

ПОИСК НОВЫХ МОЛЕКУЛ ОЛИГОПЕПТИДОВ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НПВС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА

А. Ю. Жариков, С. Э. Лоренц*, И. П. Бобров, О. Н. Мазко, О. Г. Макарова

ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
656038, Российская Федерация, Алтайский край, Барнаул, просп. Ленина, д. 40

В статье представлены результаты скринингового исследования гастропротекторной активности ряда короткоцепочечных пептидов на фоне экспериментальной гастропатии у крыс. В качестве модели использована «индометациновая гастропатия», в качестве препарата сравнения — базисный препарат омепразол. По результатам проведенного исследования гастропротекторная активность обнаружена при недельном профилактическом интрагастральном введении у двух пептидов: тетрапептида LA-4 и гексапептида LF-6. Эффект проявлялся в достоверном снижении среднего числа эрозий на поверхности слизистой желудка, уменьшением их глубины, значительным снижением числа полосовидных эрозий и индекса Паулса. При этом у пептида LF-6 и у препарата сравнения — омепразола наблюдались схожие эффекты.

Ключевые слова: НПВС-индуцированная гастропатия, гастропротекторное действие, олигопептиды, индометацин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жариков А.Ю., Лоренц С.Э., Бобров И.П., Мазко О.Н., Макарова О.Г. Поиск новых молекул олигопептидов для фармакологической коррекции НПВС-индуцированной язвы желудка. *Биомедицина*. 2019;15(3):90–97. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-3-90-97>

Поступила 06.02.2019

Принята после доработки 18.07.2019

Опубликована 10.09.2019

SEARCH FOR NEW OLIGOPEPTIDE MOLECULES FOR PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF NSAIDS-INDUCED GASTRIC ULCER

Aleksandr Yu. Zharikov, Samira E. Lorents*, Igor P. Bobrov, Olesya N. Mazko,
Olesya G. Makarova

Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
656038, Russian Federation, Altai Krai, Barnaul, Lenina avenue, 40

This article presents the results of a study aimed at determining the gastroprotective activity of a number of short-chain peptides against the background of experimental gastropathy in rats. Indomethacin ulcer was used as a model of ulceration. Omeprazole, a drug of basic therapy, was used as a comparison drug. According to the results of the study, two peptides — tetrapeptide LA-4 and hexapeptide LF-6 — demonstrated the gastroprotective activity. The effect was manifested in a significant decrease in the average number of erosions on the surface of the gastric mucosa, their depth, the number of stripe-shaped erosions and Paul's Index. At the same time, the LF-6 peptide had an effect comparable to that of omeprazole, which makes it promising and interesting for further study.

Keywords: NSAID induced gastropathy, gastroprotective effect, oligopeptides, indomethacin

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Zharikov A.Yu., Lorents S.E., Bobrov I.P., Mazko O.N., Makarova O.G. Search for New Oligopeptide Molecules for Pharmacological Correction of Nsaids-Induced Gastric Ulcer. *Journal Biomed.* 2019;15(3):90–97. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-3-90-97>

Submitted 06.02.2019

Revised 18.07.2019

Published 10.09.2019

Введение

Проблемой широкого применения в медицине нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является выраженный побочный эффект со стороны слизистой желудочно-кишечного тракта. В частности, применение НПВС является основной причиной повсеместного распространения гастропатий среди населения развитых стран [1, 5]. В этой связи поиск новых гастропротекторных препаратов сохраняет свою высокую актуальность.

Сегодня одним из перспективных направлений поиска оптимального гастропротекторного средства является переход к использованию природных соединений. В частности, изучается роль пептидов природного и синтетического происхождения в регуляции протективной функции слизистой оболочки желудка (СОЖ) [2, 10, 11].

Ранее нами был получен экспериментальный пептидный комплекс из тканей свиных почек, для которого в доклинических условиях была установлена гастропротекторная активность [8]. Затем, после идентификации аминокислотного состава полученного пептидного комплекса, посредством драг-дизайна были смоделированы химические структуры 6-ти индивидуальных олигопептидов с предполагаемой гастропротекторной активностью, которую предстояло проверить в экспериментальных условиях.

Таким образом, **цель** настоящего исследования — провести скрининговое исследование гастропротекторной активности шести синтезированных индивидуальных олигопептидов и установить характер их влияния на течение экспериментальной «индометациновой» гастропатии.

Материалы и методы

Эксперименты были проведены на 78-ми самцах крыс популяции линий Wistar в возрасте 3–4 недель средней массой 200 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Животные были получены из питомника ФИЦ «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН (г. Новосибирск). Эксперименты на крысах проводили в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и требованиями Федерального закона «О защите животных от жестокого обращения» от 01.09.1997 г.

Животные были разделены на 8 экспериментальных групп:

1. Контрольная группа (КГ) — моделирование «индометациновой» гастропатии (8 особей).
2. Подопытная группа 1 (ПГ-1) — моделирование «индометациновой» гастропатии + введение пептида LA-4 (10 особей).
3. Подопытная группа 2 (ПГ-2) — моделирование «индометациновой» гастропатии + введение пептида LP-5 (10 особей).
4. Подопытная группа 3 (ПГ-3) — моделирование «индометациновой» гастропатии + введение пептида LF-6 (10 особей).
5. Подопытная группа 4 (ПГ-4) — моделирование «индометациновой» гастропатии + введение пептида LG-7 (10 особей).
6. Подопытная группа 5 (ПГ-5) — моделирование «индометациновой» гастропатии + введение пептида LV-8 (10 особей).

Таблица 1. Характеристики объектов исследования
Table 1. Characteristics of the research objects

Формула	Чистота	Доза (мг/кг)
Leu-Ile-Lys-Ala (LA-4)	98%	14,8
Leu-Ile-Lys-Ala-Pro (LP-5)	98%	18,0
Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe (LF-6)	98%	20,8
Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe-Gly (LG-7)	98%	23,6
Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe-Gly-Val (LV-8)	98%	26,4
Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe-Gly-Val-Arg (LR-9)	98%	29,0

7. Подопытная группа 6 (ПГ-6) — моделирование «индометациновой» гастропатии + введение пептида LR-9 (10 особей).

8. Группа сравнения (ГС) — моделирование «индометациновой» гастропатии + введение препарата сравнения омепразол (10 особей).

Пептиды получали методом химического синтеза на предприятии «Shanghai Apeptide Co.», Ltd. (г. Шанхай, Китайская Народная Республика) при посредничестве ЗАО «Эвалар» (г. Бийск, Россия). Основные характеристики изучаемых пептидов представлены в табл. 1.

Дозы пептидов рассчитывали по формуле:

$$d_{\text{«пепт»}} = d_{\text{«п.к.»}} \times \Sigma \omega_{\text{(ам.к.)}}$$

где $d_{\text{«пепт»}}$ — доза пептида;

$d_{\text{«п.к.»}}$ — доза пептидного комплекса из тканей свиных почек, гастропротекторное действие которого было апробировано ранее [8];

$\Sigma \omega_{\text{(ам.к.)}}$ — сумма массовых долей аминокислот (выраженная в десятичных дробях), из которых состоит структура пептида, в составе пептидного комплекса из тканей свиных почек.

Исследуемые пептиды животным вводили в дозах, указанных в табл. 1, в/ж через зонд ежедневно в течение 7-ми дней до моделирования индометацинового повреждения слизистой желудка. Последнее введение приходилось за 1 ч до начала действия повреждающего фак-

тора. Животным группы сравнения в том же режиме вводили препарат сравнения омепразол в дозе 37 мг/кг (что составляет 2% от LD_{50}) [4], животным контрольной группы вводили эквивалентные количества физ. р-ра. За 1 сут до моделирования гастропатии животных подвергали пищевой депривации со свободным доступом к воде. Модель повреждения СОЖ воспроизводили однократным внутрижелудочным введением индометацина в дозе 60 мг/кг в 1 мл физ. р-ра.

Через 4 ч после введения индометацина животных подвергали эвтаназии, желудки извлекали, вскрывали по малой кривизне, промывали р-ром NaCl 0,9%. Полученные препараты фиксировали в 10% р-ре нейтрального формалина. На поверхности СОЖ подсчитывали общее число эрозий, число глубоких полосовидных эрозий, число поверхностных точечных эрозий. Индекс Паулса (ИП) высчитывали для каждого вида повреждений по формуле: $(N \times K)/100$, где N — среднее число эрозий на 1 животное, K — процент пораженных животных в группе.

Для проведения микроскопического исследования препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Гистохимическое выявление нейтральных мукополисахаридов осуществляли с помощью ШИК-реакции, кислые мукополисахариды выявляли при помощи окраски альциановым синим ($pH=2,5$). Плотность воспалительного инфильтрата подсчитывали в 1 mm^2 при помощи окулярной сетки Г.Г. Автандилова.

Морфометрические СОЖ осуществляли при помощи морфометрической программы Image Tool 3.0. Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica for Windows 6.0. Рассчитывали среднее значение, стандартную ошибку. Достоверность различий устанавливали при помощи критерия Манна — Уитни.

Результаты исследований

Результаты проведенного исследования количественно представлены в табл. 2.

При макроскопическом исследовании на поверхности СОЖ крыс контрольной группы были отчетливо видны изменения в виде глубоких полосовидных и поверхностных точечных эрозий. Результаты микроскопического исследования СОЖ крыс контрольной группы также показали, что индометацин вызывал появление тяжелых поражений в СОЖ с наличием обширного отека и инфильтрации лейкоцитов в подслизистом слое. При микроскопическом исследовании СОЖ у крыс контрольной группы выглядела атрофичной, покровно-ямочный эпителий находился в состоянии дистрофии. Некротические изменения в эрозивных дефектах достигали мышечного слоя. Во многих эрозиях отмечались массивные отложения солянокислого гематина. В мышечном слое фиксировались явления отека и умеренно выраженного воспаления.

У экспериментальных животных группы ПГ-1 при макроскопическом исследовании рельеф СОЖ был, в основном, ровный, определялись единичные бугристые участки. В сравнении с животными контрольной группы повреждения были менее выражены. Среднее число эрозий оказалось более чем в 2 раза меньше, причем наиболее опасные полосовидные эрозии практически отсутствовали. Кроме того, средняя глубина эрозий также оказалось почти в 5 раз меньше, чем в контрольной группе. Толщина СОЖ была статистически

значимо больше, чем у крыс контрольной группы. В подслизистом слое отмечали явления умеренно выраженного воспаления, при этом плотность воспалительного инфильтрата была в 1,6 раза меньше, чем в контроле.

В группе ПГ-2 при макроскопическом исследовании рельеф СОЖ был бугристый, неровный, складки были утолщены. Отмечали атрофические изменения СОЖ. Повреждения были представлены длинными не глубокими и глубокими полосовидными эрозиями, доходящими до середины толщины слизистой оболочки, и точечными эрозиями. Количество эрозий в среднем достоверно не отличалось от значений контрольной группы, однако в 3 раза меньше оказалась глубина обнаруженных эрозий, на треть снизилась плотность воспалительного инфильтрата.

У крыс группы ПГ-3 (пептид LF-6) макроскопически СОЖ выглядела ровной, атрофических изменений обнаружено не было. Деструктивные изменения при воздействии данного пептида имели слабо выраженный характер, были представлены, в основном, точечными эрозиями. Число повреждений было в 4,2 раза меньше, чем у животных контрольной группы. Данный пептид оказал действие, наиболее близкое к эффекту препарата сравнения омепразола, число эрозий при использовании пептида статистически значимо не отличалось от показателя группы сравнения. Средняя глубина эрозий оказалась достоверно меньше, чем при применении омепразола.

В группах ПГ-4, ПГ-5 и ПГ-6 сколь-нибудь значимого гастропротекторного действия выявлено не было, либо вовсе наблюдалось усугубление протекания экспериментальной патологии. При макроскопическом исследовании рельефа СОЖ была бугристой, неровной, складки были выражены. Отмечали атрофические изменения СОЖ. Повреждения были представлены длинными глубокими полосовидными эро-

Таблица 2. Морфологические характеристики препаратов слизистой оболочки желудка экспериментальных животных
Table 2. Morphological characteristics of the gastric mucosa preparations obtained from experimental animals

Показатель	Контроль	Пептиды					
		LA-4 (ПГ-1)	LP-5 (ПГ-2)	LF-6 (ПГ-3)	LG-7 (ПГ-4)	LV-8 (ПГ-5)	LR-9 (ПГ-6)
Среднее число повреждений СОЖ	9,6±1,7	4,5±1,5 $p_k=0,04$ -53%	8,0±2,7	2,25±0,6 $p_k=0,001$ -77%	13,0±2,0	9,5±2,9	14,5±4,0 $p_k=0,0003$ -85%
Среднее число полосовидных эрозий	4,8±0,9	0,25±0,2 $p_k=0,0002$ -95%	3,75±2,25	0,25±0,2 $p_k=0,0002$ -95%	6,75±1,65	2,5±1,5	0
Поражение полосовидными эрозиями (%)	100	25	50	25	100	50	0
Среднее число точечных эрозий	4,6±1,4	4,25±1,3	4,25±1,3	2,0±0,4	6,25±0,85	7,0±2,9	1,4±0,4 $p_k=0,04$ -70%
Поражение точечными эрозиями (%)	100	100	100	100	100	100	100
Общий индекс Паулса	9,6	4,5	8	2,25	13	9,5	14,5
Индекс Паулса для полосовидных эрозий	24	0,06	1,9	0,06	6,75	1,25	6,75
Индекс Паулса для точечных эрозий	16,8	4,25	4,25	2	6,25	7	5,5
Средняя толщина СОЖ (мкм)	335,6±12,4	553,7±18,8 $p_k<0,000001$	387,3±16,3 $p_k=0,02$	476±9,7 $p_k<0,000001$	338,5±11,8	376,7±11,8 $p_k=0,02$	328,4±12,6
Средняя глубина эрозий (мкм)	385,75±23,7	78,5±15 $p_k<0,000001$ -80%	107,9±9,5 $p_k<0,000001$ -72%	94,8±5,6 $p_k<0,000001$ -75%	176,1±4,1 $p_k<0,000001$ -54%	163,3±8,6 $p_k<0,000001$ -58%	190±8,5 $p_k=0,000001$ -51%
Средняя плотность воспалительного инфильтрата в 1 мм² СОЖ	1333,3±70,5	800±46,2 $p_k=0,00001$ -40%	880±92,3 $p_k=0,001$ -34%	720±46,2 $p_k=0,000003$ -46%	1546,7±141,1	1253,3±70,5	1486,7±70,5

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения показателя и стандартной ошибки среднего, p_k — показатель статистической значимости относительно контрольной группы.

Note: The data are presented as a mean value and the standard error of the mean, p_k is an indicator of statistical significance in comparison with the control group.

зиями, достигающими до нижней трети СОЖ, и точечными эрозиями. В подслизистом слое были видны явления умеренно выраженного воспаления, сосуды были расширены, полнокровны.

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования показали, что наиболее выраженный гастропротекторный эффект был выявлен у пептида LF-6. Терапевтическое действие проявлялось достоверно меньшим средним количеством и глубиной эрозий, малым числом глубоких полосовидных эрозий и невысоким ИП. При этом достигался эффект, приближенный к действию препарата сравнения омепразола, который рекомендован для терапии язвенной болезни желудка в качестве средства первой линии [6]. Не установлена гастропротекторная активность при применении пептидов LP-5, LG-7, LV-8 и LR-9. Гастропротекторный эффект при применении пептида LA-4 носил промежуточный характер.

Обсуждая предполагаемый механизм установленного защитного действия пептидов LF-6 и LA-4, необходимо отметить, что в предыдущих исследованиях нами было обнаружено выраженное антиоксидантное действие комплекса, содержащего исследуемые пептиды, проявляющееся в подавлении активности процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов [7]. Учитывая тот факт, что роль оксидативного повреждения в патогенезе поражений слизистой желудка общепризнана [12], данный эффект может частично объяснять механизм га-

стропротекторного действия исследуемых пептидов.

Также при применении пептидов в СОЖ отмечалось значительное уменьшение плотности воспалительного инфильтрата. В одном из предыдущих экспериментов мы отмечали снижение активности основного фермента острой фазы воспаления ЦОГ-2 в СОЖ на фоне применения пептидного комплекса [7]. Эти наблюдения дают основание предположить, что терапевтическое действие пептидов также опосредовано его противовоспалительным эффектом в очаге изъязвления.

Данные литературы указывают на то, что короткоцепочечные пептиды могут также опосредовать свой гастропротекторный эффект через влияние на секрецию NO и тонус сосудов слизистой [2, 11]. Наличие подобного компонента действия предполагается проверить в дальнейших исследованиях.

Суммируя вышеизложенное, пептиды LF-6 и LA-4 представляют интерес для дальнейшего изучения с целью создания на их основе нового лекарственного средства для коррекции НПВС-индуцированной гастропатии.

Выводы

При применении пептидов LA-4 и LF-6 на фоне индометацин-индуцированной экспериментальной гастропатии у крыс наблюдается гастропротекторный эффект.

Наиболее выраженный гастропротекторный эффект наблюдается у пептида LF-6. Этот эффект по ряду показателей сопоставим с действием омепразола, препарата базисной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Абдулганиева Д.И., Салихов И.Г. Гастроэнтерологические проблемы при ревматических заболеваниях. *Практическая медицина*. 2011;1(48):89–95. [Abdulganieva D.I., Salikhov I.G. Gastroenterologicheskie problemy pri revmaticheskikh zabollevaniyah [Gastrointestinal problems in patients with rheumatic diseases]. *Prakticheskaya medicina [Practical medicine]*. 2011;1(48):89–95. (In Russian)].
2. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*.

- 2016;3(26):103–112. [Bulgakov S.A. Geksapeptid dalargin v klinicheskoy gastroenterologii: 30-letnij opyt ispol'zovaniya preparata [Hexapeptide dalargin in clinical gastroenterology: 30 years' of clinical application of the drug]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2016;3(26):103–112. (In Russian)].
3. Жариков А.Ю., Жарикова Г.В., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Кирьякова В.О. К вопросу идентификации биологически активных веществ нового средства для лечения мочекаменной болезни. *Бюллетень медицинской науки*. 2017;8(164):237–240. [Zharikov A.Yu., Zharikova G.V., Mazko O.N., Makarova O.G., Kirjakova V.O. K voprosu identifikatsii biologicheskii aktivnykh veshchestv novogo sredstva dlya lecheniya mochekamennoy bolezni [Identification of the issue of the new biologically active substances for the treatment of urolithiasis]. *Byulleten' medicinskoj nauki* [Bulletin of Medical Science]. 2017;8(164):237–240. (In Russian)].
4. Ивянская Е.В. Исследование антиульцерогенного действия деанола ацеглутамата, мексидола и их комбинации с омепразолом, мизопростолом и ранитидином на фоне аллоксанового диабета: дис. ... канд. мед. наук. Старая Купавна, 2010. [Ivyanskaya E.V. Issledovanie antiul'tserogenogo dejstviya deanola atseglumata, meksidola i ih kombinatsii s omeprazolom, mizoprostolom i ranitidinom na fone alloxanovogo diabeta: diss. ... kand. med. nauk [Study of the antiulcerogenic action of deanol aceglumate, Mexidol and their combination with omeprazole, misoprostol and ranitidine against the background of alloxan diabetes: dissertation ... Cand. Sci. (Med.)]. Staraya Kupavna, 2010. (In Russian)].
5. Карасева Г.А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения. *Медицинские новости*. 2012;8:21–26. [Karasyova G.A. NPVP-indutsirovannaya gastropatiya: ot ponimaniya mekhanizmov razvitiya k razrabotke strategii profilaktiki i lecheniya [NSAID-gastropathy: from understanding to prevention and treatment strategy development]. *Medicinskie novosti* [Medical news]. 2012;8:21–26. (In Russian)].
6. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Язвенная болезнь у взрослых». 2016. [Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya RF “Yazvennaya bolezнь u vzroslykh” [Clinical guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation “peptic Ulcer in adults”]. 2016. (In Russian)].
7. Лоренц С.Э., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Кореновский Ю.В., Поповцева А.В. и др. Влияние пептидного комплекса из тканей свинных почек на показатели свободнорадикального окисления и экспрессию ЦОГ-1,2 при экспериментальной гастропатии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;6(154):81–85. [Lorents S.E., Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Korenovsky Yu.V., Popovtseva A.V., et al. Vliyanie peptidnogo kompleksa iz tkanej svinyh pochek na pokazateli svobodnoradikal'nogo okisleniya i ekspressiyu TSOГ-1,2 pri eksperimental'noj gastropatii [Influence of the peptide complex from pork kidneys tissues on indicators of free-radical oxidation and the expression of COX-1,2 in experimental gastropathy]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. [Experimental and clinical gastroenterology]. 2018;6(154):81–85. (In Russian)].
8. Лоренц С.Э., Жариков А.Ю., Бобров И.П., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Киселев В.И. Гастропротекторное действие пептидного комплекса из тканей свинных почек при экспериментальной «индометациновой» язве у крыс. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017;6(37):5–9. [Lorents S.E., Zharikov A.Yu., Bobrov I.P., Mazko O.N., Makarova O.G., Kiselyov V.I. Gastroprotektornoe dejstvie peptidnogo kompleksa iz tkanej svinyh pochek pri eksperimental'noj “indometatsinovoy” yazve u kryс [Gastroprotective action of the peptide complex from pig kidneys at experimental “indomethacine” ulcer in rats]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* [Siberian Scientific Medical J.]. 2017;6(37):5–9. (In Russian)].
9. Маев И.В., Лебедева Е.Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов у лиц пожилого возраста. *Гастроэнтерология*. 2011;1(Consilium Medicum):16–21. [Maev I.V., Lebedeva E.G. Vozmozhnosti ingibitorov protonnoj pompy v terapii gastropatii, indutsirovannoy priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov u lits pozhilogo vozrasta [Possibilities of proton pump inhibitors in the treatment of gastropathy induced by the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly]. *Gastroenterologiya* [Gastroenterology]. 2011;1(Consilium Medicum):16–21. (In Russian)].
10. Саватеева-Любимова Т.Н., Сивак К.В., Малинин В.В. Гастропротекторная активность аналогов дипептида глутамил-триптофана и мелатонина. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;2(75):17–21. [Savateeva-Lyubimova T.N., Sivak K.V., Malinin V.V. Gastroprotektornaya aktivnost' analogov dipeptida glutamil-triptofana i melatonina [Gastroprotective activity of modified glutamyl-tryptophan dipeptide analogues and melatonin]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology]. 2012;2(75):17–21. (In Russian)].
11. Фалалеева Т.М., Самонина Г.Е., Берегова Т.В., Кучеренко М.И., Андреева Л.А. Влияние пролин-содержащих пептидов pro-gly-pro и его метаболитов Gly-Pro и pro-gly на желудочную секрецию кислоты у крыс. *Мир медицины и биологии*. 2010;2(6):189–

193. [Falalyeyeva T.M., Samonina G.E., Berego-va T.V., Kucherenko M.I., Andreeva L.A. Vliyanie prolin-soderzhashchih peptidov pro-gly-pro i ego metabolitov Gly-Pro i pro-gly na zheludochnyuyu sekretsiyu kisloty u krysa [The influence of Prolyne-containing peptides pro-gly-pro and its metabolites Gly-Pro and pro-gly on gastric acid secretion in rats]. *Mir mediciny i biologii* [World of medicine and biology]. 2010;2(6):189–193. (In Russian)].

12. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: Актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. *Клиническая медицина*. 2012;8(90):11–18. [Tsimmerman Ya.S. Yazvennaya bolezny': Aktual'nye problemy etiologii, patogeneza, differentsirovannogo lecheniya [Ulcer disease: Challenging problems of etiology, pathogenesis, differentiated treatment]. *Klinicheskaya medicina* [Clinical medicine]. 2012;8(90):11–18. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., доц., ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: zharikov_a_y@mail.ru

Aleksandr Yu. Zharikov, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;
e-mail: zharikov_a_y@mail.ru

Лоренц Самира Эльшадовна*, ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: pharm_s@mail.ru

Samira E. Lorents*, Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;
e-mail: pharm_s@mail.ru

Бобров Игорь Петрович, д.м.н., проф., ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Igor P. Bobrov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;
e-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Мазко Олеся Николаевна, к.б.н., ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: olesia-mazko@yandex.ru

Olesya N. Mazko, Cand. Sci. (Biol.), Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;
e-mail: olesia-mazko@yandex.ru

Макарова Олеся Геннадьевна, к.ф.н., ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Olesya G. Makarova, Cand. Sci. (Pharm.), Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author