

## Acute Gastritis Inhibition in Mice by Ginkgolide-A Dimethyl Derivative through Targeting the Oxidative Pathways and Regulation of Gastrointestinal Hormones Secretion

Qingchao ZHAO<sup>1</sup>, Pengfei JING<sup>2</sup> & Yan CHEN<sup>3</sup> \*

<sup>1</sup> Department of Endoscopy, Baoding Second Hospital,  
Baoding 071000, China

<sup>2</sup> Department of Endocrinology, Lixian Hospital of Traditional Chinese Medicine,  
Baoding, Hebei 071400, China

<sup>3</sup> Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hebei University,  
Baoding 071000, China

**SUMMARY.** In the present study the effect of dimethyl derivative of ginkgolide-A was investigated on chronic gastritis in the mice model and underlying mechanism was also explored. In the mice model of gastritis, dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment led to a significant ( $p < 0.05$ ) alleviation in motilin (MTL) level in plasma samples in a dose-based manner. Treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A significantly ( $p < 0.05$ ) elevated the gastrin (GAS) and somatostatin (SS) levels in plasma samples of gastritis mice model. Moreover, the production of interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-6 was effectively lowered in serum samples of gastritis mice on treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A. Treatment of the mice with dimethyl derivative of ginkgolide-A also alleviated the gastritis induced upregulation of prostaglandin (PG)E<sub>2</sub>, nitric oxide synthase (NOS) and endothelin (ET) significantly ( $p < 0.05$ ). The dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment prevented the gastritis mediated suppression of secretory IgA (sIgA) and glutathione (GSH) levels significantly ( $p < 0.05$ ) in mice. Molecular docking showed that dimethyl derivative of ginkgolide-A interacts with glutamine and glycine amino acids residues of prostaglandin E<sub>2</sub> protein (3WFH) through conventional H-bonding with binding affinity of -8.6 kcal/mol at zero rmsd. Thus, dimethyl derivative of ginkgolide-A prevents chronic gastritis in mice by targeting the oxidative pathways, regulation of gastrointestinal hormones and inhibition of mucosa destruction factors. Therefore, dimethyl derivative of ginkgolide-A may be developed as therapeutic agent for treatment of chronic gastritis.

**RESUMEN.** En el presente estudio, se investigó el efecto del derivado dimetilado de ginkgolide-A sobre la gastritis crónica en el modelo de ratones y también se exploró el mecanismo subyacente. En el modelo de gastritis en ratones, el tratamiento con dimetil derivado de ginkgólido-A condujo a un alivio significativo ( $p < 0,05$ ) en el nivel de motilina (MTL) en muestras de plasma en función de la dosis. El tratamiento con dimetil derivado de ginkgolida-A elevó significativamente ( $p < 0,05$ ) los niveles de gastrina (GAS) y somatostatina (SS) en muestras de plasma de modelos de ratones con gastritis. Además, la producción de interleucina (IL)-1 $\beta$  e IL-6 se redujo efectivamente en muestras de suero de ratones con gastritis en tratamiento con derivado dimetilado de ginkgólido-A. El tratamiento de los ratones con dimetil derivado de ginkgolida-A también alivió significativamente ( $p < 0,05$ ) la regulación positiva inducida por gastritis de prostaglandina (PG)E<sub>2</sub>, óxido nítrico sintasa (NOS) y endotelina (ET). El derivado dimetilado del tratamiento con ginkgolida-A evitó la supresión mediada por la gastritis de los niveles secretores de IgA (sIgA) y glutatión (GSH) de forma significativa ( $p < 0,05$ ) en ratones. El acoplamiento molecular mostró que el derivado de dimetilo de la ginkgolida-A interactúa con los residuos de aminoácidos de glutamina y glicina de la proteína prostaglandina E<sub>2</sub> (3WFH) a través del enlace H convencional con una afinidad de unión de -8,6 kcal/mol a cero rmsd. Por lo tanto, el derivado dimetilado de ginkgolide-A previene la gastritis crónica en ratones al actuar sobre las vías oxidativas, la regulación de las hormonas gastrointestinales y la inhibición de los factores de destrucción de la mucosa. Por lo tanto, el derivado dimetilado de ginkgólido-A puede desarrollarse como agente terapéutico para el tratamiento de la gastritis crónica.

**KEY WORDS:** acute gastritis, dimethyl derivative of ginkgolide-A, lead optimization, modification, therapeutic agent-

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: toaco85@126.com