

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-58-64

Защитное действие нового соединения — салицил-карнозин — на процесс формирования хронической ацетатной язвы желудка у крыс*

Трубицына И.Е.¹, Стволинский С.Л.², Куликова О.И.², Федорова Т.Н.², Тарасова Т.В.³, Ефремов Л.И.¹, Михайлова З.Ф.¹, Варванина Г.Г.¹¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логанова Департамента здравоохранения города Москвы, 111123, г. Москва, Россия² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия³ ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Protective effect of the new compound — salicyl-carnosine — on the formation of chronic acetate gastric ulcer in rats*

I. E. Trubitsyna¹, S. L. Stvolinsky², O. I. Kulikova², T. N. Fedorova², T. B. Tarasova³, L. I. Efremov¹, S. F. Mikhailova¹, G. G. Varvanina¹¹ Moscow Clinical Scientific practical Center named after A. S. Loginov, Department of health, city of Moscow, 111123, Moscow, Russia² "Research Center of Neurology", Moscow, Russia.³ FGBOU VPO "Mordovian state University. N. P. Ogarev", Saransk, Republic of Mordovia, Russia

Для цитирования: Трубицына И.Е., Стволинский С.Л., Куликова О.И., Федорова Т.Н., Тарасова Т.В., Ефремов Л.И., Михайлова З.Ф., Варванина Г.Г. Защитное действие нового соединения — салицил-карнозин — на процесс формирования хронической ацетатной язвы желудка у крыс. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3): 58–64. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-58-64

For citation: Trubitsyna I. E., Stvolinsky S. L., Kulikova O. I., Fedorova T. N., Tarasova T. B., Efremov L. I., S. F. Mikhailova, Varvanina G. G. Protective effect of the new compound — salicyl-carnosine — on the formation of chronic acetate gastric ulcer in rats. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;163(3): 58–64. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-58-64

✉ **Corresponding author:****Трубицына****Ирина Евгеньевна**

Irina E. Trubitsyna

ie.trubitsyna@gmail.com

Трубицына Ирина Евгеньевна, заведующая лабораторией доклинических исследований, д.м.н., SPIN-код: 2201-0486, AuthorID: 454543**Стволинский Сергей Львович**, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной нейрохимии; SPIN-код: 9615-5446, AuthorID: 87040**Куликова Ольга Игоревна**, младший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной нейрохимии**Федорова Татьяна Николаевна**, д.б.н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной нейрохимии**Тарасова Татьяна Викторовна**, главный научный сотрудник, профессор кафедры психологии**Ефремов Леонид Ильич**, к.м.н., младший научный сотрудник, кардиологического отделения**Михайлова Зыфа Фясхетдиновна**, д.м.н., старший научный сотрудник, оргметодотдела**Варванина Галина Григорьевна**, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории научных клинико-лабораторных исследований

Irina E. Trubitsyna, head of laboratory, doctor of medical Sciences; SPIN-code: 2201-0486, Author ID: 454543

Sergey L. Stvolinsky, doctor of biological Sciences, Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry, leading researcher; SPIN-code: 9615-5446, AuthorID: 87040

Olga I. Kulikova, junior researcher, Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry

Tatyana N. Fedorova, doctor of biological Sciences, head of Laboratory of clinical and experimental neurochemistry, chief researcher

Tatyana V. Tarasova, Professor, doctor of biological Sciences, chair of psychiatry

Leonid I. Efremov, researcher, candidate of medical Sciences

Zifa F. Mikhailova, senior researcher, doctor of medical Sciences

Galina G. Varvanina, senior researcher, doctor of medical Sciences

* **Иллюстрации к статье** – на цветной вклейке в журнал.* **Illustration to the article** are on the colored inset of the Journal.

Резюме

Антиагрегантные препараты широко применяются для профилактики и лечения сосудистых заболеваний сердца и мозга. Наиболее востребованными являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), первое место среди которых по-прежнему принадлежит ацетилсалициловой кислоте (аспирину) и ее производным. Однако, наряду с высокой клинической эффективностью по целевым показателям, эти препараты обладают побочными эффектами, приводящими к повреждению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

С целью устранения повреждений ЖКТ при применении препаратов на основе салициловой кислоты, с использованием природного дипептида карнозина, было синтезировано новое соединение — салицил-карнозин, оказывающий противоагрегантное действие.

На модели ацетатной язвы желудка по Окабе было проведено сравнительное исследование карнозина, ацетилсалициловой кислоты и салицил-карнозина на заживление язвенного дефекта. Показано, что салицил-карнозин был

эффективнее карнозина как на стадии формирования язвенного очага (1–5 с), так и на этапе заживления (5–10 с). Ацетилсалициловая кислота в использованной модели язвы желудка не только не препятствовала развитию язвенного поражения желудка, но и усложняла процессы заживления.

Полученные результаты указывают на возможные перспективы применения салицил-карнозина в качестве антиагрегантного препарата при сосудистых патологиях (кардиологических, ЦНС и др.), позволяющего избежать побочных эффектов, связанных с повреждениями желудочно-кишечного тракта, присущих аспирину и другим НПВП.

Ключевые слова: антиагреганты, аспирин, язвенные поражения ЖКТ, антиоксиданты, карнозин, крысы

Summary

Antiplatelet drugs are widely used for the prevention and treatment of vascular diseases of the heart and brain. The most popular drugs are non-steroidal anti-inflammatory drugs, the first place among which still belongs to acetylsalicylic acid (aspirin) and its derivatives. However, along with high clinical efficacy according to target parameters, these drugs have side effects that lead to damage to the mucous membrane of the gastrointestinal tract (GI).

In order to eliminate the effects of damage to the gastrointestinal tract with the use of antiplatelet drugs, based on salicylic acid, using a natural dipeptide carnosine, a new compound was synthesized — salicyl-carnosine, which has an antiplatelet effect.

A comparative study on carnosine, acetylsalicylic acid and salicyl-carnosine for the healing of ulcerative defect was carried out on the model of acetate gastric ulcer by Okabe. It was shown that salicyl-carnosine was more effective than carnosine both at the stage of ulcer formation (1–5 s) and at the stage of healing (5–10 s). Acetylsalicylic acid in the used model of gastric ulcer not only did not prevent the development of gastric ulcer, but also complicated the healing processes.

The results indicate the possible prospects for the use of salicyl-carnosine as an antiplatelet drug in vascular pathologies (cardiac, Central nervous system, etc.), to avoid side effects associated with damage to the gastrointestinal tract, inherent in aspirin and other NSAIDs. Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Keywords: antiplatelet agents, aspirin, gastrointestinal ulcer, antioxidants, carnosine, rats

Введение

Антиагрегантная терапия является ключевым подходом к фармакологической профилактике атеротромботического ишемического инсульта. При этом одним из самых востребованных антиагрегантных препаратов остается аспирин (ацетилсалициловая кислота, АСК). АСК является основным средством как первичной, так и вторичной профилактики ишемического инсульта, его клиническая эффективность показана в ряде международных исследований [1]. Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, АСК может оказывать как местное, так и системное повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызывая образование эрозий и язв, следствием чего может быть развитие желудочно-кишечных кровотечений. Частота этих осложнений напрямую зависит от суточной дозы препарата, которая может быть весьма высокой (>1000 мг/сут.). Однако было показано, что и низкие дозы АСК не устраняют полностью ее способность индуцировать повреждение ЖКТ [2], хотя применение малых суточных дозировок АСК может ограничивать побочные эффекты. Для предотвращения побочных эффектов АСК были предложены ее комбинированные лекарственные формы: кардиомагнил-комплексный препарат с гидроксидом магния, агренокс – комплекс АСК с дипиридамолом и др.

В литературе имеются указания на противовоспалительное действие присутствующего в тканях человека и животных гистидинсодержащего дипептида карнозина [3–6]. В ряде работ [7–10] на моделях

острой язвы желудка была исследована противовоспалительная активность карнозина и Zn-карнозинового комплекса Z-103. Сравнение эффективности защитного действия карнозина и препарата Z-103 выявило большую эффективность последнего. Следует отметить, что использованные в этих исследованиях экспериментальные модели острой язвы плохо имитируют патогенетические механизмы язвенной болезни у человека (гиперсекреция HCl, длительное расстройство микроциркуляции в стенке пищеварительного тракта и др.). В силу острого характера этих моделей и, соответственно, коротких сроков наблюдения (1–7 час) они не позволяют изучать такие важные аспекты противовоспалительного действия препаратов, как влияние на заживление язвенного дефекта и устойчивость слизистой оболочки к соляной кислоте и другим агрессивным факторам.

Использование экспериментальной модели хронической ацетатной язвы по Окабе является перспективным для изучения процессов развития и заживления язвенного дефекта [11].

Данная модель по своим патоморфологическим признакам, закономерностям развития и заживления, а также реакции на лекарственные препараты имеет сходные элементы с язвенной болезнью у человека. Развитие язвы в модели Окабе характеризуется определенной стадийностью: фаза альтерации – некроз и некробиоз тканей (1–3 сутки); отторжение некротических масс (3–5 сутки); фаза регенерации – разрастание соединительной ткани в дне язвы (5–13 сутки); редукция соединительной

ткани в дне язвы, завершение эпителизации и формирование новой слизистой на месте язвы (13–40 суток); при этом после 20–40 суток заживления периодически выявлялись обострения хронической язвы. Наиболее значительные повреждения слизистой оболочки желудка сочетаются с нарушением микроциркуляторного русла в подслизистом слое (Рис. 1). Кровоснабжение слизистой оболочки желудка обеспечивается сосудами подслизистого слоя. Первоначально развиваются нарушения кровотока в обменной и отводящей части микроциркуляторного русла, которые не вызывают повреждений слизистой оболочки желудка, ограничиваясь гиперемией, полнокровием и отеком. Кровоток в венах приобретает «четкообразный» вид. Одновременно происходит снижение объема притекающей крови, сочетающееся со стазом, венозным полнокровием, тромбообразованием, выходом форменных элементов крови в окружающую ткань и приводящее к обширным кровоизлияниям и отеку (Рис. 2). Значительное повреждающее действие оказывает полное «исчезновение» артериол, длящееся 200 секунд и более (Рис. 1). В норме сужение артериол продолжается от 10 до 120 сек. Снижение кровотока при венозном полнокровии вызывает повреждение слизистой оболочки желудка, при этом основным повреждающим фактором является первичная тромботическая окклюзия мелких сосудов.

Антиагрегантная терапия рассматривается в качестве базовой фармакологической профилактики атеротромботического ишемического состояния. В первой фазе процесса воспаления основным

повреждающим фактором является первичная тромботическая окклюзия мелких сосудов. Применение антиагрегантов может исключить побочные эффекты нарушения кровотока. АСК остается одним из самых востребованных антиагрегантных препаратов, однако ее применение для предотвращения тромботической окклюзии мелких сосудов при развитии язвенных заболеваний ЖКТ не представляется возможным из-за присущих ей побочных эффектов действия на слизистую желудка [12, 13].

Сотрудниками Отдела химии физиологически активных веществ ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН и лаборатории клинической и экспериментальной нейробиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» было получено путем реакции конденсации ацетилсалициловой кислоты и карнозина и охарактеризовано новое соединение – салицил-карнозин (салицил-β-аланил-L-гистидин, СЦК). Было показано, что это соединение обладает супероксид-перехватывающим действием, устойчивостью к гидролизу специфическим ферментом тканевой карногиназой, а также антиагрегантным эффектом.

Исходя из вышеизложенного, используя модель хронической ацетатной язвы по Окабе, провели исследование действия карнозина, салицил-карнозина и ацетилсалициловой кислоты на заживление язвенного дефекта в разные периоды его формирования с целью оценить их способность предупреждать расширение имеющихся очагов и появление новых язвенных повреждений слизистой оболочки желудка.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на белых крысах линии *Wistar* массой 180–220 г., Животных содержали согласно соответствующим нормативам ГОСТа, при температуре 18–20° С, учитывая общепринятые в мире стандарты гуманного использования животных при проведении экспериментального исследования. В своих исследованиях при подготовке и проведении работы мы основывались на «Биоэтической концепции трех R» (*replacement, reduction, refinement*). В 2003 году Россией были приняты международные правила GLP (Правила надлежащей лабораторной практики. Приказ МЗ РФ от 19 июня 2003 г. № 267). Ранее была подписана Хельсинкская декларация и приняты принципы биоэтики (редакция 1964 г. и последующие редакции). Для обезболивания использовали эфирный наркоз. При всех оперативных манипуляциях эфир давали из расчета 3–5 мл на 1 кг массы тела через маску в смеси с атмосферным воздухом. Перед оперативным вмешательством крыс не кормили 18 часов, оставляя свободный доступ к воде. Для проведения исследования животные были распределены на группы, представленные в таблице 1.

Воспроизведение хронической язвы желудка. Брюшную полость вскрывали по белой линии живота и на серозную оболочку передней стенки желудка в области тела накладывали кольцо с диаметром отверстия 0,5 см, зону аппликации

выбирали, стараясь миновать крупные сосуды. В кольцо вносили 0,03 мл ледяной уксусной кислоты и через 30 сек остатки кислоты удаляли фильтровальной бумагой. Брюшную полость зашивали послойно. Послеоперационное содержание животных осуществляли в обычных условиях. Животных выводили из опыта биторакотомией, которая осуществлялась под эфирным наркозом. В заранее определенные даты эксперимента (таблица 1), вскрывали брюшную полость, проводили ревизию, затем извлекали желудок, вскрывали его и кишечник, оценивали состояние слизистой оболочки. В желудке рассчитывали язвенный индекс (ЯИ) по площади язвенного дефекта, выраженный в см².

Экспериментальные животные, подвергшиеся операции, были распределены на 15 групп (Таблица 1), по 5–6 крыс в каждой. Исследуемые препараты вводили ежедневно перед кормлением животных в желудок через зонд в объеме 0,5 мл, из расчета на среднюю дозу 50 или 100 мг/кг массы тела для карнозина (Hamari Chemicals Ltd, Япония) и 50 мг/кг массы тела для СцК и АСК. Как источник ацетилсалициловой кислоты были использованы аптечные растворимые таблетки аспирина УПСА. Салицил-карнозин (СцК) был синтезирован и идентифицирован в Отделе химии физиологически активных веществ ФГБУН

Вводимое вещество	Доза и описание группы	№ группы	Сроки (дни) введения
-	Интактные животные	б/н	б/н
Физиологический раствор	Контроль: 1,0 мл/животное, ежедневно, per os	1	1–5
		2	5–10
		3	1–10
		4	1–5
Карнозин	50 мг/кг массы тела, ежедневно, per os	5	5–10
		6	1–10
		7	1–5
		8	5–10
		9	1–10
		10	1–5
Салицил-карнозин (СцК)	50 мг/кг массы тела, ежедневно, per os	11	5–10
		12	1–10
		13	1–5
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	50 мг/кг массы тела, ежедневно, per os	14	5–10
		15	1–10

Таблица 1. Группы экспериментальных животных

Table 1. Groups of experimental animals

«Институт молекулярной генетики» РАН. Введение препаратов производили по 3 схемам – с 1-х по 5-е, с 1-х по 10-е и с 5-х по 10-е сутки после операции. Оперированным животным контрольной группы внутривенно вводили физиологический раствор. Аутопсию животных проводили под эфирным наркозом на 1, 5 и 10 сутки. Не подвергавшиеся операции и введению препаратов животные интактной группы (Контроль-1), состоявшей из 15 крыс одной партии с экспериментальными животными, использовались как контроль на внешние воздействия – изменения условий жизни после питомника и подвергались аутопсии по одной вместе

с каждой из 15 групп оперированных животных. В этой группе за все время наблюдений повреждений и изменений слизистой ЖКТ выявлено не было. Животных группы Контроль-2 оперировали, но вместо исследуемых препаратов вводили физиологический раствор. Аутопсия на 1, 5 и 10 сутки.

Статистическую обработку результатов, полученных в опытных группах и группе контроля, проводили с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа – теста Краскела-Уоллиса и теста множественных попарных сравнений Неманья в программной среде для статистических вычислений R (пакеты “RMCMR” и “stats”).

Результаты и обсуждение

На рисунке 3 представлены макрофотографии язвенного очага желудка животных из разных экспериментальных групп. У контрольных животных, получавших после операции физиологический раствор и опытных животных, получавших после операции исследуемые препараты, на краях язвы отмечается регенерация слизистой оболочки. На поверхности выявляются структуры в виде цилиндрических возвышений с широкими кратерообразными углублениями. Поверхностные мукоциты уменьшены в объеме. На расстоянии нескольких мм от края язвы апикальная мембрана многих эпителиоцитов разрушена. Это можно расценивать как эрозию отдельных клеток, предшествующую эрозиям слизистой оболочки (рис. 2, 3). У контрольных животных (без введения препаратов) эрозий в краях язвенного дефекта больше, и они сливаются между собой, образуя протяженные зоны повреждений слизистой оболочки, благодаря чему язва рецидивирует и заживает в более поздние сроки. Поверхность апикальных эрозий у контрольных крыс значительно больше, чем у опытных животных, получавших карнозин в разных дозах, края их всегда неровные (Рис. 3).

При воздействии СцК признаки репаративных процессов более выражены. Эти признаки выражаются в углублении ямок, пролиферации молодого эпителия.

На рисунке 4 представлены данные измерений язвенного индекса в группах животных, которым вводили исследуемые препараты. Можно отметить, что наиболее наглядные отличия наблюдаются для срока введения с 1 по 5 сутки. В группах животных, получавших карнозин в дозах 50 и 100 мг/кг массы тела, площадь очага была на 17 и 29% меньше, чем у контрольной группы, получавших карнозин и СцК. В группе, получавшей СцК, размер очага был меньше, чем в контроле, на 39%. При этом, по сравнению с животными, получавшими карнозин в дозе 50 и 100 мг/кг массы тела, прием СцК приводил к более эффективному снижению ЯИ – на 24 и 12%, соответственно. У животных, получавших АСК, площадь очага на 30% превышала показатели контрольной группы.

На 2-й стадии язвенного процесса – отторжения некротических масс в язвенном очаге (5–10 сутки), в результате действия карнозина в суточной дозе 100 мг/кг массы тела площадь очага была на 26% ниже по сравнению с контрольной группой. СцК в дозе 50 мг/кг был на 22% более эффективен, чем карнозин в такой же дозе. Введение на этих сроках АСК препятствовало заживлению язвенного очага – его площадь в 5–6 раз превышала площадь очага, как у контрольных крыс, так и у крыс, получавших карнозин и СцК.

Таблица 2.
Статистическая взаимосвязь между исследуемыми препаратами.

Table 2.
A statistical relationship between study drugs.

Вводимые препараты	Контроль	Карнозин 50 мг/кг	Карнозин 100 мг/кг	СцК
Карнозин, 50 мг/кг массы тела	1.00000	-	-	-
Карнозин, 100 мг/кг массы тела	0.58241	0.81226	-	-
СцК, 50 мг/кг массы тела	0.26218	0.58241	1.00000	-
АСК, 50 мг/кг массы тела	0.09386	0.02616	0.00048	7.1* e^{-5}

К завершению эксперимента – на 10-е сутки введения препаратов, эффективность эпителизации язвенного повреждения у крыс, получавших СцК в дозе 50 мг/кг массы, была вдвое выше, чем у получавших карнозин в такой же дозе, и на 38% выше, чем у крыс, получавших карнозин в дозе 100 мг/кг. Крысы, получавшие АСК, характеризовались высоким (0,17 см²) значением ЯИ.

Высокая достоверность данных для групп, принимавших препараты с 1–5 сутки, выявлена по отношению к группам с приемом препаратов с 5 по 10 с и с 1 по 10 с ($p < 0,00074$ и $p < 0,000066$, соответственно). При приеме препаратов с 5 по 10 сутки данные не достоверны по сравнению со сроком приема с 1 по 10 с. ($p > 0,61$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что карнозин в дозе 50 и 100 мг/кг массы тела и СцК в дозе 50 мг/кг оказывают отчетливое противоязвенное действие, уменьшая на стадии формирования язвенного дефекта размер очага на 17–39%, а на стадиях заживления более, чем вдвое, ускоряя эпителизацию пораженных участков слизистой оболочки желудка.

В результате корреляционного анализа влияния исследуемых препаратов на величину язвенного индекса установлено:

1. Выявлена умеренная прямая корреляция между величиной язвенного индекса и дозой карнозина, при этом СцК обладал более эффективным противоязвенным действием;
2. Отмечена высокая обратная (отрицательная) корреляция между АСК и карнозином в двух дозах и, особенно, с СцК;
3. Отмечена достоверная положительная корреляционная связь между карнозином в разных дозах и СцК.

В качестве препарата сравнения нами была использована ацетилсалициловая кислота – нестероидный противовоспалительный препарат, неселективный блокатор циклооксигеназы – фермента, представленного двумя изоформами: конститутивной ЦОГ-1 и индуцибельной ЦОГ-2. Хотя ацетилсалициловая кислота действует подобно другим НПВП (проявляя жаропонижающее, противовоспалительное, обезболивающее действия) и ингибирует тот же фермент – циклооксигеназу, она отличается тем, что действует необратимо и, в отличие от прочих препаратов, воздействует больше на ЦОГ-1, чем на ЦОГ-2. Считается, что конститутивная ЦОГ –1 определяет базальный уровень простагландинов, эта изоформа фермента синтезируется в организме при нормальных условиях и обеспечивает, в частности, защитные свойства

слизистой оболочки ЖКТ, а ЦОГ-2 запускает синтез простагландинов при стимуляции (например, при воспалении). Простагландины, образующиеся под влиянием ЦОГ-1, увеличивают секрецию слизистого геля, бикарбонатов, поддерживают уровень нормального кровотока. Напротив, простагландины, синтезируемые в большом количестве под воздействием ЦОГ –2, обуславливают характерные признаки воспаления – спазм сосудов микроциркуляторного русла, экссудацию в очаг воспаления, лихорадку. Таким образом, обе изоформы фермента включаются в регуляцию воспаления слизистой оболочки желудка и влияют на заживление язвенного дефекта. АСК, являясь необратимым ингибитором ЦОГ-1, вызывает длительное подавление защитных свойств слизистой оболочки желудка. При этом незначительная степень ингибирования ЦОГ-2, характерная для АСК не обеспечивает снижение проявлений реакции воспаления. По результатам нашего исследования можно заключить, что АСК не только не препятствует развитию язвенного поражения желудка, но и драматически замедляет регенеративные процессы [12].

В ходе развития первичного повреждения слизистой оболочки желудка становится мишенью вторичного повреждения, вызванного ишемией ткани за счет нарушений в притекающей, обменной и оттекающей части кровотока – венозного застоя, стаза, обратного тока в капиллярах и венах, снижения поступления крови вызванного снижением кровотока – провоцирующих комплекс морфофункциональных изменений. Мы полагаем, что в данной ситуации острого воспаления правомочно использование препаратов, обладающих антиагрегантными свойствами в сочетании с ограниченным ЦОГ- ингибирующим действием.

СцК снимает разрушительное действие нарушения кровотока в острый период воспаления, способствуя процессам заживления как при приеме препарата в период с 1 по 10 день, так и с 5 по 10 день. Полученные данные также подтверждают наше предположение о том, что у СцК, в отличие от АСК, отсутствует повреждающее действие на слизистую оболочку желудка.

Результаты исследования показывают возможность использования карнозина и СцК как противоязвенных препаратов, эффективных в каждой фазе развития язвенного повреждения желудка, особенно в острый период при нарушении кровотока, благодаря их высоким антиагрегантным свойствам [13].

Обоснованность такого предположения может быть подтверждена данными ограниченных

клинических исследований эффективности противовоспалительного действия разрешенного к применению в ряде стран упомянутого ранее препарата Polaprezinc. У пациентов, продолжительное время принимающих ацетилсалициловую кислоту в низких профилактических дозах, при приеме Polaprezinc в суточной дозе 150 мг на протяжении 4-х недель значительно снижалось среднее количество поражений слизистой оболочки желудка в виде покраснений и эрозий и/или язв. В работе [14] исследовали нарушение проницаемости тонкого кишечника для сахаров, вызываемые индометацином, НПВП, широко применяемым для лечения воспалительных процессов разной этиологии. Как диагностический метод определения повреждения ЖКТ при приеме НПВП был использован анализ соотношения сахаров лактулоза/рамноза в моче [14]. Волонтеры в течение 7 дней принимали совместно

с индометацином 2 раза в день таблетки, содержащие 37,5 мг Polaprezinc или плацебо. У волонтеров, получавших плацебо, было отмечено трехкратное повышение этого соотношения с достоверностью $p < 0.01$. У лиц, получавших Polaprezinc, изменений в содержании сахаров в моче не наблюдалось, что указывает на отсутствие нарушений проницаемости стенок кишечника.

Выявленный в нашем исследовании противовоспалительный эффект СцК, наряду с установленной ранее противоязвенной активностью [16], позволяет предположить, что его применение может способствовать лечению язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, а при сосудистых патологиях (кардиологических, цереброваскулярных и др.) ограничивать появление побочных эффектов, связанных с повреждениями желудочно-кишечного тракта, присущими аспирину и другим НПВП.

Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что значения язвенного индекса у опытных животных, получавших карнозин и, особенно, салицил-карнозин, достоверно отличаются от данных полученных в группе контроля 2. Положительный эффект от введения препаратов был наиболее показателен в период деструкции (1–5 с), т.е. в острый период воспаления, сопровождающегося нарушениями кровотока, с последующим тромбообразованием, ишемией и значительными повреждениями слизистой оболочки желудка.

Положительный дозозависимый эффект карнозина, и, особенно, салицил-карнозина проявился

также в более быстром и физиологичном заживлении язвенных дефектов стенки желудка.

Использование ацетилсалициловой кислоты как антиагрегантного препарата в острый период язвообразования и на стадии регенерации было не эффективно, так как ее применение даже увеличивало зону повреждения.

Выявленные в нашем исследовании противовоспалительные свойства салицил-карнозина указывают на то, что его применение в качестве антиагрегантного препарата при кардионеврологических сосудистых патологиях может помочь избежать побочных эффектов, связанных с повреждениями желудочно-кишечного тракта, присущих аспирину и другим НПВП.

Литература | References

1. *Сергеев Д.В., Танашиян М.М., Пирадов М.А.* Антиагрегантная терапия при ишемическом инсульте: проблемы и перспективы. // РМЖ Неврология Психиатрия. 2012, № 31, с. 1536–1540.
Sergeev D. V., Tanashyan M. M., Piradov M. A. Antiagregantnaya terapiya pri ishemicheskom insul'te: problemy i perspektivy. // RMZH Nevrologiya Psihiatriya. 2012, no.31, pp. 1536–1540.
2. *Домашенко М.А., Танашиян М.М.* Ацетилсалициловая кислота в лечении и профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения. // РМЖ Неврология Психиатрия. 2011, Т. 19, № 9, с. 562–573.
Domashenko M. A., Tanashyan M. M. Acetilsalicilovaya kislota v lechenii i profilaktike ishemicheskikh narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya. // RMZH Nevrologiya Psihiatriya. 2011, Vol.19, no 9, pp. 562–573.
3. *Фролов П. Ф., Гитик А. С., Нормарк П. Р., Уманська С.Б., Диканська Е.М., Маркус І.М., Богуславська Е.М., Соколовська Н.І., Таратушкіна К.К., Розенцвейг Б.К., Воробйов А.М., Йоселевич Н.І.* //Експерім. мед. (укр.)-1936 -Т. 2 – с. 65–78.
Frolov P. F., Gitik A. S., Normark P. R., Umans'ka S.B., Dikans'ka E.M., Markus I. M., Boguslavs'ka E.M., Sokolovs'ka N.I., Taratushkina K. K., Rozencvejg B. K., Vorobjov A. M., Ioselevich N. I. //Eksperim. med. (ukr.). 1936, Vol. 2, pp. 65–78.
4. *Boldyrev A. A.* Retrospectives and perspectives on the biological activity of histidine-containing dipeptides. *Int. J. Biochem.*, 1990, 22, с. 129–132
5. *Seiki M., Ueki S., Tanaka Y. et al.* Studies on anti-ulcer effect of a new compound, zinc L-carnosine (Z-103) // *Nippon. Yakurigaku. Zasshi.* 1990.– Vol.95, № 5.– P. 257–269
6. *Трубицына И.Е., Шабанова М.Е., Чукунова Б.З., Шаврацкий В.Х., Формазюк В.Б., Сергиенко В.И., Стволинский С.Л., Болдырев А.А.* Характеристика противоязвенной активности карнозина. // Пат. физиол. и эксперим. терапия. 1997, № 4, с. 17–20.
Trubicyna I. E., SHabanova M. E., CHikunova B. Z., SHavrackij V. H., Formazyuk V. B., Sergienko V. I., Stvolinskij S. L., Boldyrev A. A. Harakteristika protivoyazvennoj aktivnosti karnozina. *Pat. fiziol. i ehksperim. terapiya.* 1997, no.4, pp. 17–20
7. *Ishikawa, M., Seiki, M., Ueki, S., Tanaka, Y., Soeda, M., Hori, Y., Tagashira, E. and Okabe, S.:* Effect of a new compound, zinc L-carnosine (Z-103), on various gastric and duodenal lesions in rats. *Japan. J. Pharmacol.* 49 Supp. 190P (1989);
8. *Ito M, Tanaka T., Suzuki Y.* Effect of N-(3-aminopropionyl)-L-histidinato zinc (Z-103) on healing and hydrocortisone-induced relapse of acetic acid ulcers in rats with limited food-intake-time. // *Japan. J. Pharmacol.*–1990 V.52 – P. 513–521;

9. *Matsukura, T., Takahashi, T., Nishimura, Y., Ohtani, T. Sawada, M., and Shibata, K.* Characterization of crystalline L-carnosine An (II) complex (Z-103), a novel anti-gastric ulcer agent: tautomeric change of imidazole moiety upon complexation. *Chem Pharm Bull.* 1990;38:3140–3146.
10. *Cho C. M., Luk C. T., Ogle C. W.* The membrane-stabilizing action of zinc carnosine (Z-103) in stress-induced gastric ulceration in rats. // *Life Sci.* – 1991 – V.49 – P.L189–194
11. *Takagi, K., Okabe, S. and Saziki, R.*: A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Japan. J. Pharmacol.* 19, 418–426 (1969)
12. *Okabe S., Pfeiffer C.* Effects of propantheline bromide and milk plus cheese on healing of chronic gastric ulcers in rats// *Am. j. Dig. Diseases* – 1973 – V. 18 – P. 746–754,
13. *Kerola M, Vuolteenaho K, Kosonen O, Kankaanranta H, Sarna S, Moilanen E.* Effects of nimesulide, acetylsalicylic acid, ibuprofen and nabumetone on cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-mediated prostanoid production in healthy volunteers ex vivo.// *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009 Jan;104(1):17–21. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00332
14. *Watari I., Oka S., Tanaka Sh., Aoyama T., Imagawa H., Shishido T., Yoshida Sh. and Chayama K.* Effectiveness of polaprezinc for lowdose aspirin-induced small-bowel mucosal injuries as evaluated by capsule endoscopy: a pilot randomized controlled study. *BMC Gastroenterology* 2013 13:108. doi:10.1186/1471-230X-13-108
15. *Mahmood A, A J FitzGerald, T Marchbank, E Ntatsaki, D Murray, S Ghosh, R J Playford.* Zinc carnosine, a health food supplement that stabilises small bowel integrity and stimulates gut repair processes // *Gut* 2007; 56:168–175. doi: 10.1136/gut.2006.099929
16. *Никитенко Н. Ю., Шаврацкий В. Х., Болдырев А. А., Суслина З. А., Ионова В. Г.* Влияние карнозина и его производных на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов человека // 1995. *Вопросы мед. химии.* Т.41, №1, с. 41-43
Nikitenko N. Yu., Shavratsky V. Kh., Boldyrev A. A., et al. Effect of carnosine and its derivative on the ADP-induced aggregation of human trombocytes. *Voprosy Meditsinskoy Khimii*, 1995, V.41, no. 1, pp.562-573.

К статье

Защитное действие нового соединения – салицил-карнозин – на процесс формирования хронической ацетатной язвы желудка у крыс (стр. 58–64)

To article

Protective effect of the new compound – salicyl-carnosine – on the formation of chronic acetate gastric ulcer in rats (p. 58–64)

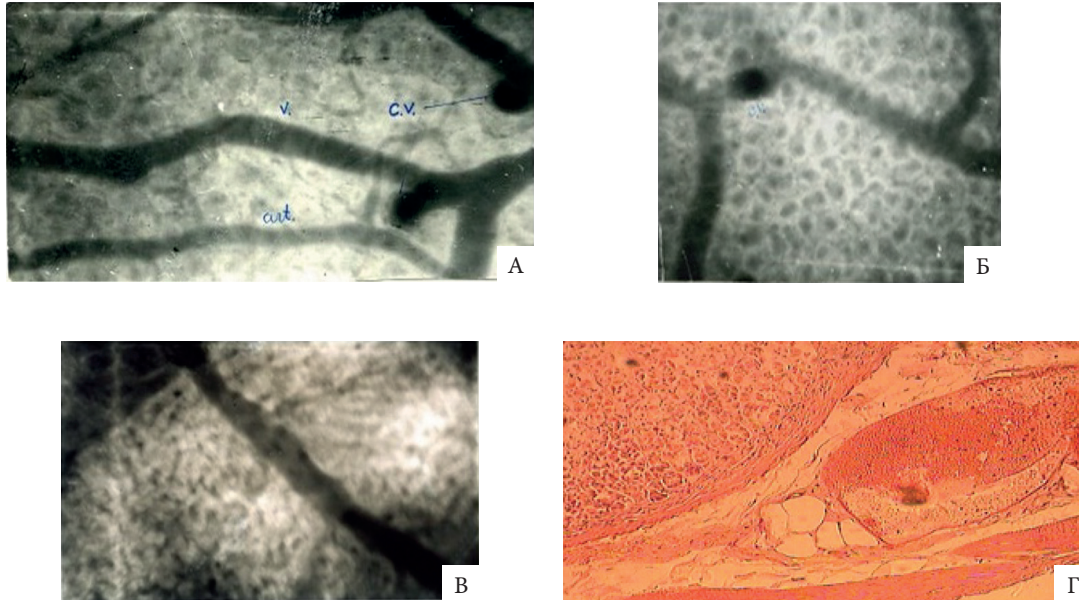


Рисунок 1.
Figure 1.

Контроль (А). Микрососуды подслизистого слоя слизистой оболочки желудка крыс. V.– венулы; C.V.– сборные венулы; art.– артериолы. Ацетатная язва (Б) Микрососуды подслизистого слоя желудка, 1–180 минут после аппликации уксусной кислоты на серозную оболочку. Артериолы «исчезают», находятся в состоянии систолы, в венулах происходит «слипание» форменных элементов крови и образование тромбов (В, Г) г-э $\times 160$, Ув.160.

Control (A). Microvessels of the submucosal layer of the gastric mucosa of rats. V.– venules; C. V.–central venules; art.– arterioles. Acetate ulcer (B) Microvessels of the submucosal layer of the stomach, 1–180 minutes after the application of acetic acid to the serous membrane. Arterioles “disappear”, are in a state of systole, in the veins there is a “sticking” of the blood elements and the formation of blood clots (C, D) g&e $\times 160$,

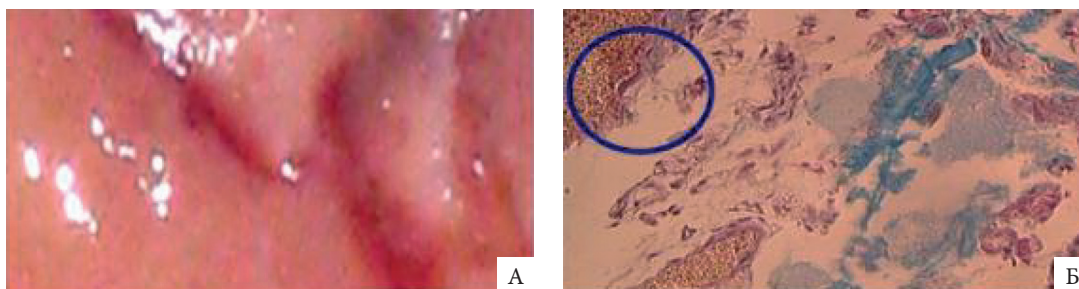
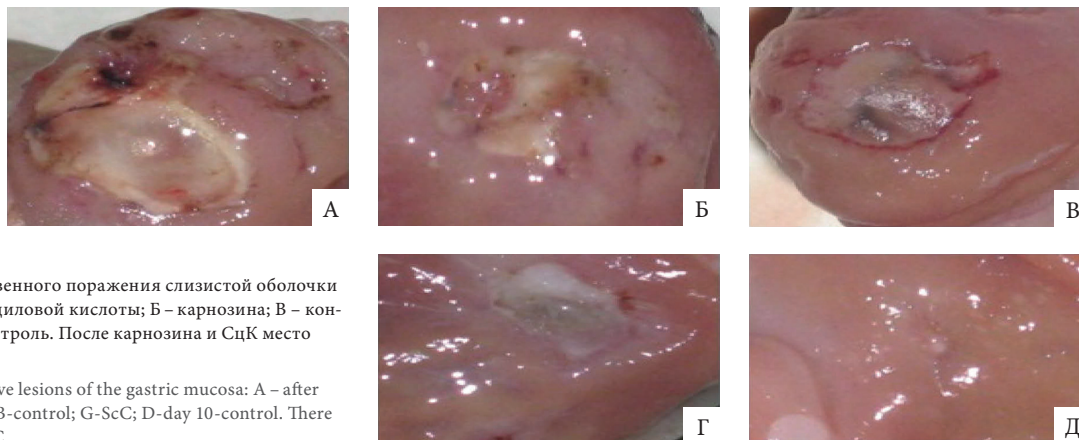


Рисунок 2.
Figure 2.

Слизистая оболочка желудка. Макрофотография (А) и микрофотография (Б). Складки утолщены, отек, слитые кровоизлияния вдоль складок. Выделено повреждение стенки сосуда, свежий тромб и кровоизлияние (г-э $\times 160$). Отек, сосуды расширены

The mucous membrane of the stomach. Closeup of (A) and micrograph (B). Folds thickened, edema, hemorrhage merged along the folds. Damage to the vessel wall, fresh blood clot and hemorrhage were isolated. Edema, vessels dilated (g&e $\times 160$)

Рисунок 3.
Figure 3.



Макрофотографии – 5 сутки язвенного поражения слизистой оболочки желудка: А – после ацетилсалициловой кислоты; Б – карнозина; В – контроль; Г- СцК; Д – 10 сутки – контроль. После карнозина и СцК место язвенного дефекта нет.

Macrophotography-day 5 ulcerative lesions of the gastric mucosa: А – after acetylsalicylic acid; В-carnosine; В-control; G-ScC; D-day 10-control. There is no ulcer after carnosine and ScC.

Рисунок 4.

График (бок-плоты) сравнения данных ЯИ, с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа – теста Краскела-Уоллиса и теста множественных попарных сравнений Post-hoc тест (Dunn test) (ось X – сроки введения: 1–5, 1–10, 5–10 с; ось Y – ЯИ, см²; колонки слева направо – контроль, карнозин 50 мг/кг, 100 мг/кг, СцК 50 мг/кг, АСК 50 мг/кг)

Figure 4.

Graph (box-rafts) comparing UI data, using a nonparametric analogue of the analysis of variance-Kruskal-Wallis test and multiple pairwise comparison test Post-hoc test (Dunn test) (x-axis – timing of administration: 1–5, 1–10, 5–10 s; y – UI axis, cm²; columns from left to right-control, carnosine 50 mg/kg, 100 mg/kg, ScC 50 mg/kg, Asa 50 mg/kg)

