumite substanțe sau infecția cu bacterii precum *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) sunt considerate factori declanșatori în apariția ulcerului peptic. Printre factorii de risc se numără utilizarea frecventă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și nivelurile ridicate de stres. Tratamentele convenționale pentru ulcerul peptic includ inhibitorii pompei de protoni (IPP) și antagoniștii receptorilor de histamină-2 (H2), care sunt eficiente în scăderea secreției de acid gastric. Cu toate acestea, aceste tratamente pot fi asociate cu efecte secundare și pot duce la recurențe sau interacțiuni nedorite cu alte medicamente. În contrast, abordările naturale și terapiile complementare au câștigat popularitate în gestionarea și tratarea ulcerului peptic. Plantele medicinale și compușii activi din acestea au fost recunoscuți pentru proprietățile lor antiinflamatoare și de protecție a mucoasei stomacului. Unele plante precum *Curcuma Longa* sau *Angelica Keiskei* au fost studiate pentru potențialul lor de a reduce inflamația și de a promova vindecarea ulcerelor, precum și alte preparate naturale cum ar fi lăptișorul de matcă sau propolisul, provenite din apicultură. De exemplu, lăptișorul de matcă este cunoscut pentru proprietățile sale antiinflamatoare și antimicrobiene, care pot contribui la reducerea iritației mucoasei gastrice și la vindecarea ulcerărilor. *Angelica Keiskei*, cu compușii săi activi, a demonstrat capacitatea de a proteja mucoasa și de a reduce producția excesivă de acid gastric. Turmericul, bogat în curcumină, este un alt ingredient studiat pentru efectele sale antiinflamatoare și antioxidante, care pot sprijini vindecarea și reducerea simptomelor ulcerului peptic.

Abstract

Peptic ulcer disease is a chronic condition that affects a significant number of people worldwide, estimated at approximately 10% of the global population. This is the result of an imbalance between aggressive factors, such as gastric juice and its increased acidity, and the defense mechanisms of the lining of the stomach and small intestine. Aspects such as exposure to certain substances or infection with bacteria such as *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) are considered triggers in the development of peptic ulcers. Risk factors include frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and high levels of stress. Conventional treatments for peptic ulcers include proton pump inhibitors (PPIs) and histamine-2 (H2) receptor antagonists, which are effective in decreasing gastric acid secretion. However, these treatments may be associated with side effects and may lead to recurrences or unwanted interactions with other medications. In contrast, natural approaches and complementary therapies have gained popularity in the management and treatment of peptic ulcers. Medicinal plants and their active compounds have been recognized for their anti-inflammatory and protective properties of the stomach lining. Some plants such as *Curcuma Longa* or *Angelica Keiskei* have been studied for their potential to reduce inflammation and promote ulcer healing, as well as other natural preparations such as royal jelly or propolis, derived from beekeeping. For example, royal Jelly is known for its anti-inflammatory and antimicrobial properties, which can help reduce irritation of the gastric mucosa and heal ulcers. *Angelica Keiskei*, with its active compounds, has demonstrated the ability to protect the mucosa and reduce the excessive production of gastric acid. Turmeric, rich in curcumin, is another ingredient studied for its anti-inflammatory and antioxidant effects, which may support healing and reduce peptic ulcer symptoms.

1. Introducere

Ulcerul peptic, o afecțiune care implică formarea de leziuni la nivelul mucoasei stomacului sau al duodenului, este rezultatul unui dezechilibru între factorii care afectează integritatea mucoasei și cei care o deteriorează.

Această leziune este adesea indusă de acidul gastric și se caracterizează prin afectarea mucoasei, uneori pătrunzând chiar în straturile adânci ale stomacului, cum ar fi submucoasa sau stratul muscular [58].

Estimările arată că între 5 și 10% din populația generală se confruntă cu această afecțiune [1, 13].

Cu toate acestea, datele epidemiologice recente au evidențiat o tendință de scădere a incidenței, a numărului de internări în spital și a ratei de mortalitate asociate cu ulcerul peptic [20].

Acest declin poate fi atribuit introducerii de noi terapii și îmbunătățirii igienei, contribuind la reducerea infecțiilor cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), o bacterie cunoscută pentru implicarea sa în apariția ulcerului peptic [3].

Tradițional, se credea că deteriorarea mucoasei în cazul bolii peptice este consecința unui mediu acid hipersecretor, asociat adesea cu factori alimentari sau stres.

Printre factorii de risc se numără infecția cu *H. pylori*, consumul de alcool și tutun, precum și utilizarea de medicamente antiinflamatoare (AINS).

Infecția cu *H. pylori* și utilizarea de AINS sunt considerate principalii factori de risc atât pentru ulcerul gastric, cât și pentru cel duodenal.

Cu toate acestea, doar o mică proporție dintre persoanele infectate cu *H. pylori* sau care utilizează medicație antiinflamatoare nesteroidiene, dezvoltă ulcere peptice, fapt ce subliniază importanța sensibilității individuale în afectarea mucoasei [1, 20].

Cercetările au relevat că polimorfismele funcționale în diverse gene de citokine, cum ar fi interleukina-1-beta (IL-1B), pot influența producția de interleukină 1β la nivelul mucoasei, influențând astfel asocierea dintre *H. pylori* și bolile gastroduodenale [20].

De asemenea, riscul de complicații asociate cu ulcerul peptic, cum ar fi hemoragiile la nivelul tractului gastrointestinal superior, este mai mare la consumatorii de AINS și aspirină, în special, atunci când acestea sunt utilizate în combinație cu anticoagulante [12, 15].

Analize ale unor studii au constatat că utilizarea de aspirină și infecția cu *H. pylori* crește riscul de boală ulceroasă peptică [11].

Există, de asemenea, un subset de cazuri de ulcer idiopatic, care reprezintă aproximativ o cincime din totalul cazurilor [8].

Mecanismele precise din spatele dezvoltării ulceratiilor idiopatice rămân neclare, însă studiile sugerează implicația unui dezechilibru între factorii care contribuie la integritatea mucoasei și cei care o afectează (cum ar fi ischemia, medicamentele, steroizi sau agenții chimioterapeutici, precum și radioterapia), alături de factori precum viruși, histamină, bypass-ul gastric și tulburările metabolice [16].

Se pare că stresul psihologic poate, de asemenea, să joace un rol în creșterea incidenței ulcerului peptic [13].

Ulcerul peptic rămâne o afecțiune complexă, iar înțelegerea completă a mecanismelor sale de dezvoltare și a factorilor care contribuie la evoluția sa este esențială pentru gestionarea și tratarea eficientă a acestei probleme de sănătate.

2. Materiale și Metode

Studiul nostru și-a propus să abordeze, o cale alternativă de tratament a gastritei provocate de administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene, designul experimental propus desfășurându-se pe 24 de șoricei de laborator din linia BALB/c (12 masculi și 12 femele).

Șoarecii incluși în experiment au fost divizați în 2 loturi mari, primul lot fiind lotul în care s-a indus gastrita cu aspirină și nu a fost tratat cu nici un preparat fitoterapeutic, iar cel de-al doilea lot, căruia i sa administrat prin gavaj oral mixtura preparatelor biologice așa cum au fost descrise mai jos.

Din cele 2 loturi incluse în experiment, s-au efectuat două sacrificări, în acord cu

metodologiile în vigoare [Directiva 2010, NRC, 2011].

Prima sacrificare în ziua 7, de la administrarea inițială a aspirinei, iar a doua sacrificare s-a efectuat în ziua 14.

2.1. Protocol experimental

Inducerea gastritei s-a efectuat cu administrarea de aspirină de la compania farmaceutică Bayer, în doză de 20 de mg / șoarece.

Au fost alese ca și preparate biologice 2 extracte din plante (*Curcuma Longa* și *Angelica Keiskei*), sub formă standardizată și lăptișorul de matcă liofilizat, achiziționate din comerț.

Doza a fost calculată prin extrapolarea dozelor din medicina umană în medicina veterinară, folosind Legea lui Löwe [9].



Figura 1. Curcuma Lipozomală
0.2 ml/ șoarece (7 mg/șoarece)



Figura 2. Lăptișor de Matcă
0.2 ml (0.2 mg/șoarece)



Figura 3 si 4. *Angelica Keiskei*
0.2 ml (2 mg/șoarece)

Din cele 3 produse biologice, s-a efectuat o mixtură care s-a administrat timp de 7 respectiv 14 zile, post inducerii gastritei cu aspirină.

Administrarea mixturii s-a efectuat prin administrarea intra-gastrică cu o sondă de tip „gavaj oral”.

Pentru prelucrarea histologică a fost analizată citoarhitectura stomacului (mucoasă/submucoasă/musculară).



Figura 5. Conținerea și administrarea intragastrică la șoricel din linia BALB/c.

2.2. Studiul histologic

Fragmentele de piele au fost fixate în alcool etilic 80°, pentru minim 7 zile, după care au fost spălate, deshidratate și incluse în parafină.

Secțiunile astfel pregătite au fost prelucrate pentru studiul histologic prin colorația Hematoxină-Eozină. Imaginile histologice au fost captate utilizând programul software al microscopului Olympus CX41.

3. Rezultate și discuții

Ulcerul peptic reprezintă rezultatul unei afecțiuni patologice în care echilibrul biologic

dintre factorii care apără și cei care agresează mucoasa tractului gastro-intestinal este perturbat.

Printre principalii factori endogeni agresivi care contribuie la această tulburare se numără acidul clorhidric gastric, pepsina (o enzimă gastrică), radicalii liberi reactivi și oxidanții, leucotrienele (substanțe produse de celulele sistemului imunitar care pot provoca inflamație), refluxul biliar și endotelinele (substanțe care reglează tonusul vascular).

Acești factori acționează în mod colectiv pentru a afecta integritatea mucoasei gastro-intestinale și pot contribui la formarea ulcerărilor [7].

Factorii defensivi care protejează mucoasa gastrică includ bariera mucusului gastric, bicarbonatul, fluxul sanguin mucosal, fosfolipidele active de suprafață, prostaglandinele (PG), oxidul azotic (NO) și performanța antioxidantă, atât enzimatică, cât și neenzimatică.

Acești factori sunt esențiali pentru menținerea integrității mucoasei și pentru protejarea acesteia împotriva agresiunilor provenite din mediul gastric și din alte surse endogene.

Prin acțiunea lor sinergică, acești factori contribuie la susținerea și protejarea mucoasei gastro-intestinale împotriva leziunilor și a formării ulcerărilor peptice [7, 19].

În prezentul studiu s-a urmărit acțiunea protectoare a asocierii produselor biologice, dintre Curcuma, *Angelica Keiskei* și a lăptișorului de matcă liofilizat, comparativ cu lotul netartat, cărui i s-a administrat doar aspirină.

Examenul microscopic s-a efectuat la nivelul mucoasei, submucoasei și a musculoasei de la nivelul stomacului, organele fiind recoltate în ziua 7 și 14, post inducere a gastritei.

Din punct de vedere histologic la lotul care a primit doar aspirină și a fost sacrificat la 7 zile post administrare, s-a constatat prezența edemului peritubular la nivelul mucoasei și a submucoasei.

De asemenea, prezența unor zone cu eroziune și cu infiltrat inflamator la nivelul mucoasei și a submucoasei.

La nivelul celulelor mucoase de la nivelul stomacului sau a stratului protector de mucus, epiteliul columnar monostratificat prezintă o ușoară degenerescență, iar în zonele de mucoasă cu aspect aparent normal s-a constatat instalarea unui ușor edem (**Figura 6**).

După 14 zile s-a constatat din nou prezența edemului peritubular, la nivelul mucoasei.

De asemenea, cito-arhitectura stomacului relevă, zone cu epiteliu integru, zone cu aspect aparent normal cu ușoare semne de ameliorare, dar și zone cu epiteliu discontinuu, însoțite de infiltrat inflamator (**Figura 6**).

Comparativ cu lotul de șoricea care a primit tratament fitoterapic, la lotul sacrificat la 7 zile, s-a observat, un infiltrat inflamator mai redus, existând în continuare zone cu aspect normal și zone de eroziune.

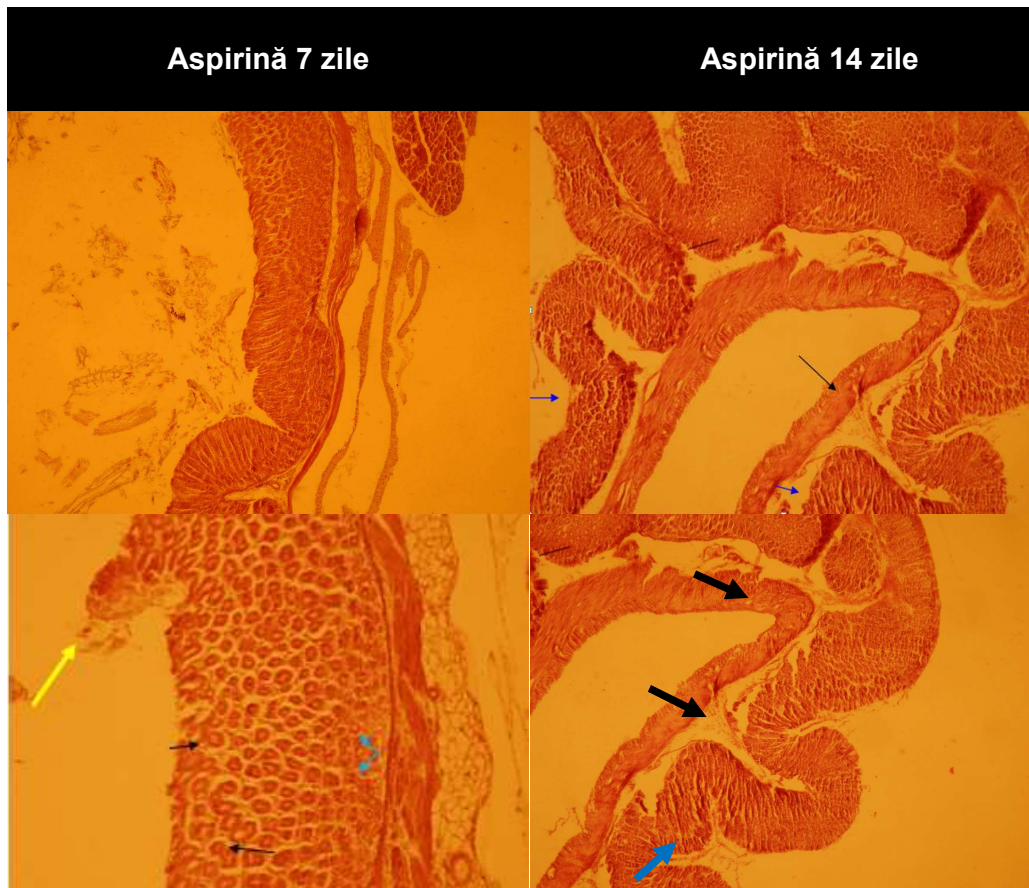
O modificare importantă a fost, că, la lotul tratat, s-a observat absența edemului, comparativ cu lotul netratat, unde edemul peritubular a fost prezent (**Figura 7**).

La lotul sacrificat după 14 zile de tratament, sunt încă prezente zone de eroziune ușoară, concomitent cu zone cu aspect normal și epiteliu continuu. Suplimentar, s-au identificat desprinderea celulelor mucoase și lipsa infiltratului inflamator (**Figura 7**).

Mucusul gastric acționează ca o barieră care restricționează expunerea celulelor gastrice la diferiți agenți nocivi de origine atât exogenă, cât și endogenă. Creșterea producției de mucus ar putea constitui un factor central în vindecarea ulcerului, prin protejarea țesutului deteriorat împotriva diferiților agresori, cum ar fi unele medicamentele și oxidanții.

De fapt, secreția de mucus contribuie evident la îmbunătățirea recuperării epiteliale după leziuni acute, prin formarea unui capac mucoid peste reepitelizarea inițială.

În plus, formarea capacității de tamponare și neutralizarea acidului clorhidric luminal sunt principalele funcții fiziologice ale mucusului gastric [2, 10].





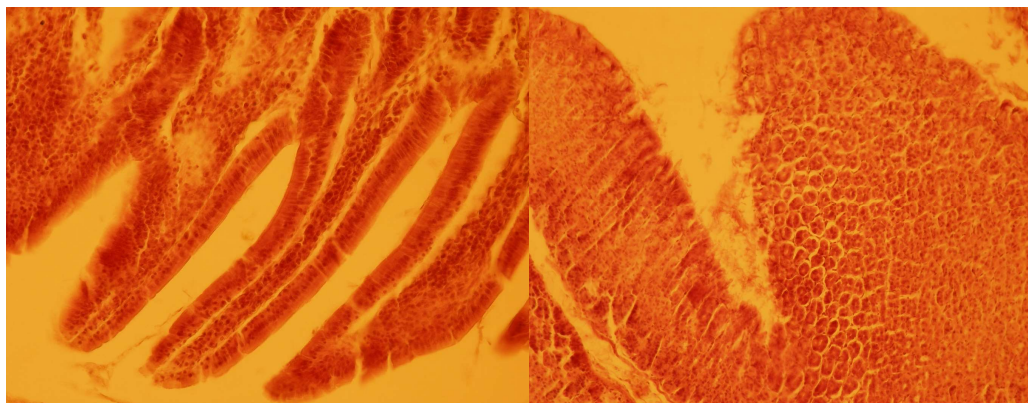
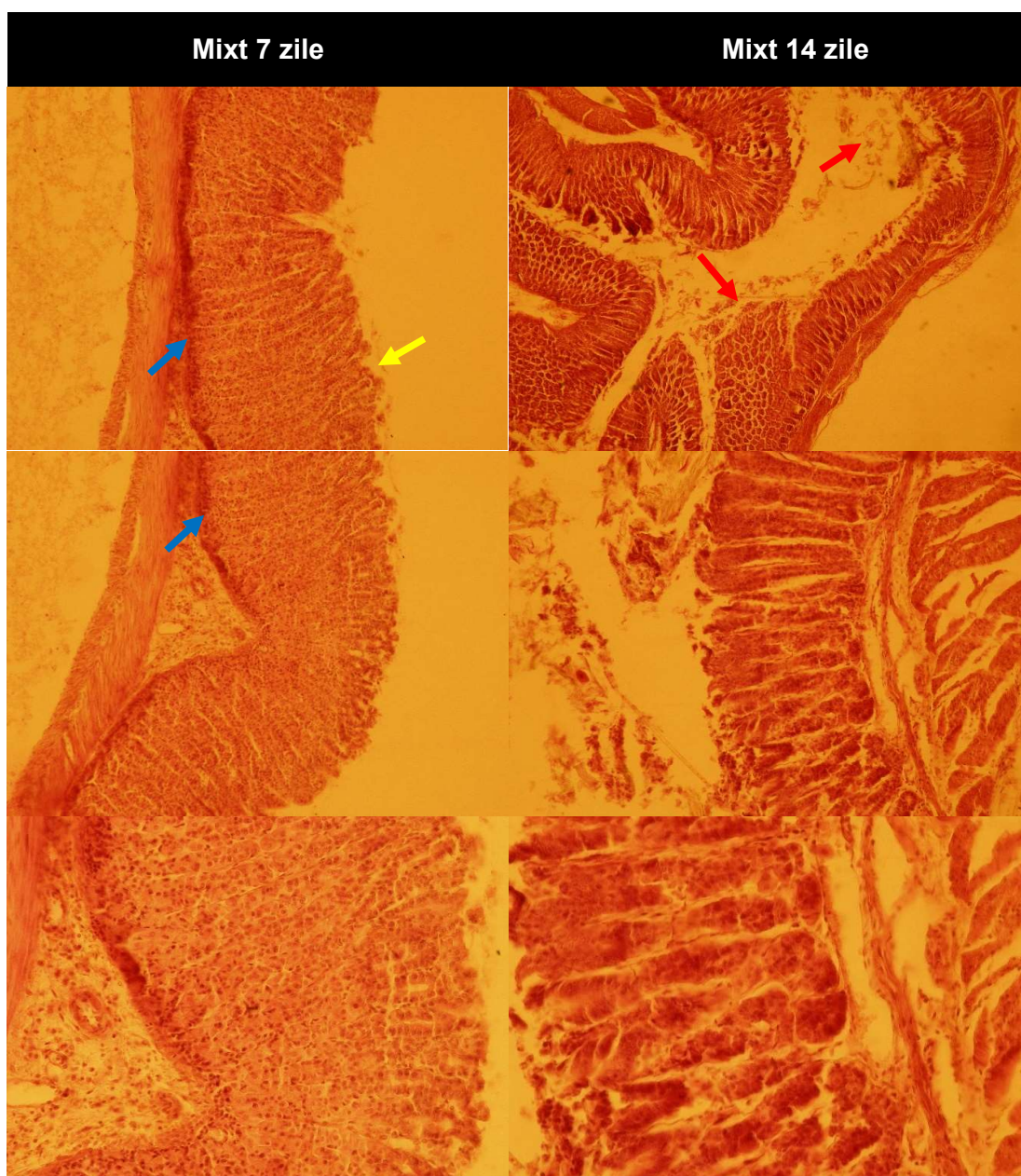


Figura 6. Secțiune histologică din stomacul șoricelului, cu modificări de Edem peritubular →, Zona de eroziune →, Infiltrat inflamator →, Celule mucoase degenerate → (Col. H.E. ob. 4×, 10×, 20×, 40×).



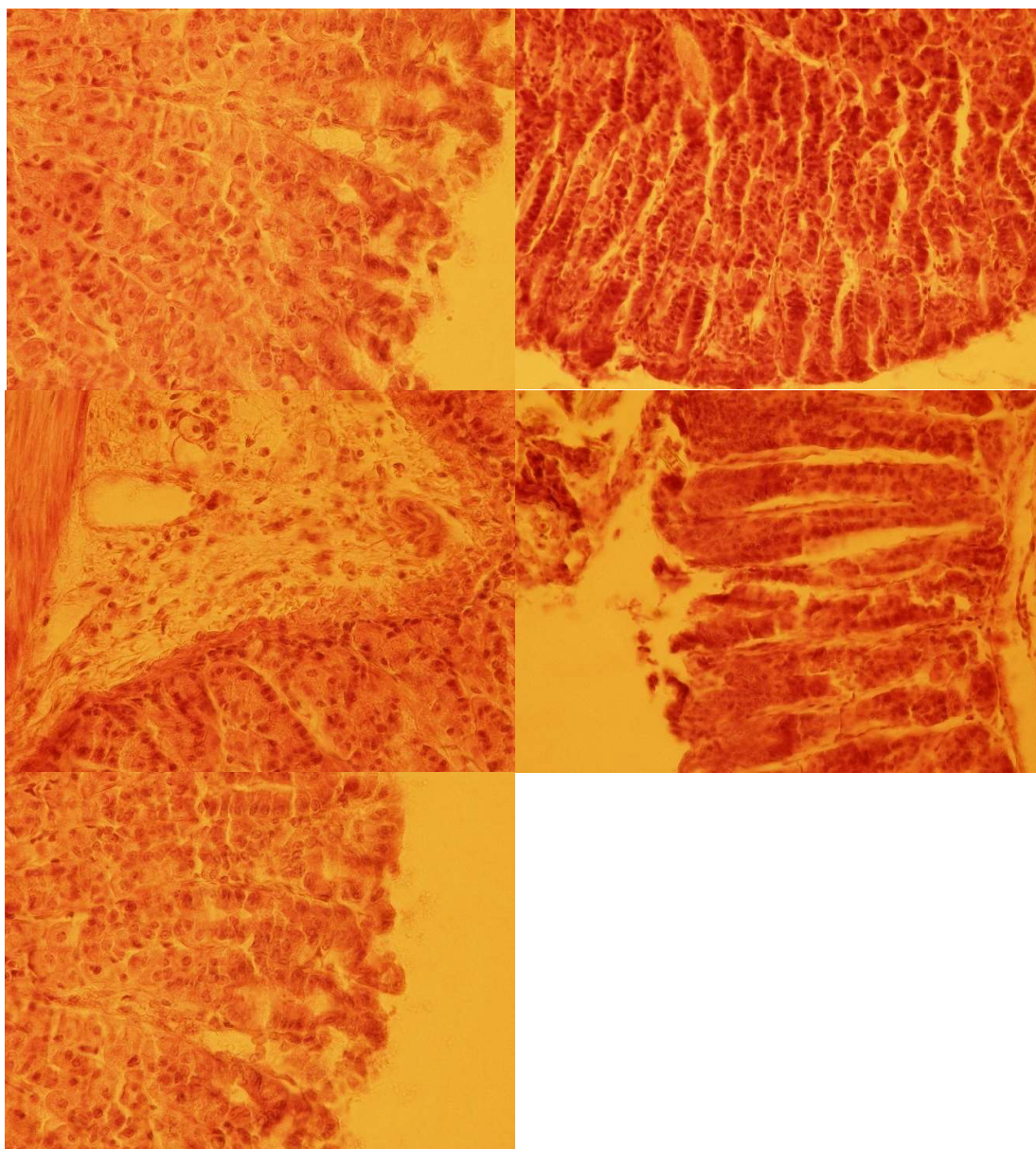


Figura 7. Secțiune histologică din stomacul șoricelului, cu modificări de edem peritubular → Zonă de eroziune → Infiltrat inflamator → Celule mucoase degenerate → (Col. H.E. ob. 4×, 10×, 20×, 40×).

Conform mai multor articole științifice ulcerul peptic indus de antiinflamatoarele nesteroidiene este cea mai gravă complicație a oricărei terapii sintetice cu medicamente [4, 21].

Acum este bine recunoscut faptul că ulcerarea indusă de AINS este mediată prin suprimarea căii dependente de ciclooxygenază (COX) și ulterior blocarea sintezei de prostaglandine (PG).

Diversele aspecte, precum interacțiunile dintre leucocite și endoteliu, infiltrarea neutrofilelor, dezechilibrul citokinelor și stresul

oxidativ al mucoasei, contribuie la patogeneza leziunilor mucoasei gastrice inițiate de antiinflamatoare.

Activarea moleculelor de adeziune, inclusiv a moleculelor de adeziune celulară (CAM) și a moleculei de adeziune intercelulară (ICAM-1), este asociată cu infiltrarea neutrofilelor în mucoasa gastrică. Aceste procese complexe sunt parte a mecanismelor prin care AINS-urile pot induce leziuni ale mucoasei gastro-intestinale, ceea ce poate duce la ulceratii și complicații grave pentru pacienți.

Articolele științifice relevante evidențiază amploarea și complexitatea acestor efecte adverse asociate cu utilizarea AINS-urilor în tratamentul clinic. [16, 20].

Ca și în cazul altor studii efectuate și în cazul studiului prezentat, aspirina s-a demonstrat ca fiind un agent de inducere a gastritei excelent, reafirmând legitimitatea acestei molecule, de a fi utilizată în studii experimentale de inducere a gastritei pe animale de laborator.

De asemenea asocierea dintre preparatele fitoterapetice, *Curcuma longa* și *Angelica keiskei*, ultima fiind mai puțin studiată, plus lăptișorul de matcă, produse biologice dovedite deja științific ca având un rol de ameliorare a inflamației mucoasei stomacului, în studiile efectuate pe animale de laborator, a rezultat că administrarea acestora poate să amelioreze leziunile histologice induse în urma administrării.

Exact, mecanismul principal al leziunilor asociate cu AINS la nivelul mucoasei gastroduodenale implică inhibiția sistemică a ciclooxigenazei-1 (COX-1), care este responsabilă pentru sinteza prostaglandinelor.

Aceasta este asociată cu o serie de efecte adverse, incluzând reducerea fluxului sanguin al mucoasei, diminuarea secreției de mucus și bicarbonat și inhibarea proliferării celulare.

Administrarea concomitentă de prostaglandine exogene și utilizarea AINS selective pentru ciclooxigenaza-2 (COX-2) au fost asociate cu o reducere a deteriorării mucoasei și a riscului de ulcere.

Prin urmare, strategiile terapeutice care vizează administrarea concomitentă a acestor compuși pot diminua efectele negative ale antiinflamatoarelor nesteroidiene, asupra mucoasei gastro-intestinale.

Aceste abordări selective pot reprezenta o direcție în gestionarea eficientă a bolilor, minimizând efectele secundare asociate cu utilizarea AINS-urilor în tratamentele clinice [5].

Cu toate acestea, proprietățile fizico-chimice diferite ale AINS provoacă diferențe în toxicitatea lor [6].

Antiinflamatoarele nesteroidiene perturbă fosfolipidele de la nivelul mucoasei și duc la

decuplarea mitocondriilor oxidative, fosforilarea, inițiind astfel afectarea mucoasei.

Antiinflamatoarele nesteroidiene, când sunt expuse la un mediu cu aciditate crescută, cum este sucul gastric cu un pH scăzut în jurul valorii de 2, experimentează o schimbare chimică.

Ele devin protonate, adică se leagă de un proton la nivel atomic. Acest proces le permite să treacă mai ușor prin membranele lipidice pentru a intra în celulele epiteliale care acoperă mucoasa gastro-intestinală. Acolo, mediul este mai puțin acid, cu un pH de aproximativ 7,4.

În acest mediu mai alcalin, AINS-urile se schimbă chimic și eliberează ionii de hidrogen (H⁺), devenind astfel mai puțin capabile să traverseze cu eficiență membranele lipidice. În consecință, rămân blocați în interiorul celulelor epiteliale, acumulându-se în ele. Această acumulare poate declanșa modificări în funcționarea celulară normală.

De exemplu, poate afecta procesul de fosforilare oxidativă, care este esențial pentru producerea de energie în celulele noastre.

Prin reducerea activității mitocondriale, AINS-urile pot compromite capacitatea celulelor de a genera energie, determinând o scădere a nivelului general de energie disponibilă pentru funcționarea optimă a organismului. Pe lângă aceasta, antiinflamatoarele nesteroidiene, pot crește permeabilitatea celulelor epiteliale, ceea ce poate duce la o penetrare mai ușoară a substanțelor nocive sau la pierderea substanțelor benefice, perturbând integritatea și funcționarea normală a mucoasei gastro-intestinale.

Astfel, aceste schimbări induse de AINS pot contribui la deteriorarea mucoasei și la apariția ulcerărilor în tractul gastro-intestinal [17].

4. Concluzii

- Studiul nostru a reconfirmat eficiența aspirinei de a induce gastrită pe modele murine.
- Semne de ameliorare la nivelul citoarhitecturii stomacului au fost constatate atât la lotul tratat cât și la cel netratat, în ziua 14 de sacrificare.
- Loturile tratate cu asocierea dintre *Curcuma Longa*, *Angelica Keiskei* și lăptișorul de matcă au prezentat semne clare de ameliorare a

leziunilor histologice, atât la 7 zile după inducerea gastritei, cât și la 14 zile, comparativ cu loturile experimentale netrate.

- Administrarea aspirinei, concomitent cu anumiți constituenți fitochimici, pot reduce reacțiile adverse asociate cu administrarea pe termen lung, a medicației și pot duce la reducerea cheltuielilor globale cu tratamentele pentru ulcerul peptic și administrarea necorespunzătoare de AINS.

5. Recomandări

- Recomandăm efectuarea de studii noi, prin investigarea diferitelor extracte de plante care pot conduce la descoperirea unor noi medicamente sigure cu activitate gastroprotectoare.
- Folosirea întotdeauna a plantelor cu activitate antioxidantă ridicată, mai ales în tratamentele folosite în ulcerul peptic.
- Formularea de noi forme farmaceutice medicamentoase, care să aibă în componență și principii active din plante.

Bibliografie

1. **Ami D. Sperber, Shrikant I. Bangdiwala, Douglas A. Drossman, Uday C. Ghoshal, Magnus Imren, Jan Tack, William E. Whitehead, et al.**, Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, *Gastroenterology*, **Volume 160, Issue 1, Page 99-+, Published JAN 2021.**
2. **Arakawa T, Watanabe T, Tanigawa T, Tominaga K, Fujiwara Y, Morimoto K.** Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance. *World Gastroenterol.* 2012;18:4811–4822.
3. **Ardalani, H.; Avan, A.; Ghayour-Mobarhan, M.** Podophyllotoxin: a novel potential natural anticancer agent. *Avicenna J. Phytomed.*, 2017, 7(4), 285-294.[PMID: 28884079].
4. **Bahramsoltani R, Farzaei MH, Rahimi R.** Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: an integrative review. *Arch Dermatol Res.* 2014;306:601–617.
5. **Bhala, N.; Emberson, J.; Merhi, A.; Abramson, S.; Arber, N.; Baron, J.A.; Bombardier, C.; Cannon, C.;**
6. **Bjarnason, I.; Scarpignato, C.; Takeuchi, K.; Rainsford, K.D.** Determinants of the short-term gastric damage caused by NSAIDs in man. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007, 26, 95–106. [CrossRef].
7. **Borrelli F, Izzo AA.** The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytother Res.* 2000;14:581–591.
8. **Charpignon C.; Lesgourgues B.; Pariente A.; Nahon S.; Pelaquier A.; Gatineau-Sailliant G.; Roucayrol A.M.; Courillon-Mallet, A.;** Group de l'Observatoire National des Ulcères de l'Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux (ANGH). Peptic ulcer disease: One in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013, 38, 946–954.
9. **Cristina RT, Teusdea V.** Ghid de farmacie și terapeutică veterinară, 2008, Ed. Brumar, Timisoara.
10. **Halter F, Tarnawski AS, Schmassmann A, Peskar BM.** Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. *Gut.* 2001;49:443–453.
11. **Huang, J.Q.; Sridhar, S.; Hunt, R.H.** Role of helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: A meta-analysis. *Lancet.* 2002, 359, 14–22.
12. **Lanas Á.; Carrera-Lasfuentes P.; Arguedas Y.; García S.; Bujanda L.; Calvet X.; Ponce J.; Perez-Aisa, Á.; Castro M.; Muñoz M.; et al.** Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015, 13,906–912.e2.
13. **Lanas A.; Chan, F.K.L.** Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017, 390, 613–624.
14. **Levenstein S.; Rosenstock S.; Jacobsen R.K.; Jorgensen T.** (2015)

- Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*, 13, 498–506.e1.
15. **Masclee G.M.; Valkhoff, V.E.; Coloma P.M.; de Ridder M.; Romio, S.; Schuemie M.J.; Herings R.; Gini R.; Mazzaglia G.; Picelli G.** (2014); et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*, 147, 784–792.
 16. **McColl K.E.** (2009) *Helicobacter pylori* - negative nonsteroidal anti-inflammatory drug-negative ulcer. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 38, 353–361.
 17. **Mössner J.** (2016) The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors. *Deutsch. Arztebl. Int.* 2016, 113,477–483.
 18. **Orasan A.S, Moruzi F.R. , Dumitrescu E, Muselin F., Doma A.O., Vlad Corina , Folescu M., Cristina R.T.** (2022). The pathogenesis of gastritis - A complete approach to pathological mechanisms, histological changes, at the level of the gastric mucosa, and the classification of gastric lesions. *Medicamentul Veterinar / Vet Drug*.16(2):16-31
 19. **Repetto MG, Llesuy SF.** (2002) Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35:523–534.
 20. **Souza MH, Mota JM, Oliveira RB, Cunha FQ.** (2008) Gastric damage induced by different doses of indomethacin in rats is variably affected by inhibiting iNOS or leukocyte infiltration. *Inflamm Res.*;57:28–33.
 21. **Tarnawski AS, Jones MK.** (2003) Inhibition of angiogenesis by NSAIDs: molecular mechanisms and clinical implications. *J Mol Med (Berl)*; 81:627–636.