

# ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## ГАСТРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ АНАЛОГОВ ДИПЕПТИДА ГЛУТАМИЛ-ТРИПТОФАНА И МЕЛАТОНИНА

Т. Н. Саватеева-Любимова<sup>1</sup>, К. В. Сивак<sup>1</sup>, В. В. Малинин<sup>2</sup>

В экспериментах на крысах-самцах изучено гастропротекторное действие синтетических дипептидов глутамил-триптофана (EW), изовалероил-глутамил-триптофана (ivEW), никотиноил-глутамил-триптофана (nEW) и мелатонина при приеме внутрь на моделях стрессорной и индометациновой язвы желудка. Установлено, что EW и мелатонин обладают гастропротекторной активностью при профилактическом применении на модели стрессорной язвы желудка, а ivEW, nEW, EW и мелатонин — при лечебной схеме применения на модели язвы желудка, вызванной введением индометацина. Максимальным гастропротекторным действием обладал ivEW при лечебной схеме применения. В основе терапевтической эффективности препаратов лежит их цитопротекторное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие.

**Ключевые слова:** дипептиды, глутамил-триптофан, изовалероил-глутамил-триптофан, никотиноил-глутамил-триптофан, мелатонин, мизопростол, сукралфат, стресс по Селье, индометацин, язвенная болезнь желудка, гастропротекторная активность

### ВВЕДЕНИЕ

Гастропатии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖДК), гиперацидные и стрессовые гастриты широко распространены среди трудоспособного населения, что объясняет большую медицинскую и социальную значимость проблемы [1]. Сложность проблемы заключается в том, что, несмотря на применение эффективных методов лечения ЯБЖДК, возникновение рецидивов отмечается в 60–100 % случаев. Полипрагмазия наряду со стрессом обуславливает дополнительное местнораздражающее и альтерирующее действие в отношении желудочно-кишечного тракта у пожилых пациентов (использование НПВС для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата и пр.).

Базисная фармакотерапия гастропатий включает следующие группы лекарственных средств: блокаторы рецепторов гистамина и протонной помпы, антациды; антигеликобактерные препараты; гастропротекторы [2].

В связи с тем что фармакотерапия ЯБЖДК представляет немалые трудности, поиски более совершенных по механизму действия и клиническим результатам лекарственных средств (ЛС) могут быть плодотворны только с учетом накопленных сведений о патогенетических механизмах заболевания, а также долговременного опыта использования препаратов в клинике. Идеальным решением является создание ЛС с системным и местным гастропротекторным действием. Повышение резистентности слизистой оболочки

желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (СОДК) может быть достигнуто за счет активации антиоксидантной системы, нормализации психосоматического компонента, достаточной обеспеченности организма нутриентными факторами [1, 3]. Важная роль отводится регуляции работы трех жизненно важных и взаимосвязанных систем: нервной, иммунной и эндокринной [4]. В последние годы в медицинской практике возникло новое направление в терапии язвенно-эрозивных поражений ЖКТ природными (флавоноиды, фенольные соединения) и синтетическими (пробукол и др.) антиоксидантами, что обусловлено их позитивным влиянием на “оксидативный” стресс [1, 3]. Изучается роль иммунной системы в реализации гастропротекторных эффектов синтетических аналогов пептидов тимуса и мелатонина [5–7].

В настоящем исследовании предстояло оценить эффективность назначаемых внутрь глутамил-триптофана (EW), аналогов EW: изовалероил-глутамил-триптофана (ivEW), никотиноил-глутамил-триптофана (nEW) и мелатонина при экспериментальной язве желудка, вызванной стрессом и индометацином, в сравнении с гастропротекторами мизопростолом и сукралфатом.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 274 аутбредных крысах-самцах линии Sprague-Dawley с массой тела 180–200 г, выращенных в питомнике РАН “Рапполово”. До экспериментов животных подвергали 14-дневному карантину и рандомизации. Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе. Эксперименты выполняли согласно требованиям этического комитета [8, 9].

<sup>1</sup> ФГУН Институт токсикологии ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1.

<sup>2</sup> ООО “ЦитоНИР”, 191023, Санкт-Петербург, Мучной пер., 2.

Моделировали два варианта гастропатии: стресс-язву желудка по Селье и язвообразование при введении индометацина. За 24 ч до стресса или применения ulcerогена животных лишали пищи при свободном доступе к воде, так как голодание вследствие активации анаэробного гликолиза способствует снижению уровня факторов защиты в слизистой желудка. Моделировали язвообразование по Селье: животных иммобилизовали в плексигласовых пеналах при температуре 4 °С в течение 3-х часов. Ульцерогенную дозу индометацина (10 мг/кг) вводили в течение трех последовательных дней внутримышечно на стерильном апиrogenном физиологическом растворе [10, 11]. Пептиды и препараты сравнения в указанных ниже эффективных дозах вводили в желудок за 1 ч и 7 дней до моделирования стрессорной язвы по Селье (профилактическая схема) или вводили в желудок в течение 7 дней от момента моделирования индометациновой язвы желудка (лечебная схема). Животные контрольной группы получали эквивалентные количества растворителя в соответствующих режимах.

В каждой серии были сформированы следующие экспериментальные группы по 10 – 12 животных: 1 — интактные крысы; 2 — животные с патологией, получавшие физиологический раствор (контроль); 3 — животные с патологией, получавшие препарат сравнения (мизопростол, сукралфат); 4 — животные с патологией, получавшие мелатонин или один из исследуемых пептидов. На основании анализа данных литературы [1 – 3, 5 – 7] были выбраны следующие дозы препаратов для исследования: EW-0,1; 1 и 10 мкг/кг; мелатонин — 0,3 и 3 мг/кг; мизопростол — 50 мкг/кг; сукралфат — 200 мг/кг. Синтетические пептиды ivEW и nEW исследовали в релевантных EW дозах.

По окончании иммобилизации по Селье и проведения экспериментальной терапии животных умерщвляли [9] путем мгновенной декапитации, желудка извлекали, вскрывали по большой кривизне, промывали физиологическим раствором и макроскопически при ярком вертикальном освещении определяли число деструкций, которые дифференцировали по площади их поверхности на мелкие (М) диаметром менее 1 мм, средние (С) округлые и полосовидные от 1 мм и крупные (К) более 1 – 2 мм. Размер деструкций СОЖ определяли с помощью цифрового микроскопа “Expert Prima” (ЛОМО, Россия). Наличие крови на дне деструкций выявляли в пероксидазной реакции с субстратом ортодианизида гидропероксида с подкраской слизистой метиленовым синим. При этом гемсодержащая поверхность окрашивалась в коричнево-черный цвет на синеватом фоне интактной слизистой.

Учитывали распределение животных в группе с дефектами слизистой оболочки по степени выраженности макроскопических изменений, проводили расчёт индекса Паулса (ИП) по формуле: (среднее количество язв × % животных с язвами)/100 % и гастропротекторную активность (ГА): отношение ИП в контрольной группе к ИП в опытной группе. Изучаемый препарат считали активным, если ГА составляла 2 и более еди-

ниц. Биохимически оценивали в 10 % гомогенатах СОЖ уровень малонового диальдегида (МДА), глутатиона и активность миелопероксидазы (МПО) общепринятыми методами [12 – 14]. Для проведения гистологического исследования участки стенки желудка фиксировали в 10 % растворе формалина через 2 ч после взятия образцов и полного расслабления гладкой мускулатуры. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Микроскопическое изучение препаратов стенки желудка проводили на микроскопе В-350 (“Optika”, Италия).

Статистическую обработку проводили с помощью программ Excel и Statistica 6.0. Результаты в таблицах представляли в виде  $M \pm \sigma$ . Различия между группами оценивали с помощью критериев непараметрических методов анализа вариаций в соответствии с инструкциями к программам обработки данных и считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для EW и мелатонина ранее было показано наличие стресс-протекторных свойств [5 – 7]. В связи с этим на первом этапе эксперимента была исследована их гастропротекторная активность на модели стрессорной язвы по Селье. После иммобилизации животных на холоде в слизистой желудка происходили следующие патологические изменения: развитие гиперемии, парез и дилатация мышц гастритии, образование эрозий и язв, рефлюкс желчи и фибринозный налет.

EW, мелатонин и препарат сравнения мизопростол при профилактическом введении проявляли гастропротекторную активность, выраженную в различной степени. Результаты представлены в табл. 1.

При однократном введении мелатонин обладал умеренной гастропротекторной активностью (3 мг/кг; ГА = 2). Он обеспечивал снижение числа язвенных дефектов СОЖ среднего (в 2 раза) и малого (в 1,9 раза) размеров. Отмечена дозовая зависимость гастропротекторного действия мелатонина. Однако по действию мелатонин существенно уступал активности мизопростолу. EW при однократном введении крысам не обладал гастропротекторной активностью и не снижал числа животных с язвенными дефектами.

Семидневный профилактический курс мелатонина оказывал достаточное гастропротекторное действие (ГА = 3), немного отличающееся от такового при однократном введении этого гормона. В дозе 3 мг/кг мелатонин уменьшал число деструкций СОЖ: крупные язвы практически отсутствовали, а число средних и мелких было существенно ниже, чем в контрольной группе животных. Полученные данные подтверждают роль мелатонина в развитии и ограничении стресс-реакции и соматической патологии [5, 15].

Анализ полученных данных показал, что профилактическое введение EW крысам в течение недели до стресса оказывало гастропротекторное действие, сопоставимое с действием мизопростолу, а при введении в дозе 1 мкг/кг — превосходящее таковое. EW обладал

максимальной гастропротекторной активностью (в дозе 0,1 мкг/кг ГА = 27; в дозе 1 мкг/кг ГА = 50), превосходя эффекты мизопростола и мелатонина. Выявленные гастропротекторные свойства EW, отличающиеся от таковых у мелатонина, а также тот факт, что при однократном введении для EW не была выявлена гастропротекторная активность, свидетельствуют об участии иммунной и антиоксидантной системы в реализации гастропротекторного действия этого пептида при многократном применении.

В связи с выявленной выраженной гастропротекторной активностью EW при профилактическом применении в следующей серии было проведено расширенное изучение эффективности этого дипептида и его модифицированных аналогов при лечебном применении на модели индометациновой язвы желудка.

Установлено, что моделирование язвы желудка путем введения индометацина в ulcerогенной дозе сопровождается развитием значимых патологических изменений у крыс через 3-е суток от момента затравки. На 7-е сутки животные теряли до 30 % массы тела от фоновых значений, что было связано как с потерей крови в результате желудочных кровотечений, так и с активизацией катаболизма. У всех животных из контрольной группы отмечали выраженную гиперемию и появление деструкций в слизистой оболочке желудка: значительное количество поверхностных и глубоких эрозий и отек околоэрозивной поверхности. На дне большинства деструкций выявлено наличие гем-положительного материала (кровь: гематин и метгемоглобин вследствие кровоизлияния обнаженных подслизистых капилляров и окисления гемоглобина соляной кислотой желудочного сока). Значимое снижение мас-

сы тела отмечали в следующих случаях использования препаратов: в контроле, при введении EW и pEW в дозе 10 мкг/кг — у 100 % животных в группе. Наибольшим протекторным действием обладал ivEW в дозе 0,1 мкг/кг; EW и pEW, вводимые в дозе 0,1 мкг/кг, по этому показателю были сопоставимы. На фоне введения сукралфата происходило существенное снижение, как числа, так и площади язвенных дефектов. Гиперемия слизистой была отмечена у 40 % животных.

Результаты оценки влияния изучаемых препаратов на количество деструкций в слизистой оболочке желудка животных представлены в табл. 2.

Введение EW в различных дозах в желудок препятствовало образованию язв желудка. Этот эффект в большей мере был выражен на фоне введения в дозе 0,1 мкг/кг как по общему числу язв желудка, так и по количеству крыс с язвами. В дозе 10 мкг/кг препарат достоверно уменьшал число крупных деструкций и не оказал влияния на число средних и мелких язв. Мелатонин по эффективности приближался к EW, но менее существенно.

Выраженными гастропротекторными свойствами обладал пептид ivEW. На фоне его введения происходило уменьшение индекса Паулса по сравнению с контролем и препаратом сравнения ( $p \leq 0,05$ ). В дозе 10 мкг/кг он сопоставим с активностью EW по уменьшению среднего числа деструкций, а по гастропротекторной активности превосходил действие сукралфата и других препаратов. Пептид pEW, который был сопоставим по ряду показателей с EW, превосходил по ГА сукралфат.

Таблица 1. Влияние EW и мелатонина на язвообразование при стрессе по Селье ( $n = 10$ )

Группа, доза, мкг/кг	Животные с язвами, %	Количество язв ( $M \pm \sigma$ )			Общее кол-во ( $M \pm \sigma$ )	ИП	ГА
		К	С	М			
Однократное профилактическое введение							
Контроль	100	2,7 ± 1,4	6,0 ± 1,1	16,3 ± 1,4	25,0 ± 3,6	25,00	-
Мизопростол, 50	40*	0*	0*	6,6 ± 1,2*	5,7 ± 0,4*	2,28*	10,96*
EW, 0,1	100	2,5 ± 1,1	5,8 ± 0,9	17,1 ± 1,1	25,4 ± 3,0	25,20	0
EW, 1	100	2,2 ± 1,0	5,5 ± 1,3	16,9 ± 1,6	24,6 ± 2,8	25,01	0
EW, 10	100	2,8 ± 1,2	6,3 ± 1,0	18,0 ± 1,9	27,1 ± 3,3	26,72	0
М, 0,3	100	2,0 ± 0,6	3,0 ± 0,6*	12,7 ± 3,2	17,7 ± 3,2	17,70*	1,41
М, 3	80*	1,1 ± 0,9	3,2 ± 0,4*	8,0 ± 0,9*	14,3 ± 1,0*	11,44*	2,18*
7-дневное профилактическое введение							
Контроль	100	4,4 ± 0,8	9,6 ± 1,4	17,8 ± 3,6	31,8 ± 3,7	31,80	-
Мизопростол, 50	30*	0*	0,8 ± 1,2*	12,5 ± 1,4*	13,7 ± 0,9*	4,11*	7,74*
EW, 0,1	40*	0*	0*	3,0 ± 1,0**/**	2,9 ± 0,2**/**	1,16**/**	27,41**/**
EW, 1	20*	0*	0*	3,0 ± 1,0**/**	3,2 ± 0,2**/**	0,64**/**	49,69**/**
EW, 10	60*	0*	1,0 ± 0,2*	4,0 ± 1,0**/**	5,0 ± 0,3**/**	3,0**/**	10,6**/**
М, 0,3	100	1,8 ± 0,8*	6,0 ± 1,8	14,7 ± 2,6	22,5 ± 4,2*	22,50*	1,41
М, 3	80*	0*	2,4 ± 0,6*	11,0 ± 1,5	13,6 ± 1,1*	10,88*	2,92*

**Примечание.** \* — отличия значимы по сравнению с контролем при  $p \leq 0,05$ ; \*\* — позитивные отличия значимы по сравнению с мизопростолом при  $p \leq 0,05$ . М — мелатонин; К — крупные язвы, С — средние язвы, М — мелкие язвы; ИП — индекс Паулса, ГА — гастропротекторная активность.

Содержание в СОЖ продуктов перекисного окисления и активность миелопероксидазы на фоне терапии пептидами существенно уменьшались, а уровень глутатиона увеличивался. Установленные позитивные сдвиги в отношении биохимических показателей функционирования СОЖ под влиянием экспериментальной терапии препаратами характеризуют вклад антиоксидантной системы в реализацию гастропротекторных свойств выбранных соединений [6, 7]. Результаты представлены в табл. 3.

В контроле происходило значимое увеличение уровня МДА в 2,9 раза, активность миелопероксидазы увеличивалась в 1,9 раза, а уровень глутатиона падал в 2,1 раза по сравнению с интактными крысами ( $p \leq 0,05$ ). Это свидетельствовало об ускорении процессов свободнорадикального окисления и истощения пула антиоксидантов (за счет ингибирования синтеза протекторных факторов), а также притоке полиморф-

ноядерных лейкоцитов, активированных хлоридной средой, что приводило к увеличению активности миелопероксидазы.

Сукралфат снижал уровень продуктов ПОЛ в 1,6 раза по сравнению с контролем, активность МПО — в 1,5 раза, восстанавливал сниженную концентрацию глутатиона в 1,3 раза в основном за счет связывания и процессов адсорбции на поверхности СОЖ. EW по активности приближался к сукралфату: на фоне его введения уровень МДА снижался в 2,2 раза (0,1 мкг/кг), по влиянию на МПО и уровень глутатиона был сопоставим с сукралфатом (0,1 мкг/кг). Однако это происходило, вероятно, по другому механизму, отличному от действия препарата сравнения. В дозе 10 мкг/кг EW несколько уступал действию сукралфата.

Наибольшие позитивные сдвиги отмечали у крыс, получавших пептид ivEW. Так, при его введении в дозе 0,1 мкг/кг отмечали значимую нормализацию

Таблица 2. Влияние модифицированных аналогов EW на процесс язвообразования у животных на модели индометациновой язвы желудка ( $n = 12$ )

Группа, доза, мкг/кг	Животные с язвами, %	Количество язв ( $M \pm \sigma$ )			Общее кол-во ( $M \pm \sigma$ )	ИП	ГА
		К	С	М			
Интактные	0	0	0	0	0	-	-
Контроль	100	11,0 ± 2,0	7,0 ± 1,0	16,0 ± 3,0	35,0 ± 3,0	34,7	-
Сукралфат, 200	100	5,0 ± 2,0*	4,0 ± 1,0	8,0 ± 2,0*	17,0 ± 4,0*	16,9	2,05
EW, 0,1	67*	3,0 ± 1,0*	5,0 ± 2,0	9,0 ± 1,0*	17,0 ± 2,0*	11,4*/**	3,40**
EW, 10	100	4,0 ± 1,0*	7,0 ± 2,0	11,0 ± 3,0	21,0 ± 3,0*	21,7*	1,60
ivEW, 0,1	42*/**	0*/**	3,0 ± 1,0*	12,0 ± 2,0	14,0 ± 3,0*	5,9*/**	6,19**
ivEW, 10	67*	5,0 ± 1,0*	3,0 ± 2,0	10,0 ± 3,0	19,0 ± 2,0*	12,7*/**	3,04**
nEW, 0,1	42*/**	6,0 ± 1,0*	7,0 ± 1,0	8,0 ± 2,0*	22,0 ± 4,0*	9,2*/**	3,94**
nEW, 10	84*	4,0 ± 2,0*	6,0 ± 1,0	9,0 ± 2,0*	20,0 ± 2,0*	16,8*	2,17
М, 0,3	100	4,0 ± 2,0*	7,1 ± 1,0	12,1 ± 2,0	22,0 ± 3,0*	21,9*	1,58
М, 3	84*	2,0 ± 1,0*	3,0 ± 1,0*	19,0 ± 3,0	25,0 ± 2,0*	21,0*	1,65

Примечание. \* — отличия значимы по сравнению с контролем при  $p \leq 0,05$ ; \*\* — позитивные отличия значимы по сравнению с сукралфатом при  $p \leq 0,05$ . М — мелатонин; К — крупные язвы, С — средние язвы, М — мелкие язвы; ИП — индекс Паулса, ГА — гастропротекторная активность.

Таблица 3. Влияние модифицированных аналогов EW на биохимические показатели слизистой оболочки желудка при язвообразовании у животных на модели индометациновой язвы желудка ( $n = 12$ )

Группа, доза	МДА, нмоль/г	МПО, МЕ/г	Глутатион, мкмоль/г
Интактные	19,6 ± 0,9	45,0 ± 1,3	1,68 ± 0,14
Контроль	56,8 ± 1,4 <sup>^</sup>	85,9 ± 2,6 <sup>^</sup>	0,80 ± 0,07 <sup>^</sup>
Сукралфат, 200 мг/кг	34,6 ± 1,1 <sup>^*</sup>	57,2 ± 1,4 <sup>^*</sup>	1,03 ± 0,07 <sup>^*</sup>
EW, 0,1 мкг/кг	25,7 ± 1,0 <sup>^*/**</sup>	59,3 ± 2,2 <sup>^*</sup>	1,10 ± 0,11 <sup>^*</sup>
EW, 10 мкг/кг	31,9 ± 0,8 <sup>^*</sup>	83,1 ± 1,7 <sup>^</sup>	0,87 ± 0,09 <sup>^</sup>
ivEW, 0,1 мкг/кг	18,9 ± 1,0 <sup>*/**</sup>	44,6 ± 1,9 <sup>*/**</sup>	1,29 ± 0,08 <sup>^*/**</sup>
ivEW, 10 мкг/кг	22,6 ± 1,3 <sup>^*/**</sup>	69,6 ± 2,5 <sup>^*</sup>	1,17 ± 0,06 <sup>^*</sup>
nEW, 0,1 мкг/кг	36,5 ± 1,0 <sup>^*</sup>	85,2 ± 1,4 <sup>^</sup>	1,02 ± 0,09 <sup>^</sup>
nEW, 10 мкг/кг	34,9 ± 2,6 <sup>^*</sup>	82,3 ± 2,2 <sup>^</sup>	1,06 ± 0,10 <sup>^*</sup>
М, 0,3 мг/кг	37,1 ± 3,3 <sup>^*</sup>	84,6 ± 1,3 <sup>^</sup>	0,91 ± 0,06 <sup>^</sup>
М, 3 мг/кг	36,4 ± 1,7 <sup>^*</sup>	55,6 ± 2,0 <sup>^*</sup>	1,10 ± 0,11 <sup>^*</sup>

Примечание. <sup>^</sup> — отличия значимы по сравнению с группой интактных крыс при  $p \leq 0,05$ ; \* — отличия значимы по сравнению с контролем при  $p \leq 0,05$ ; \*\* — позитивные отличия значимы по сравнению с сукралфатом при  $p \leq 0,05$ . М — мелатонин; МДА — малоновый диальдегид, МПО — миелопероксидаза.

процессов ПОЛ и активности миелопероксидазы, восстановление уровня глутатиона ( $p \leq 0,05$ ). Но содержание глутатиона в гомогенате СОЖ не достигало значений интактных животных. По активности пептид ivEW существенно превосходил EW, nEW, мелатонин и сукралфат.

При микроскопии окрашенных срезов стенки желудка крыс были выявлены патологические изменения в слизистой оболочке. В контроле отмечали наличие глубоких язвенных дефектов с обнажением мышечной пластинки, неглубоких язв (до железистого эпителия), множество поверхностных эрозий. У животных, получавших сукралфат, отмечали отсутствие глубоких язвенных дефектов и незначительное число поверхностных эрозий. Терапия мелатонином приводила к уменьшению числа язвенных дефектов, однако по глубине эти язвы были похожи на таковые, выявленные в контрольной группе. EW оказывал более значимое позитивное влияние на процессы повреждения СОЖ, чем мелатонин. В группах крыс, получавших терапию пептидами ivEW и nEW, зарегистрированы минимальные патологические изменения СОЖ в основном за счет поверхностных эрозий и мелкоточечных участков некроза эпителия.

По величине гастропротекторной активности на модели индометациновой язвы желудка при лечебной схеме введения изучаемые вещества можно расположить в следующий ряд в порядке от наиболее активного соединения к менее активному: ivEW > nEW  $\approx$  EW  $\approx$  мелатонин.

## ВЫВОДЫ

1. Дипептид глутамил-триптофан не оказывает гастропротекторного действия при однократном профилактическом применении на модели стрессорной язвы. При семикратном профилактическом введении крысам EW вызывает значимое снижение числа язвенных деструкций в желудке крыс, подвергнутых иммобилизационному стрессу по Селье, чем существенно отличается от мелатонина.

2. Глутамил-триптофан, изовалероил-глутамил-триптофан, никотиноил-глутамил-триптофан и мелатонин оказывают гастропротекторное действие, выра-

женное в разной степени на модели индометациновой язвы желудка у крыс.

3. Изовалероил-глутамил-триптофан обладает наибольшей гастропротекторной активностью в условиях приема ингибитора циклооксигеназы по сравнению с другими препаратами. На фоне экспериментальной терапии пептидом отмечается существенное увеличение содержания антиоксидантов, снижение интенсивности процессов липопероксидации в слизистой оболочке желудка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Г. Подопрigorova, *Окислительный стресс и язвенная болезнь*, Москва (2004).
2. *Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарств* — 12-й вып., Москва (2005).
3. В. Н. Шаталов, Д. Б. Корман, Т. В. Крутова и др., *Фармакол. и токсикол.*, **3**, 60 – 63 (1988).
4. Е. Е. Лесновская, *Метапрот при экстремальных воздействиях*, СПб. (2010).
5. Т. В. Кветная, И. В. Князькин, *Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии*, ВМедА, СПб (2003).
6. RU 2213571, 30.11.2001, с. 6, левый столбец О. В. Филиппова, Д. В. Золотарев, Е. Л. Карпова, *Антигипоксическое средство* (timoген) (2001).
7. *Клиническая фармакология тимогена*, В. С. Смирнов (ред.), СПб. (2003).
8. *Public Health Service on Human Care and Use of Laboratory Animals. Washington.* — D. C.: U. S. Department of Health and Human Services, 28 (1996).
9. *Report of the AVMA panel on euthanasia, American Veterinary Medical Association*, **202**(2), 229 – 249 (1993).
10. М. G. Derelanko, G. T. Long, *Digestive Diseases and Science*, **25**(11), 830 – 838 (1980).
11. Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов, *Нестероидные противовоспалительные средства*, Здоровья, Киев (1975).
12. *Медицинские лабораторные технологии. Справочник*, А. И. Карпищенко (ред.), Интермедика, Санкт-Петербург (2002).
13. G. Aykas, M. Uysal, A. S. Yalcin, et al., *Toxicology*, **36**, 71 – 76 (1985).
14. P. P. Bradley, D. A. Priebe, R. D. Christensen, G. Rothstein, *J. Invest. Dermatol.*, **78**, 206 – 109 (1982).
15. D. Melchiorri, E. Sewerynek, R. J. Reiter, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **121**, 264 – 70 (1997).

Поступила 28.10.11

## GASTROPROTECTIVE ACTIVITY OF MODIFIED GLUTAMYL-TRYPTOPHAN DIPEPTIDE ANALOGS AND MELATONIN

T. N. Savateeva-Lyubimova<sup>1</sup>, K. V. Sivak<sup>1</sup>, and V. V. Malinin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Institute of toxicology, Federal Medico-Biological Agency, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 192019, Russia

<sup>2</sup> Cyto-NIR Company, Muchnoi per. 2, St. Petersburg, 191023, Russia

The gastroprotective action of synthetic dipeptides glutamyl-tryptophane (EW), iso-valeroyl-glutamyl-tryptophane (ivEW) and nicotinoyl-glutamyl-tryptophane (nEW) in comparison to melatonin was studied in experiments on male with the model indometacin and starvation stress-induced stomach ulcers. It was shown, that EW and melatonin exhibit antiulcer activity upon preventive intragastric administration on the model of starvation stress stomach ulcers. At the same time, ivEW, nEW, EW and melatonin exhibit antiulcer activity during the treatment of model indometacin-induced stomach ulcers. The maximum gastroprotective action was observed for ivEW on the model of indometacin-induced stomach ulcer. The therapeutic efficiency of substances studied is based on their cytoprotective, antioxidant and immunomodulating action.

**Key words:** Dipeptides, glutamyl-tryptophan, iso-valeroyl-glutamyl-tryptophan, nicotinoyl-glutamyl-tryptophan, melatonin, misoprostol, sucralfate, Selye's stress, indometacin, stomach ulcer, gastroprotective action