Доказательная гастроэнтерология
2024, Т. 13, №2, с. 25-34
https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302125

Russian Journal of evidence-based Gastroenterology
2024, Vol. 13, No. 2, pp. 25-34
https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302125

Лечебно-профилактическое действие альфа-глутамил-триптофана в отношении поражений слизистой оболочки желудка, обусловленных нестероидными противовоспалительными препаратами (экспериментальное исследование)

© Е.Н. СЕЛИНА[1], Т.А. КУДРЯВЦЕВА[1], О.М. РОДИОНОВА[1], Н.Н. КУЗНЕЦОВА[1], А.А. КРАСНОВ[2], С.В. ПЕТЛЕНКО[3], В.А. АПРЯТИНА[4]

[1]ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия;
[3]ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить влияние альфа-глутамил-триптофана на предотвращение и заживление язвенных поражений слизистой оболочки желудка в модели язвообразования при профилактическом и лечебном курсовом пероральном введении препарата.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 110 крысах-самцах линии Wistar массой 220±20 г. Введение дипептида альфа-глутамил-триптофана осуществляли в дозах 0,1 мкг на 1 кг массы тела и 10 мкг на 1 кг массы тела. В качестве препарата сравнения использовали сукральфат в дозе 200 мг на 1 кг массы тела. Для изучения специфической противоязвенной активности проведены две серии экспериментов: оценка профилактического влияния альфа-глутамил-триптофана и лечебного действия при курсовом введении на формирование вызванных индометацином язв желудка. На фоне приема препарата проведен анализ активности супероксиддисмутазы (СОД) и продукта перекисного окисления липидов малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови.

Результаты. Выявлено, что альфа-глутамил-триптофан в обеих дозах обладает выраженной противоязвенной активностью при курсовом профилактическом пероральном введении: количество язв снижалось в 1,9—2,4 раза, а площадь деструкций слизистой оболочки желудка — в 2,7—3,1 раза, показана гастропротекторная активность. Обнаружено повышение уровня СОД в 1,6—1,7 раза и уменьшение содержания МДА в 1,6—1,7 раза, что может свидетельствовать о снижении уровня окислительного стресса, антиоксидантном и профилактическом антиульцерогенном свойствах дипептида при курсовом введении. При лечебном введении альфа-глутамил-триптофан вызывал снижение количества и площади язвенных поражений желудка в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела в 1,5 раза и 2,7 раза по сравнению с группой индометацина на схожем с группой сукральфата уровне. Отмечены гастропротекторная активность, рассчитанная по площади поражений желудка, повышение уровня СОД в 1,2 раза и снижение МДА в 1,5 раза.

Заключение. Полученные результаты указывают на противоязвенное и антиоксидантное действия альфа-глутамил-триптофана при курсовом профилактическом и лечебном применении в индометациновой модели язвообразования.

Ключевые слова: *альфа-глутамил-триптофан, антиоксидантные свойства, окислительный стресс, НПВП-гастропатия, язва желудка.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Селина Е.Н. — https://orcid.org/0000-0003-4591-209X
Кудрявцева Т.А. — https://orcid.org/0000-0003-4997-9830
Родионова О.М. — https://orcid.org/0000-0002-0570-1135
Кузнецова Н.Н. — https://orcid.org/0000-0002-0753-1707
Краснов А.А. — https://orcid.org/0000-0002-8732-6390
Петленко С.В. — https://orcid.org/0000-0002-2752-4598
Апрятина В.А. — https://orcid.org/0000-0002-9819-6835
Автор, ответственный за переписку: Краснов А.А. — e-mail: dr.krasnov_28@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Селина Е.Н., Кудрявцева Т.А., Родионова О.М., Кузнецова Н.Н., Краснов А.А., Петленко С.В., Апрятина В.А. Лечебно-профилактическое действие альфа-глутамил-триптофана в отношении поражений слизистой оболочки желудка, обусловленных нестероидными противовоспалительными препаратами (экспериментальное исследование). *Доказательная гастроэнтерология*. 2024;13(2):25–34. https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302125

Therapeutic and preventive effect of alpha-glutamyl-tryptophan on gastric mucosal lesions caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. An experimental study

© E.N. SELINA[1], T.A. KUDRYAVTSEVA[1], O.M. RODIONOVA[1], N.N. KUZNETSOVA[1], A.A. KRASNOV[2], S.V. PETLENKO[3], V.A. APRYATINA[4]

[1]Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;
[2]Herzen State Pedagogical University, St. Petersburg, Russia;
[3]Golikov Research Clinical Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia;
[4]Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. To explore the preventive and healing impacts of orally administered alpha-glutamyl-tryptophan on gastric mucosa ulcerative lesions in rats.

Material and methods. The research involved 110 male Wistar rats weighing 220±20 grams. We investigated the effects of the dipeptide alpha-glutamyl-tryptophan, administered at doses of 0.1 μg/kg and 10 μg/kg. As a comparison, we used sucralfate at a dose of 200 mg/kg. The study consisted of two sets of experiments designed to evaluate the preventative and healing effects of alpha-glutamyl-tryptophan on gastric ulcers caused by indomethacin. In addition, we analyzed the activity of superoxide dismutase (SOD) and the levels of the lipid peroxidation byproduct malondialdehyde (MDA) in the serum.

Results. Preventive administration of alpha-glutamyl-tryptophan significantly mitigates the occurrence and severity of gastric ulcers, reducing ulcer frequency by up to 1.9—2.4-fold and mucosal damage by up to 2.7—3.1-fold. Additionally, there was an increase in SOD activity by up to 1.6—1.7-fold and a decrease in MDA levels, indicating reduced oxidative stress and emphasizing alpha-glutamyl-tryptophan's antioxidant properties. Therapeutically, alpha-glutamyl-tryptophan administration post-ulcer induction led to reduction in both the number and size of gastric ulcers at a 10 μg/kg dosage—decreased by 1.5-fold and 2.7-fold, respectively, compared to indomethacin group. These results were comparable with sucralfate-treated group. Gastroprotective activity was also noted, as shown by 1.2-fold increased SOD activity and 1.5-fold decreased MDA levels.

Conclusions. The findings demonstrate that alpha-glutamyl-tryptophan exhibits anti-ulcerative and antioxidant properties when administered in a prophylactic and therapeutic regimen within an indomethacin-induced model of ulceration.

Keywords: *alpha-glutamyl-tryptophan, antioxidant properties, oxidative stress, non-steroidal anti-inflammatory drugs gastropathy, gastric ulcers.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Selina E.N. — https://orcid.org/0000-0003-4591-209X
Kudryavtseva T.A. — https://orcid.org/0000-0003-4997-9830
Rodionova O.M. — https://orcid.org/0000-0002-0570-1135
Kuznetsova N.N. — https://orcid.org/0000-0002-0753-1707
Krasnov A.A. — https://orcid.org/0000-0002-8732-6390
Petlenko S.V. — https://orcid.org/0000-0002-2752-4598
Apryatina V.A. — https://orcid.org/0000-0002-9819-6835
Corresponding author: Krasnov A.A. — e-mail: dr.krasnov_28@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Selina EN, Kudryavtseva TA, Rodionova OM, Kuznetsova NN, Krasnov AA, Petlenko SV, Apryatina VA. Therapeutic and preventive effect of alpha-glutamyl-tryptophan on gastric mucosal lesions caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. An experimental study. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2024;13(2):25–34. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302125

Введение

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получили широкое распространение в клинической практике, при этом отмечается, что наиболее частым осложнением применения препаратов данной группы являются поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) — так называемые НПВП-гастропатии [1].

В патогенезе индуцированных НПВП поражений желудка важное место отводится блокаде биосинтеза простагландинов-цитопротекторов и ингибированию образования циклооксигеназы-1 [2]. Это приводит к ульцерогенному действию, которое выражается в нарушении трофики СОЖ, повышении секреции желудочного сока, уменьшении выработки желудочной слизи и, таким образом, смещении баланса агрессивность/защита в сторону повреждающих факторов [1]. Кроме того, происходит выраженная активация процессов свободнорадикального окисления [2, 3], развиваются дальнейшие метаболические нарушения. Одним из ключевых показателей интенсивности процессов свободнорадикального окисления является содержание малонового диальдегида (МДА), а состояние антиоксидантной системы оценивается по активности фермента супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови.

Отмечается, что изменения нормальной СОЖ от воспаления к атрофии и неоплазии относятся к общебиологическим процессам, зачастую не завися-

щим от причинного фактора [4]. Это обусловливает целесообразность применения препаратов разнонаправленного патогенетического действия, особенно с антиоксидантными свойствами, или средств метаболической терапии в лечении поражений СОЖ различного генеза [1, 5].

В научной литературе опубликованы данные, показывающие эффективность дипептида альфа-глутамил-триптофан в комплексной терапии обострений язвенной болезни желудка, в частности отмечено ускорение сроков рубцевания хронических язв на 10 дней, снижение сроков купирования болевого синдрома на 3,2 дня, сокращение продолжительности диспепсического синдрома на 4,2 дня [6]. Успешный опыт применения альфа-глутамил-триптофана обусловил целесообразность разработки на его основе лекарственного препарата для лечения атрофического гастрита («Регастим Гастро»), снижающего интенсивность клеточной воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка, восстанавливающего кислотообразующую функцию желудка, улучшающего структуру желудочных желез и обладающего высоким спектром безопасности при гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori* [7—9]. Однако остаются малоизученными эффекты альфа-глутамил-триптофана при воздействии других патогенных факторов на СОЖ.

Цель исследования — изучить влияние альфа-глутамил-триптофана на предотвращение и заживление язвенных поражений слизистой оболочки желудка в модели язвообразования при профилактическом и лечебном курсовом пероральном введении препарата.

Материал и методы

Экспериментальные животные

Эксперименты выполнены на 110 крысах-самцах линии Wistar массой 220±20 г, полученных из питомника лабораторных животных Рапполово ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» (Россия). В течение 14 дней до эксперимента животные находились в карантине. Все исследования на животных проводились согласно методическим рекомендациям Минздрава России, FELASA и РусЛАСА. Исследования проведены с соблюдением принципов гуманности (Директивы Европейского сообщества №86/609 ЕС) и одобрены протоколом локального этического комитета при ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России.

Дизайн эксперимента

Для изучения противоязвенной активности проведены две серии экспериментов: 1) изучение профилактического влияния альфа-глутамил-триптофана на формирование вызванных индометацином язв СОЖ; 2) изучение лечебного действия альфа-глутамил-триптофана на показатели заживления язвенных поражений СОЖ, вызванных индометацином. В каждой серии экспериментов животных распределяли в опытную, контрольную и интактную группы по 10 крыс в каждой. Животным опытных групп перорально вводили исследуемый препарат и препарат сравнения (**в профилактических целях**: альфа-глутамил-триптофан (АО «МБНПК «Цитомед», Россия) — 0,1 мкг на 1 кг массы тела (2 мл на 1 кг массы тела) и 10 мкг на 1 кг массы тела (2 мл на 1 кг массы тела) ежедневно 7 дней, гастропротектор сукральфат («КРКА», Словения) 200 мг на 1 кг массы тела ежедневно 7 дней; **в лечебных целях**: альфа-глутамил-триптофан — 0,1 мкг на 1 кг массы тела и 10 мкг на 1 кг массы тела ежедневно 5 дней, сукральфат 200 мг на 1 кг массы тела ежедневно 5 дней). Животным контрольной группы вводили индометацин (АО «Софарма», Болгария) *per os* однократно в соответствующей серии эксперимента дозе. В модели профилактического влияния животным опытных групп вводили индометацин однократно (20 мг на 1 кг массы тела) на 8-й день, в модели лечебного действия — однократно в 1-е сутки (30 мг на 1 кг массы тела). Животным интактных групп ничего не вводили. Эффективность профилактического применения исследуемых веществ оценивали через 24 ч после введения индометацина, эффективность лечебного курса — через 24 ч после последнего введения препаратов **(рис. 1)**. Взятие образцов крови, подсчет количества деструкций в желудке и вычисление их площади, определение биохимических показателей сыворотки крови выполняли в обеих сериях экспериментов.

Оцениваемые показатели

Определяли число и площадь деструкций, которые дифференцировали на точечные (менее 1 мм), полосовидные и крупные (более 1 мм). Подсчитывали среднее количество деструкций на 1 животное в группе и процент животных с язвами. Определяли индекс Паулса (ИП) как интегральный показатель количества деструкций [10] по формуле:

$$ИП = \text{среднее количество деструкций в группе} \times \% \text{ животных с язвами} / 100 \quad (1)$$

Вычисляли индекс изъязвления:

$$ИЯ = \text{средняя площадь деструкций в группе} \times \% \text{ животных с язвами} / 100 \quad (2)$$

Гастропротекторную активность определяли по формулам:

$$ГА_1 = ИП \text{ контрольной группы} / ИП \text{ опытной группы} \quad (3)$$

$$ГА_2 = ИЯ \text{ контрольной группы} / ИЯ \text{ опытной группы} \quad (4)$$

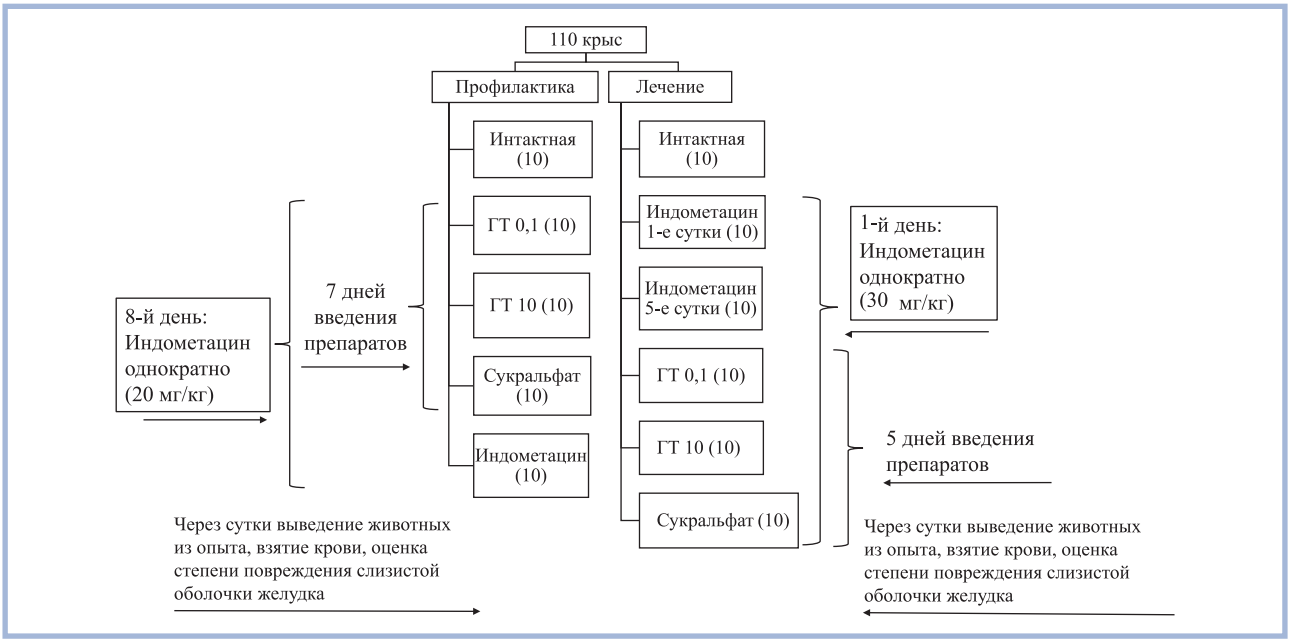

Рис. 1. **Дизайн эксперимента.**
Fig. 1. **Experiment design.**

Изучаемый препарат считали активным, если ГА ⩾2.

Интенсивность процессов свободнорадикального окисления оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, которое определяли методом спектрофотометрии. Данный метод основан на определении оптической плотности образовавшегося хромогенного комплекса с 2'-тиобарбитуровой кислотой (λ=532—535 нм).

О состоянии антиоксидантной системы судили по активности СОД. Для определения активности СОД использовали метод самоокисления кверцетина. Принцип метода заключается в способности СОД тормозить реакцию самоокисления кверцетина, в результате которой происходит образование супероксидных анион-радикалов, подвергающихся дисмутации [11].

Статистическая обработка

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета статистических программ Statistica 12. Статистическую значимость различий между показателями групп для параметрических данных с нормальным распределением оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых групп, а для данных с распределением, отличным от нормального, с применением критерия Манна—Уитни. Для определения степени отличия распределения от нормального использовали критерий Шапиро—Уилка. Для оценки различий частотных показателей применяли критерий Пирсона (при необходимости точный критерий Фишера). В ряде случаев применялась поправка Йейтса.

Результаты

Изучение влияния альфа-глутамил-триптофана при курсовом профилактическом введении на формирование вызванных индометацином язв желудка

Введение индометацина в ульцерогенной дозе вызывало образование деструкций слизистой оболочки желудка, причем наибольшее их количество и площадь приходились на крупноточечные и полосовидные повреждения.

Альфа-глутамил-триптофан заметно препятствовал образованию язвенных поражений желудка, вызванных индометацином, в обеих исследованных дозах **(рис. 2)**. Количество язв снижалось в среднем в 1,9—2,4 раза (в группе сукральфата — в 3,9 раза), а площадь деструкций слизистой оболочки желудка крыс, получавших альфа-глутамил-триптофан, — в среднем в 2,7—3,1 раза (в группе препарата сравнения — в 6,8 раза) ($p<0,05$).

Профилактическое введение альфа-глутамил-триптофана характеризовалось гастропротекторной активностью для обеих изученных доз как для количества деструкций, так и для площади поражений **(табл. 1)**. Индекс Паулса, отражающий интегральный показатель количества деструкций, снижался в 2,0—2,4 раза (в группе сукральфата — в 4,9 раза). Индекс изъязвления снижался в 3,1 раза, а в группе препарата сравнения — в 8,6 раза по сравнению с группой контроля.

Введение индометацина в дозе 20 мг на 1 кг массы тела сопровождалось выраженной индукцией процессов свободнорадикального окисления и параллельно

Таблица 1. **Гастропротекторная активность альфа-глутамил-триптофана и индексы при профилактическом введении в модели индометацинового язвообразования**

Table 1. **Gastroprotective activity of alpha-glutamyl-tryptophan and indices during prophylactic administration in a model of indomethacin ulceration**

Группа	Животные с язвами, %	Индекс Паулса	Индекс изъязвления	$ГА_1$	$ГА_2$
Индометацин 20 мг/кг	100	21,3	22,6	—	—
ГТ 0,1 мкг/кг массы тела + индометацин	90	10,08	7,56	2,11	2,99
ГТ 10,0 мкг/кг + индометацин	100	8,8	7,4	2,42	3,05
Сукральфат 200 мг/кг + индометацин	80	4,32	2,64	4,93	8,56

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p<0,05$. $ГА_1$ — гастропротекторная активность, рассчитанная по количеству деструкций; $ГА_2$ — гастропротекторная активность, рассчитанная по площади поражений; ГТ — альфа-глутамил-триптофан.
Note. * — significant differences compared to the control group, $p<0.05$. $ГА_1$ — gastroprotective activity, calculated by the number of destructions; $ГА_2$ — gastroprotective activity, calculated by the area of lesions; ГТ — alpha-glutamyl-tryptophan.

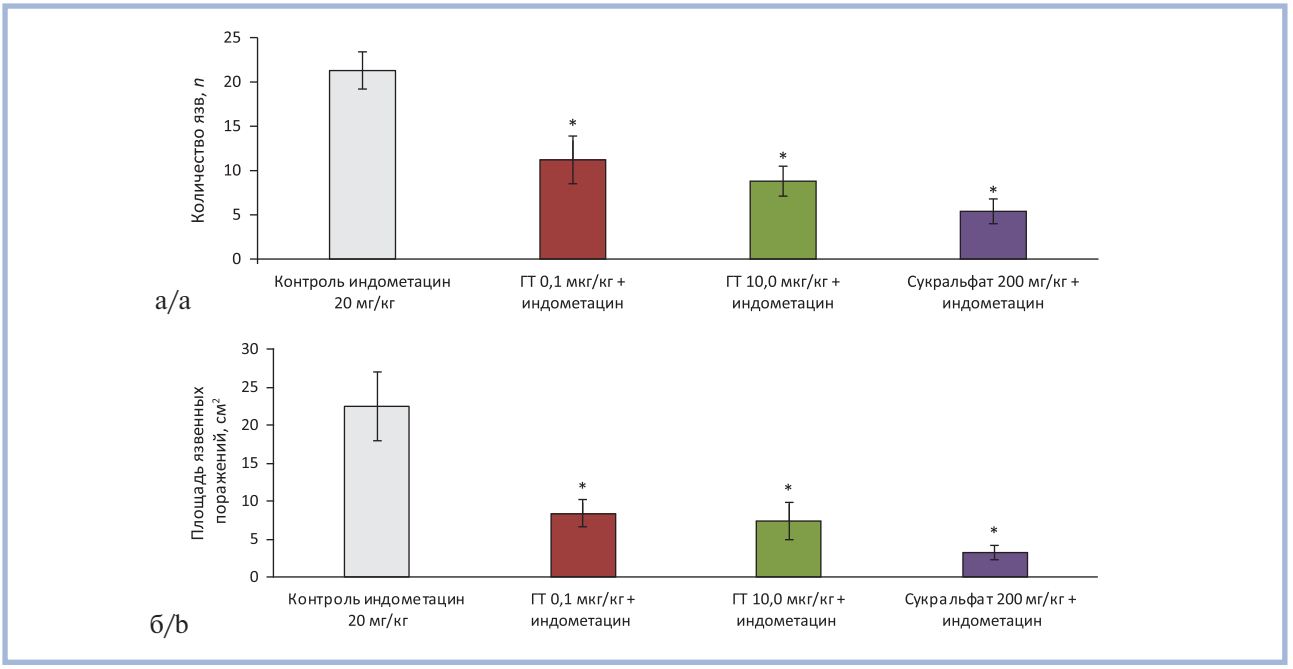

Рис. 2. **Влияние курсового профилактического введения альфа-глутамил-триптофана на количество (а) и площадь поражения (б) индометациновых язв.**
Данные представлены в виде *M±SEM*. * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). ГТ — альфа-глутамил-триптофан.

Fig. 2. **Effect of prophylactic alpha-glutamyl-tryptophan administration on the quantity (a) and lesion size (b) in indomethacin-induced ulceration (*M±SEM*).**
* — significant differences compared to the control group ($p<0.05$). ГТ — alpha-glutamyl-tryptophan.

развивающимися нарушениями антиоксидантного статуса организма **(рис. 3)**. Профилактическое введение альфа-глутамил-триптофана способствовало повышению активности фермента эндогенной антиоксидантной системы СОД в 1,6—1,7 раза, что близко к показателю у животных, получавших препарат сравнения, а также снижению в сыворотке крови концентрации конечного продукта ПОЛ — МДА в 1,6—1,7 раза) ($p<0,05$ по сравнению с группой индометацина). Показатель СОД в группе препарата сравнения увеличивался в 1,8 раза, а уровень МДА снижался в 2,0 раза.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что альфа-глутамил-триптофан проявляет гастропротекторную активность на модели индометацинового повреждения желудка при профилактическом введении. При этом альфа-глутамил-триптофан в обеих дозах обладает противоязвенным действием, однако по своей эффективности несколько уступает сукральфату. Показана антиоксидантная активность препарата.

Изучение действия альфа-глутамил-триптофана при курсовом лечебном введении на показатели заживления вызванных индометацином язвенных поражений слизистой оболочки желудка

Введение животным ульцерогенной дозы индометацина (30 мг на 1 кг массы тела) через сутки вызывало образование язвенных поражений у 100% животных. На 5-е сутки количество и площадь пораже-

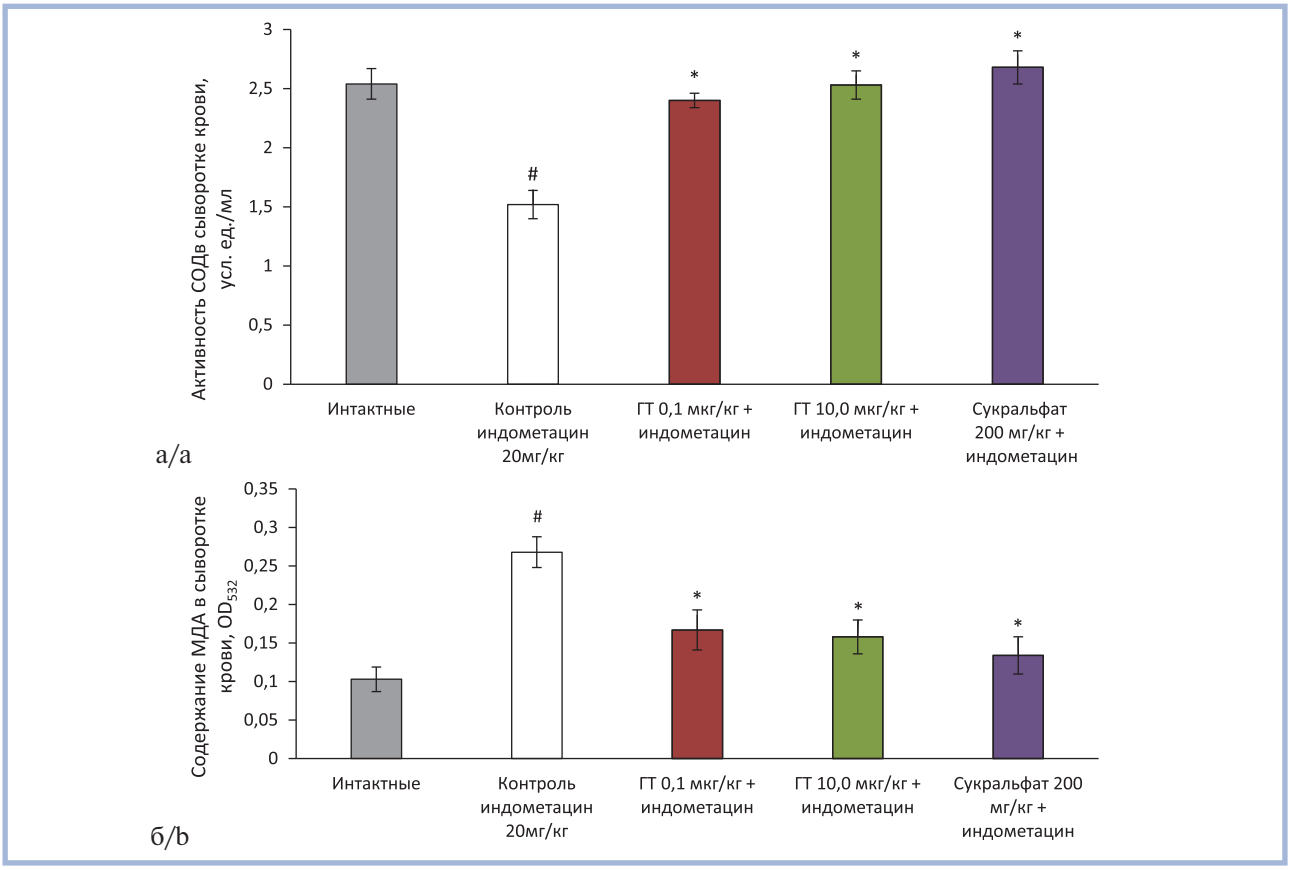

***Рис. 3.* Влияние профилактического введения альфа-глутамил-триптофана на активность супероксиддисмутазы (а) и содержание малонового диальдегида (б) в сыворотке крови крыс.**
Данные представлены в виде *M±SEM*. # — статистически значимые различия по сравнению с интактными животными ($p<0,05$); * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). OD — оптическая плотность; ГТ — альфа-глутамил-триптофан.

***Fig. 3.* Effect of prophylactic administration of alpha-glutamyl-tryptophan on SOD activity (a) and MDA content (b) in rat blood serum (*M±SEM*).**
— significant differences compared to intact animals ($p<0.05$); * — significant differences compared to the control group ($p<0.05$). OD — optical density; ГТ — alpha-glutamyl-tryptophan.

***Таблица 2.* Влияние альфа-глутамил-триптофана на заживление индометациновых язв при курсовом лечебном введении**
***Table 2.* Effect of alpha-glutamyl-tryptophan on the healing of indomethacin ulcers during a course of therapeutic administration**

Группа	Количество поражений	Площадь поражений	% животных с язвами	ИП	Индекс изъязвления	$ГА_1$	$ГА_2$
Индометацин, 1-е сутки	8,4±1,6	31,0±7,4	100	8,4	31,0	—	—
Индометацин, 5-е сутки	8,3±1,0	32,6±10,2	100	8,3	32,6	—	—
Индометацин + ГТ 0,1 мкг/кг	7,6±1,3	36,3±8,2	100	7,6	36,27	1,1	0,9
Индометацин + ГТ 10,0 мкг/кг	5,4±1,5	12,0±3,3*	100	5,4	12,0	1,5	2,7
Индометацин + сукральфат 200 мг/кг	3,3±1,0*	11,5±4,26*	85,7	2,8	9,86	3,0	3,3

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой на 5-е сутки ($p<0,05$); $ГА_1$ — гастропротекторная активность, рассчитанная по количеству деструкций; $ГА_2$ — гастропротекторная активность, рассчитанная по площади поражений; ГТ — альфа-глутамил-триптофан.
Note. * — significant differences compared to the control group on the 5st day ($p<0.05$). $ГА_1$ — gastroprotective activity, calculated by the number of destructions; $ГА_2$ — gastroprotective activity, calculated by the area of lesions; ГТ — alpha-glutamyl-tryptophan.

ний у животных контрольной группы (индометацин) не изменились **(табл. 2)**. Однако следует отметить, что выжили только 7 из 10 животных данной группы.

Альфа-глутамил-триптофан при лечебном введении вызывал уменьшение количества язв в 1,5 раза и статистически значимое снижение площади язвенных поражений желудка — в 2,7 раза. Терапевтический эффект альфа-глутамил-триптофана был сильнее в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела массы тела. По своему действию в отношении способности сокращать площадь поражений альфа-глутамил-триптофан в этой дозе статистически значимо не отличался от препарата сравнения сукральфата. Введение альфа-глутамил-триптофана в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела снижало индекс Паулса в 1,5 раза, а индекс изъязвления снижался в 2,7 раза по сравнению с контроль-

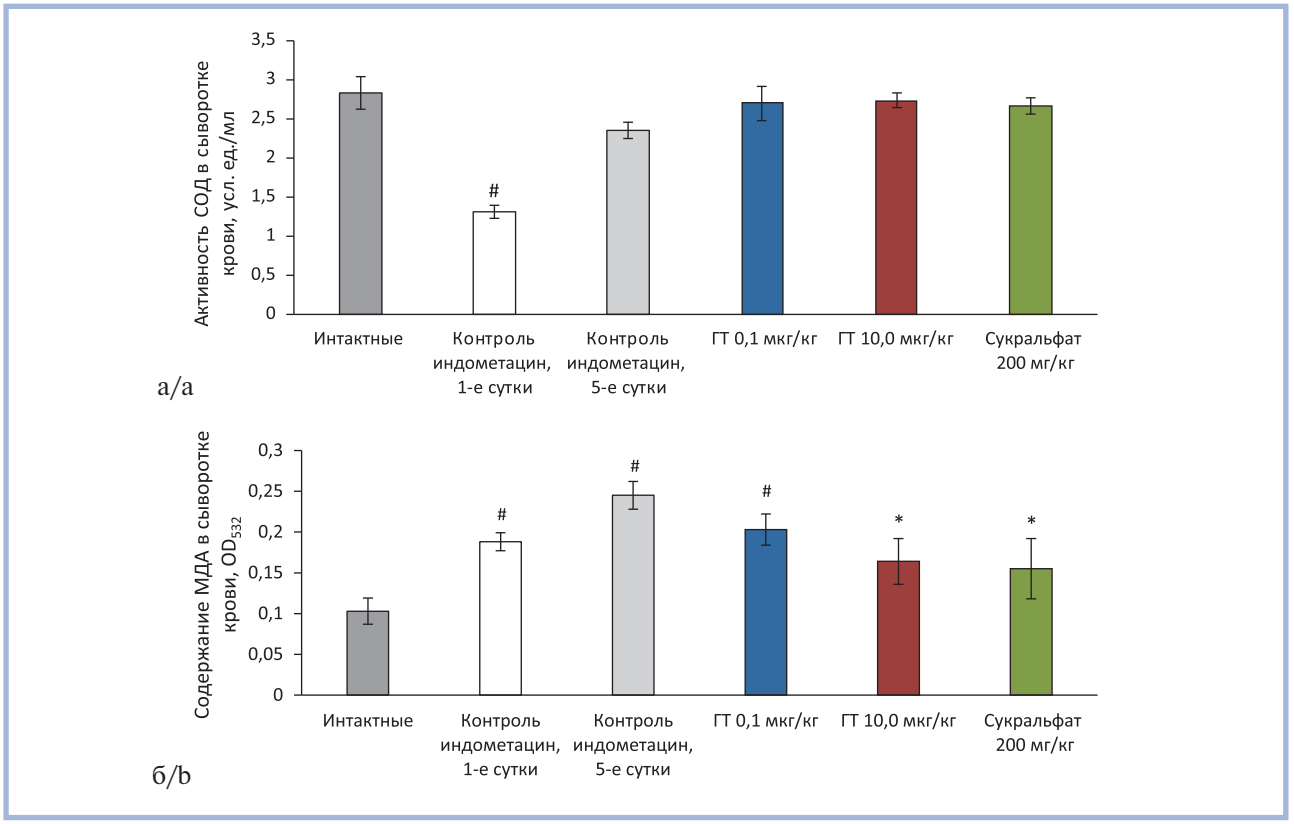

***Рис. 4.* Влияние альфа-глутамил-триптофана при курсовом лечебном введении на активность супероксиддисмутазы (а) и содержание малонового диальдегида (б) в сыворотке крови крыс с индометациновыми язвами.**
Данные представлены в виде *M*±*SEM*. # — статистически значимые различия по сравнению с интактными животными (p<0,05); * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, 5-е сутки (p<0,05). OD — оптическая плотность; ГТ — альфа-глутамил-триптофан.

***Fig. 4.* Effect of therapeutic alpha-glutamyl-tryptophan administration on SOD activity (a) and MDA content (b) in the serum of rats with indomethacin-induced ulcerations (*M*±*SEM*).**
— significant differences compared to intact animals (p<0.05); * — significant differences compared to the control group, Day 5 (p<0.05). OD — optical density; ГТ — alpha-glutamyl-tryptophan.

ной группой (индометацин на 5-е сутки). Гастропротекторная активность, рассчитанная по площади поражения, была равна 2,7 **(см. табл. 2)**.

Деструкции желудка наблюдали только у 85,7% животных, получавших сукральфат, поэтому индекс Паулса и гастропротекторная активность в этой группе были несколько выше, чем в группе альфа-глутамил-триптофана.

Образование деструкций слизистой оболочки желудка сопровождалось повышением интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ). Индометацин в ульцерогенной дозе вызывал снижение активности СОД и повышение уровня МДА уже через одни сутки, на 5-е сутки активность СОД повышалась, а уровень МДА был выше нормы в 2 раза **(рис. 4)**.

Применение в лечебной схеме альфа-глутамил-триптофана повышало активность СОД в 2,1 раза в обеих дозах при сравнении с группой контроля в 1-е сутки, в группе сукральфата — в 2 раза. Однако к 5-м суткам антиоксидантная система животных восстанавливалась и при сравнении с группой контроля активность СОД увеличивалась до 1,2 раза. Прием препарата в дозе 10 мкг статистически значимо снижал повышенное после введения индометацина содержание МДА — в 1,5 раза (p<0,05). У животных группы препарата сравнения содержание МДА сходным образом снижалось в 1,8 раза (p<0,05).

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно заключить, что альфа-глутамил-триптофан проявляет лечебное действие на модели индометацинового язвообразования, вызывая противоязвенный, гастропротекторный и антиоксидантный эффект. Наилучший терапевтический эффект наблюдался при введении альфа-глутамил-триптофана в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела.

Обсуждение

Выявлено, что на модели НПВП-гастропатии, сопровождаемой язвообразованием, альфа-глутамил-триптофан при профилактическом введении снижал площадь деструкций слизистой оболочки желудка крыс и препятствовал образованию язвенных поражений желудка, вызванных индометацином. Количество язв снижалось в 1,9—2,4 раза, а площадь деструкций слизистой оболочки желуд-

ка крыс — в 2,7—3,1 раза. Показана гастропротекторная активность препарата в обеих изученных дозах — 0,1 мкг и 10 мкг на 1 кг массы тела, рассчитанная как по количеству, так и по площади поражений. Индекс Паулса снижался в 10,1—8,8 раза, индекс изъязвления — в 7,6—7,4 раза. Полученный результат указывает на то, что дипептид альфа-глутамил-триптофан обладает выраженным профилактическим противоязвенным действием на индометациновой модели язвы желудка при его курсовом введении в течение 7 дней.

Возникновение язвенных дефектов слизистой оболочки желудка сопровождалось снижением активности СОД и увеличением содержания МДА. Полученные результаты непротиворечиво соотносятся с данными литературы. В частности, A. Razzaq и I.Z. Qureshi при язвенном поражении слизистой оболочки желудка у мышей, вызванном приемом НПВП, отмечали повышение уровня МДА и активных форм кислорода при одновременном снижении уровней каталазы, пероксидазы и СОД [12]. Профилактическое курсовое введение альфа-глутамил-триптофана способствовало повышению активности фермента антиоксидантной системы СОД в 1,7 раза и снижению содержания в сыворотке крови маркера окислительного стресса МДА в 1,7 раза, что соответствовало уровню показателей у животных группы сравнения. Данные изменения свидетельствуют о наличии профилактических свойств у альфа-глутамил-триптофана в отношении процесса изъязвления СОЖ.

Рядом авторов в исследованиях также показано, что препараты, оказывающие противоязвенное действие, предотвращали грубое повреждение слизистой оболочки желудка за счет гистологических изменений, а также улучшения биохимических показателей (маркеров окислительного стресса, показателей антиоксидантной системы) до уровня, близкого к контрольному [12—14], восстанавливался уровень индексов язв, что нашло подтверждение и в нашей работе.

Альфа-глутамил-триптофан при лечебном введении вызывал снижение количества и достоверное уменьшение площади язвенных поражений желудка в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела в 1,5 раза и 2,7 раза соответственно по сравнению с группой индометацина. Терапевтический эффект был сопоставимым с таковым у животных группы препарата сравнения сукральфат. В этой дозе отмечены гастропротекторная активность, рассчитанная по площади поражений желудка, снижение индексов изъязвления и индекса Паулса в 2,7 раза и 1,5 раза соответственно. Кроме того, альфа-глутамил-триптофан в лечебной схеме в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела на фоне введения индометацина способствовал повышению активности СОД в 1,2 раза и снижению в сыворотке крови МДА в 1,5 раза — на сходном с группой препарата сравнения уровне.

Подобного рода эффекты, по-видимому, могут быть связаны с двумя молекулярными механизмами. Во-первых, H. Ohashi и соавт. показали, что L-глутамил-L-триптофан является лигандом метаботропного глутаматного рецептора mGluR1a, запускающего передачу сигналов инозитол-фосфатного сигнального пути [15]. Во-вторых, гастропротекторное и противоязвенное действие альфа-глутамил-триптофана может осуществляться за счет модуляции активности матриксных металлопротеиназ (МПП-1, МПП-2, МПП-8, МПП-9), улучшающих удаление детрита на ранних этапах регенерации, а затем ускоряющих образование грануляционной ткани на этапе закрытия дефекта [16].

Давно известен и успешно применяется в клинике «Даларгин» — синтетический регуляторный гексапептид, аналог лейцин-энкефалина, способствующий заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки, обладающий умеренной антисекреторной активностью, а также снижающий кислотность желудочного сока [17]. Следующим в ряду пептидных лекарственных препаратов, способных вызвать регенерацию язвенных поражений, является трипептид «Стемокин» (изолейцил-глутамил-триптофан), который показал эффективность при язвенных дефектах кожи [18].

При использовании трипептида лейцин-изолейцин-лизина в модели экспериментальной индометациновой язвы желудка при профилактическом применении отмечали существенное снижение оксидативного повреждения и уменьшение воспалительных процессов в СОЖ [19]. Авторы использовали трипептид в дозе 11,5 мг на 1 кг массы тела, что на 3 порядка больше дозы, используемой в нашей работе; это позволяет предположить более выраженную биологическую активность альфа-глутамил-триптофана в модели индометацинового повреждения СОЖ у крыс.

Приведенные данные показывают, что создание современных гастропротекторных и противоязвенных препаратов на основе синтетических пептидов является важной задачей, позволяющей существенно расширить возможности лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Заключение

Полученные результаты указывают на то, что альфа-глутамил-триптофан проявляет выраженное профилактическое и лечебное гастропротекторное действие, обладает выраженной антиульцерогенной активностью на модели индометацинового повреждения желудка при пероральном введении. Отмечен его антиоксидантный эффект при профилактической схеме приема. На модели индометацинового ульцерогенеза при лечебной схеме введения альфа-глутамил-триптофана наилучший гастропротекторный, противоязвенный и антиоксидантный эффект наблюдался при применении в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела.

Альфа-глутамил-триптофан может быть рекомендован для продолжения клинических исследований и создания нового эффективного противоязвенного препарата при гастропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Петленко С.В.
Сбор и обработка материала — Селина Е.Н., Кудрявцева Т.А., Родионова О.М., Кузнецова Н.Н.
Написание текста — Селина Е.Н., Кудрявцева Т.А., Родионова О.М., Кузнецова Н.Н.
Статистическая обработка данных — Краснов А.А.
Редактирование — Краснов А.А., Апрятина В.А., Петленко С.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors contribution:
Study design and concept — Petlenko S.V.
Data collection and processing — Selina E.N., Kudryavtseva T.A., Rodionova O.M., Kuznetsova N.N.
Text writing — Selina E.N., Kudryavtseva T.A., Rodionova O.M., Kuznetsova N.N.
Statistical analysis — Krasnov A.A.
Editing — Krasnov A.A., Apryatina V.A., Petlenko S.V.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Traoré O, Diarra AS, Kassogué O, Abu T, Maïga A, Kanté M. The clinical and endoscopic aspects of peptic ulcers secondary to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs of various origins. *Pan African Medical Journal*. 2021;38:170. https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.170.17325
2. Keller CL, Jones NT, Abadie RB, Barham W, Behara R, Patil S, Paladini A, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, Varrassi G, Kaye AD. Non-steroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID)-, Potassium Supplement-, Bisphosphonate-, and Doxycycline-Mediated Peptic Ulcer Effects: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(1):e51894. https://doi.org/10.7759/cureus.51894
3. Basak M, Mahata T, Chakraborti S, Kumar P, Bhattacharya B, Bandyopadhyay SK, Das M, Stewart A, Saha S, Maity B. Malabaricone C. Attenuates Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastric Ulceration by Decreasing Oxidative/Nitrative Stress and Inflammation and Promoting Angiogenic Autohealing. *Antioxidants&Redox Signaling*. 2020;32(11):766-784. https://doi.org/10.1089/ars.2019.7781
4. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. Хронический атрофический гастрит: тактика курации пациента. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):427-432.
Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoi SI. Chronic atrophic gastritis: patient management. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2021;5(6):427-432. (In Russ.). https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-6-427-432
5. Teixeira DF, Santos AM, Oliveira AMS, Nascimento Júnior JAC, Frank LA, Santana Souza MT, Camargo EA, Serafini MR. Pharmaceuticals agents for preventing NSAID-induced gastric ulcers: a patent review. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021;14(6):677-686. https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1909475
6. Белобородова Э.М., Вавилов А.М., Михеева А.П. Эффективность применения Тимогена в комплексной терапии обострений язвенной болезни желудка. *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии*. 1995;1(1):35.
Beloborodova EM, Vavilov AM, Micheeva AP. The effectiveness of Thymogen in complex therapy of exacerbations of gastric ulcer. *Sibirskij zhurnal gastroenterologii i gepatologii*. 1995;1(1):35. (In Russ.).
7. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Калинина Е.Ю., Краснов А.А., Петленко С.В., Апрятина В.А. Эффективность альфа-глутамил-триптофана в купировании воспаления у больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. *Доказательная гастроэнтерология*. 2022;11(4):15-21.
Baryshnikova NV, Uspensky YuP, Kalinina E.Yu., Krasnov AA, Petlenko SV, Apryatina VA. Alpha-Glutamyl-Tryptophan decreases inflammation in mucjsa of patients with *Helicobacter pylori* associated atrophic gastritis. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2022;11(4):15-21. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro20221104115
8. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Петленко С.В., Заплутанов В.А., Апрятина В.А., Краснов А.А. Эндоскопический и морфометрический анализ редукции острого воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка на фоне терапии препаратом Регастим Гастро. *Терапевтический архив*. 2023;95(4):322-326.
Baryshnikova NV, Uspenskiy YP, Fominykh YA, Petlenko SV, Zaplutanov VA, Apryatina VA, Krasnov AA. Endoscopic and morphometric analysis of the reduction of acute inflammatory process in the gastric mucosa after therapy with Regasthym Gastro. *Terapevticheskij arkhiv*. 2023;95(4):322-326. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/00403660.2023.04.202147
9. Uspensky YP, Baryshnikova NV, Fominykh YA, Krasnov AA, Petlenko SV, Apryatina VA. Alpha-Glutamyl-Tryptophan in the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis, Associated with Helicobacter pylori. In: Lazar DC, ed. *Helicobacter pylori Infection — An Up to Date on the Pathogenic Mechanisms, Diagnosis and Clinical Management [Working Title]*. IntechOpen; 2022. https://doi.org/10.5772/intechopen.108346
10. Зуева Е.П., Рейхарт Д.В., Крылова С.Г., Разина Т.Г., Амосова Е.Н., Удут В.В. *Лекарственные растения в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки*. Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет; 2003.
Zueva EP, Rejhart DV, Krylova SG, Razina TG, Amosova EN, Udut VV. *Lekarstvennye rasteniya v terapii yazvennoj bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoj kishki*. Tomsk: Natsional'nyj issledovatel'skij Tomskij gosudarstvennyj universitet; 2003. (In Russ.).
11. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Методические рекомендации*. Под. ред. Хавинсона В.Х. СПб: Фолиант; 2000.
Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybina NN. *Metody otsenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoj sistemy organizma: Metodicheskie rekomendatsii*. Khavinson VKh, ed. SPb: Foliant; 2000. (In Russ.).
12. Razzaq A, Qureshi IZ. Naproxen sodium nanoparticles are less toxic and gastroprotective agents than the conventional NSAID

drug naproxen sodium in Balb/c mice. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2022;452:116192.
https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116192

13. Elsisi AE, Mekky EF, Abu-Risha SE. Potential effects of carbon monoxide donor and its nanoparticles on experimentally induced gastric ulcer in rats. *Inflammopharmacology.* 2023;31(3):1495-1510. https://doi.org/10.1007/s10787-023-01166-4
14. Oncel S, Basson MD. Gut homeostasis, injury, and healing: New therapeutic targets. *World Journal of Gastroenterology.* 2022;28(17): 1725-1750.
https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i17.1725
15. Ohashi H, Maruyama T, Higashi-Matsumoto H, Nomoto T., Takeuchi Y. A Novel Binding Assay For Metabotropic Glutamate Receptors Using [^{3}H] L-Quisqualic Acid And Recombinant Receptors. *Zeitschrift für Naturforschung C.* 2002;57(3-4):348-355.
https://doi.org/10.1515/znc-2002-3-425
16. Shevtsov MA, Smagina LV, Kudriavtceva TA, Petlenko SV, Voronkina IV. Glu-Trp-ONa or its acylated analogue (R-Glu-Trp-ONa) administration enhances the wound healing in the model of chronic skin wounds in rabbits. *Drug Design, Development and Therapy.* 2015;9:1717-1727.
https://doi.org/10.2147/DDDT.S79665
17. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):103-112.
Bulgakov SA. Hexapeptide dalargin in clinical gastroenterology: 30 years' of clinical application of the drug. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2016;26(3):103-112. (In Russ.).
https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-103-112
18. Мильдзихова Д., Сакания Л., Денисова Е., Корсунская И. Иммуномодуляторы в комплексной терапии язвенных дефектов кожи. *Врач.* 2015;9:41-43.
Mildzikhova D, Sakania L, Denisova E, Korsunskaya I. Immunomodulators in the complex therapy of ulcerative skin defects. *Vrach.* 2015;9:41-43. (In Russ.).
19. Лоренц С.З., Мазко О.Н., Макарова О.Г. Влияние трипептида Leu-Ile-Lys на активность свободнорадикального окисления и уровень экспрессии циклооксигеназы-1 и -2 в слизистой оболочке желудка при экспериментальной индометациновой язве крыс. *Казанский медицинский журнал.* 2019;100(3): 439-444.
Lorenz SZ, Mazko ON, Makarova OG. The effect of the tripeptide Leu-Ile-Lys on the activity of free radical oxidation and the level of expression of cyclooxygenase-1 and -2 in the gastric mucosa during experimental indomethacin ulcer in rats. *Kazanskij meditsinskij zhurnal.* 2019;100(3):439-444. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/KMJ2019-439

Поступила 19.03.2024
Received 19.03.2024
Принята в печать 09.04.2024
Accepted 09.04.2024