

8. Обут Т.А. Дегидроэпиандростерон, сетчатая зона коры надпочечников и устойчивость к стрессовым воздействиям и патология // Вестн. РАМН. – 1998. – № 10. – С. 18-22.

9. Розен В. Б. Основы эндокринологии. – М.: Изд-во Московского ун-та. – 1994. – 383 с.

10. Рыжавский Б.Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. – Изд. 3-е. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2009. – 278 с.

11. Рыжавский Б.Я. Головной мозг при эксперимен-

тальной акселерации (морфологические аспекты). – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2015. – 116 с.

12. Сауткин М.Ф., Стунева Г.И. Материалы многолетних исследований физического развития школьников // Здравоохранение Рос. Фед. – 2005. – № 1. – С. 55-57.

13. Ткач О.В., Рыжавский Б.Я. Изменения активности некоторых ферментов в клетках мозга крыс при акселерации // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 86-89.

#### Literature

1. Velichkovsky B.T., Baranov A.A., Kuchma V.R. Growth and development of children and adolescents in Russia // Herald of the RAMS. – 2004. – № 1. – P. 43-45.

2. Goncharov N.D., Lapin B.A. Adrenal androgens: age peculiarities of synthesis and regulation of production in a man and monkeys // Herald of the RAMS. – 2005. – № 8. – P. 44-50.

3. Godina E.Z. Secular trend: history and perspectives // Human Physiology. – 2009. – Vol. 35, № 6. – P. 128-135.

4. Kirillov O.I. Stress-induced adrenal hypertrophy. – М.: Nauka, 1994. – 176 p.

5. Kozlov V.K. The health of children and adolescents in the Far East. – Novosibirsk, 2003. – 288 p.

6. Krasilnikov V.A., Buduk-ool L.K., Aizman R.I. Morphofunctional development of Tuvinian and Russian pupils // Human Physiology. – 2008. – Vol. 34, № 1. – P. 74-81.

7. Loida Z., Gossrau R., Shibler T. Histochemistry of enzymes (laboratory methods) – М.: Mir, 1980. – 270 p.

8. Obut T.A. Dehydroepiandrosteron, adrenocortical reticular zone and resistance to the effect of stress, pathology // Herald of the RAMS – 1998. – № 10. – P. 18-22.

9. Rozen V.B. Basics of Endocrinology. – М.: Moscow University Publishing House, 1994. – 383 p.

10. Ryzhavsky B.Ya. Brain development: remote consequences of uncomfortable conditions. 3-rd edition. – Khabarovsk: FESMU Publishing House, 2009. – 278 p.

11. Ryzhavsky B.Ya. Brain during experimental acceleration (morphological aspects). – Khabarovsk: FESMU Publishing House, 2015. – 116 p.

12. Sautkin M.F., Stuneva G.I. Study records of long-term research of pupils' physical growth and development // Russian Federation Healthcare – 2005. – № 1. – P. 55-57.

13. Tkach O.V., Ryzhavsky B.Ya. Some enzymes activity changes in rats' brains during acceleration // Far Eastern Medical Journal. – 2014. – № 3. – P. 86-89.

**Координаты для связи с авторами:** Рыжавский Борис Яковлевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологии и гистологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru; Литвинцева Екатерина Марковна – канд. биол. наук, доцент кафедры химии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru; Лазинская Ольга Владимировна – аспирант кафедры биологии и гистологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru.



УДК 612.015.1:577.15.07:599.323.4

И.В. Толстенков, В.В. Брагина, М.Ю. Флейшман

## ВЛИЯНИЕ ГЛИПРОЛИНА (RGP) И ЕГО АРГИНИСОДЕРЖАЩЕГО АНАЛОГА (RGP) НА ПРОЦЕССЫ ЯЗВООБРАЗОВАНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА БЕЛЫХ МЫШЕЙ НА МОДЕЛИ НПВП-ГАСТРОПАТИИ

Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-32-99-64, e-mail: marfl@yandex.ru, г. Хабаровск

### Резюме

Изучали протективные свойства RGP и RGP на модели индометацин-индуцируемого язвобразования. Оценивали площадь язвенно-эрозивных поражений СОЖ белых мышей на модели НПВП-гастропатии. Наблюдали формирование язвенно-эрозивных повреждений СОЖ после зондового введения индометацина. Площадь повреждения уменьшалась после пятикратного применения RGP и не изменялась после введения RGP. RGP, в отличие от RGP, обладает гастропротективными свойствами на модели НПВП-гастропатии.

**Ключевые слова:** НПВП-гастропатия, язвы, глипролины.

## INFLUENCE OF GLYPROLINES ON THE ULCER DISEASE IN THE MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH OF WHITE MOUSE ON THE NPVP-GASTROPATHY MODEL

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

## Summary

Protective properties of PGP and RGP on model of indomethacin-induced ulceration were studied. Area of ulceration in stomach of white mice was measured after modeling of NSAID-gastropathy. The ulcers were formed after enteral administration of indomethacin. The area of damage was reduced after the five-time use of PGP, and did not change after the introduction of the RGP.

Unlike RPG, PGP has gastroprotective properties model of NSAID gastropathy.

*Key words:* NSAID-gastropathy, ulcer, glyprolines.

Нестероидные противовоспалительные препараты занимают ведущее место в фармакотерапии различных заболеваний [13]. Длительный прием НПВП, являющихся препаратами выбора при ревматизме и некоторых других заболеваниях, повышает риск возникновения нежелательных побочных эффектов (риск язвообразования) в 3-10 раз [11], а хронический прием НПВП провоцирует возникновение язв в 15-30 % случаев [12]. В терапии язвенной болезни желудочно-кишечного тракта применяется регуляторный пептид (РП) семейства опиоидов – даларгин, являющийся официальным препаратом. Перспективным также считается РП семейства глипролинов – PGP. Глипро-

лины, как класс регуляторных пептидов был выделен и классифицирован И.П. Ашмариным [1]. Олигопептиды глипролинового ряда имеют широкий спектр биологической активности, в том числе, противовоспалительные эффекты на различных моделях (введение нестероидных противовоспалительных препаратов, этанола; стресс) [2, 6, 7, 9]. Нами была выбрана модель НПВП-гастропатии. Среди всех вышеприведенных способов моделирования язв, НПВП-гастропатию отличает то, что подобный процесс может развиваться на фоне длительного приема НПВП, и, порой с фатальным исходом [8].

## Материалы и методы

Эксперимент проведен на 48 белых мышах-самцах (масса 23-28 г). Исследования соответствовали принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и приказа Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Глипролины пролил-глицил-пролин (PGP) и аргинил-глицил-пролин (RGP) вводили животным внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг однократно в течение 5 суток. На 5-е сутки животные, кроме инъекции, интрагастрально получали индометацин (зондовое введение) в дозе 250 мг/кг. Контрольная группа животных получала эквивалентное количество 0,9 % раствора хлорида натрия. Животные выводились из эксперимента путем декапитации на 7-е сутки,

предварительно мыши оглушались скользящим движением инструмента по затылочной части черепа. Извлеченный желудок разрезали по большой кривизне, расправляли на предметном стекле. Фотографировали зону поражения слизистой оболочки с помощью лупы  $\times 6$ . Полученные изображения СОЖ загружались в систему «МЕКОС-Ц», измеряли площадь поражения с применением оригинального программного обеспечения. Статистическую обработку результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Предварительно малые выборки проверялись на нормальность распределения по асимметрии и эксцессу. Использовали программное обеспечение Statistica 6.0 и Microsoft Office Excel.

## Результаты и обсуждение

Введение животным индометацина привело к формированию язвенно-эрозивных повреждений (таблица). Инъекции PGP и RGP вызывали единичные изъязвления слизистой оболочки желудка (СОЖ), составляющие для глипролинов PGP и RGP –  $0,42 \pm 0,06$  и  $0,46 \pm 0,14$  мм<sup>2</sup> соответственно (таблица). На модели экспериментальной НПВП-гастропатии, в группе «PGP + индометацин» отмечали достоверное снижение язвенно-эрозивных повреждений СОЖ. В группе «RGP + индометацин» не отмечали коррекции площади язвенно-эрозивных повреждений СОЖ по сравнению с группой «индометацин» (таблица).

Таблица

Влияние пептидов PGP и RGP на площадь язвенно-эрозивных повреждений в слизистой оболочке желудка белых мышей, получавших индометацин ( $M \pm m$ )

| Экспериментальная группа | Площадь язв, мм <sup>2</sup> |
|--------------------------|------------------------------|
| Контроль, n=8            | –                            |
| PGP, n=8                 | $0,42 \pm 0,06^*$            |
| RGP, n=9                 | $0,46 \pm 0,14^*$            |
| Индометацин, n=7         | $3,23 \pm 0,24$              |
| PGP + индометацин, n=8   | $0,37 \pm 0,01^*$            |
| RGP + индометацин, n=8   | $3,42 \pm 0,70$              |

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой «Индометацин».

В исследовании на крысах [5] глипролин RGP демонстрировал защитные эффекты на модели этанолового язвообразования в дозе 1 мг/кг. По результатам настоящего исследования, площадь язвенно-эрозивных дефектов в СОЖ у мышей, получавших индометацин на фоне пятикратного введения глипролина RGP, уменьшалась в 8,7 раза по сравнению с группой мышей, получавших только индометацин. Глипролин RGP на модели НПВП-гастропатии не влиял на площадь язв в СОЖ белых мышей. Можно предположить, что, как и в наших предыдущих

исследованиях [10], отсутствие профилактики язвенных поражений глипролином RGP опосредуется инверсией эффектов системы NOS-NO [4]. В зависимости от концентрации и редокс-фона окись азота способна запускать каскады реакций, направленных на пролиферацию, либо на апоптоз [14]. В проведенных ранее в ЦНИЛ исследованиях аргинин-содержащий пептид даларгин (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg), введенный в дозе в 10 раз меньше (100 мкг/кг), проявлял защитное действие в СОЖ экспериментальных животных [3].

### Выводы

1. RGP, в отличие от RGP, обладает гастропротективными свойствами на модели НПВП-гастропатии.
2. Отсутствие защитного действия глипролина

RGP на СОЖ может быть обусловлено высокой дозой пептида (1 мг/кг).

### Литература

1. Ашмарин И.П., Каменский А.А., Ляпина Л.А. и др. Глипролины как самостоятельные регуляторы и стабилизаторы других пептидов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2002. – № 1. – С. 24.
2. Бакаева З.В., Бадмаева К.Е., Желязник Н.Я. и др. Протекторный эффект внутрибрюшинного и внутрижелудочного введения RGP на этаноловое эрозивное и ацетатное язвообразование у крыс // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 4. – С. 82-84.
3. Животова Е.Ю., Лебедько О.А., Флейшман М.Ю. и др. Участие регуляторных пептидов в регуляции тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудка // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 101-105.
4. Животова Е.Ю., Масленникова Н.В., Флейшман М.Ю. и др. Система NOS-NO – универсальное звено в реализации гастропротективных эффектов опиоидных пептидов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 83-86.
5. Мерчиева С.А. Влияние коротких глипролинов с присоединенными к N- или C-концам аминокислотными остатками аргинина или лейцина на устойчивость слизистой оболочки желудка к действию стресса // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2010» / Отв. ред. И.А. Алешковский, П.Н. Костылев, А.И. Андреев, А.В. Андриянов [Электронный ресурс] – М.: МАКС Пресс, 2010. – С. 279-280. – Режим доступа: [http://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov\\_2010/02.pdf](http://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2010/02.pdf).
6. Самонина Г.Е., Копылова Г.Н., Умарова Б.А. и др. Некоторые механизмы противоязвенных эффектов глипролинов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 58-64.
7. Сангаджиева А.Д., Бакаева З.В., Самонина Г.Е. и др. Изменение цитокинового профиля крыс при протекторных противоязвенных эффектах глипролинов.

Влияние глипролинов (PGP и N-Acetyl-PGP) на экспрессию генов цитокинов при этаноловом повреждении желудка // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. – 2013. – № 2. – С. 7-11.

8. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 8. – С. 34-39.

9. Фалалеева Т.М., Самонина Г.Е., Береговая Т.В. и др. Влияние глипролинов PGP, GP, PG на гомеостаз слизистой оболочки желудка при этаноловой модели язвообразования у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, № 6. – С. 637-639.

10. Флейшман М.Ю., Толстенок И.В., Лебедько О.А. и др. Влияние глипролинов на синтез ДНК и свободнорадикальное окисление в слизистой оболочке желудка мышей в физиологических условиях и при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 4. – С. 500-503.

11. Хотимченко М.Ю., Разина Т.Г., Шилова Н.В. и др. Профилактический эффект альгината кальция при повреждении слизистой оболочки желудка, вызванном индометацином, у крыс // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 42-44.

12. Laine L., Kivitz A.J., Bello A.E. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers // American Journal of Gastroenterology. – 2012. – Vol. 107, № 3. – P. 379-386.

13. Svintsitskyi A. NSAID-gastropathy: current state of the problem // Крымский терапевтический журнал. – 2010. – Т. 2, № 2 (15). – С. 280-286.

14. Thomas D.D., Ridnour L.A., Isenberg J.S., et al. The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling // Free Radical Biology and Medicine. – 2008. – Vol. 45, № 1. – P. 18-31.

### Literature

1. Ashmarin I.P., Kamensky A.A., Lyapina L.A., et al. Glyprolines as independent regulators and stabilizers of other peptides // Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. – 2002. – № 1. – P. 24.

2. Bakayeva Z.V., Badmayeva K.E., Zhelyaznik N.Ya., et al. Protecting effect of intra-peritoneal and intragastric injection of PGP on ethanol erosion and acetate ulceration in rats // Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2004. – № 4. – P. 82-84.

3. Zhivotova E.Yu., Lebedko O.A., Fleishman M.Yu., et al. Regulatory peptides participation in regulation of gastric mucous tissue homeostasis // Far Eastern Medical Journal. – 2013. – № 1. – P. 101-105.
4. Zhivotova E.Yu., Maslennikova N.V., Fleishman M.Yu., et al. NOS-NO system as a universal link providing gastroprotective effects of opioid peptides // Far Eastern Medical Journal. – 2011. – № 4. – P. 83-86.
5. Merchiyeva S.A. The effect of short glyprolines with N- or C- end attached aminoacid residues of arginine or leucine on the resistance of gastric mucosa to the effect of stress // Proceedings of the «Lomonosov-2010» International Youth Forum / managing editors: Aleshkovsky I.A., Kostylev P.N., Andreyev A.I., Andriyanov A.V. [URL] – M.: MAX Press, 2010. – P. 279-280. – Access mode: [http://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov\\_2010/02.pdf](http://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2010/02.pdf).
6. Samonina G.E., Kopylova G.N., Umarova B.A., et al. Some mechanisms of antiulcerative effects of glyprolines // Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. – 2011. – Vol. 9, № 4. – P. 58-64.
7. Sangadzhieva A.D., Bakayeva Z.V., Samonina G.E., et al. The change of cytokine profile of rats in protective antiulcerative effects of glyprolines. Impact of glyprolines (PGP и N-Acetyl-PGP) on cytokines gene expression in ethanol-induced erosion of the stomach // Moscow University Biological Sciences Bulletin. – Series 16. – 2013. – № 2. – P. 7-11.
8. Trukhan D.I. The choice of a non-steroidal anti-inflammatory drug from the perspective of prevention NSAID-gastropathy and drug safety // Consilium Medicum. – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 34-39.
9. Falaleyeva T.M., Samonina G.E., Beregovaya T.V., et al. The effect of PGP, GP, PG glyprolines on homeostasis of gastric mucosa in rats with ethanol-induced gastric ulcers // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2010. – Vol. 149, № 6. – P. 637-639.
10. Fleishman M.Yu., Tolstenok I.V., Lebedko O.A., et al. Effects of glyprolines on DNA synthesis and free radical oxidation in mouse gastric mucosa under physiological conditions and during therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2015. – Vol. 159, № 4. – P. 500-503.
11. Khotimchenko M.Yu., Razina T.G., Shilova N.V., et al. Prophylactic effect of calcium alginate in case of indomethacin-induced injuries of rats' stomach mucous membrane // Pacific Medical Journal – 2007. – № 4. – P. 42-44.
12. Laine L., Kivitz A.J., Bello A.E. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers // American Journal of Gastroenterology. – 2012. – Vol. 107, № 3. – P. 379-386.
13. Svintsitskyi A. NSAID-gastropathy: current state of the problem // Crimean therapeutic journal. – 2010. – Vol. 2, № 2 (15). – P. 280-286.
14. Thomas D.D., Ridnour L.A., Isenberg J.S., et al. The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling // Free Radical Biology and Medicine. – 2008. – Vol. 45, № 1. – P. 18-31.

**Координаты для связи с авторами:** Толстенок Иван Владимирович – соискатель ЦНИЛ ДВГМУ, тел. 8-(4212)-32-99-64, e-mail: [toiv@bk.ru](mailto:toiv@bk.ru); Брагина Валентина Владимировна – научный сотрудник ЦНИЛ ДВГМУ, тел. 8-(4212)-32-99-64, e-mail: [valent.bragina@ya.ru](mailto:valent.bragina@ya.ru); Флейшман Марина Юрьевна – д-р мед. наук, доцент, зав. ЦНИЛ ДВГМУ, тел. 8-(4212)-32-99-64, e-mail: [marfl@yandex.ru](mailto:marfl@yandex.ru).



УДК 615.22:616-007.274-085:611.018.2

С.В. Скальский, Т.Ф. Соколова

## ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ВЕРАПАМИЛА И ДИЛТЕАЗЕМА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА ФИБРОБЛАСТОВ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ СПАЙКООБРАЗОВАНИИ

*Омский государственный медицинский университет,  
644099, ул. Ленина, 12, e-mail: [pharm@omsk-osma.ru](mailto:pharm@omsk-osma.ru), г. Омск*

### Резюме

Изучено влияние блокаторов медленных кальциевых каналов верапамила и дилтиазема на интенсивность процессов пролиферации и апоптоза фибробластов в условиях гиперплазии соединительной ткани при спайкообразовании. Исследования проведены в первичной культуре перитонеальных фибробластов крыс с гемоперитонеумом. Установлено, что при индукции спаечного процесса в брюшной полости крыс происходит усиление процессов пролиферации фибробластов, сопровождающееся активацией фактора транскрипции NF-κB, приводящей к блоки-