

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.115.3:612.115.064

КОРРЕКЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У КРЫС С ПОМОЩЬЮ НЕКОТОРЫХ АРГИНИНСОДЕРЖАЩИХ ПЕПТИДОВ

Л.А. Ляпина^{1,*}, М.Е. Григорьева¹, Т.Ю. Оберган¹, Н.Ф. Мясоедов², Л.А. Андреева²

¹Лаборатория защитных систем крови имени проф. Б.А. Кудряшова, кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12;

²Институт молекулярной генетики РАН, Россия, 123182, г. Москва, площадь акад. Курчатова, д. 2

*e-mail: lyapinal@mail.ru

Функциональная характеристика новых коротких пептидов глипролинового ряда, способных оказывать регуляторное влияние на функциональное состояние системы гемостаза, а также жировой и углеводный обмен в организме, является актуальной задачей физиологии и медицины. В настоящей работе используется модель экспериментального метаболического синдрома, созданная путем постоянного кормления животных высококалорийной пищей. Это приводит к повышению свертываемости, увеличению концентрации глюкозы, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, а также уровня общего холестерина в крови, что сопровождается прибавкой массы тела крыс. Спустя 6 нед. после развития метаболического синдрома крысам вводили интраназально семикратно через каждые 24 ч аргининсодержащие пептиды (Arg-Glu-Arg-Pro-Gly-Pro, Arg-Glu-Arg-Val-Gly-Pro, Arg-Glu-Arg-Gly-Pro). Они оказывали уникальное сочетанное действие на организм, восстанавливая до нормальных величин параметры жирового обмена, системы гемостаза и концентрации глюкозы в крови. Корректирующий эффект исследуемых пептидов выявлялся через 20 ч после последнего введения и сохранялся на протяжении 168 ч даже при дальнейшем содержании крыс на высококалорийном рационе. Исследованные нами пептиды глипролинового ряда относятся к терапевтическим нормогликемическим и гиполипидемическим средствам. Они блокируют накопление новых жировых отложений в организме, а также обладают противосвертывающим и антитромботическим действием при нарушениях жирового обмена веществ. Наиболее выраженным и устойчивым позитивным действием на организм обладал пептид Arg-Glu-Arg-Pro-Gly-Pro.

Ключевые слова: аргининсодержащие пептиды, метаболический синдром, система гемостаза, липидный профиль, глюкоза крови

Регуляторные пептиды глипролинового ряда (Pro-Gly-Pro, Pro-Gly, Gly-Pro и другие) обеспечивают нормальное функционирование свертывающей, противосвертывающей и других систем организма [1–3]. Известны короткие пептиды другой химической структуры, которые проявляют антитромбоцитарную активность за счёт ингибирования процесса связывания фибриногена с тромбоцитами. Так, пептид со структурой His-His-Leu-Gly-Gly-Ala-Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val, соответствующей участку гамма-цепи молекулы фибриногена человека (последовательность 400–411) в области специфического узнавания рецептора тромбоцита, способен подавлять агрегацию тромбоцитов [4]. Повышение свертываемости крови, нарушения липидного профиля и углеводного обмена в организме приводят к развитию метаболического синдрома (МС) [5]. Последствиями его являются атеросклеротические изменения в сосудах, сопровождающиеся возникновением атеросклеротической бляшки

на внутренней поверхности сосудистой стенки [6]. При развитии МС в эндотелии происходит постепенное снижение интенсивности синтеза эндогенных вазодилаторных веществ. Для восстановления метаболизма в органах и тканях применяют биостимуляторы гиполипидемического действия [7], а для коррекции нарушенных функций свертывающей и противосвертывающей систем крови проводят антитромботическую терапию [8]. Для лечения МС и регулирования углеводного и холестеринного гомеостаза используют статины [9, 10], а также вещества пептидной природы — Lys-Gln-W [11], панкреатин [12] и др. Кроме того, с этой целью проводят комбинированную терапию, например, с использованием препарата Нолипрел® А форте, содержащего аргининовую соль периндоприла [13]. Аргинин противодействует тромбообразованию, снижает уровень холестерина в крови и предупреждает развитие атеросклероза. Показано, что у людей с гиперхолестеринемией, атеросклерозом и различ-

ными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемический инсульт, а также у животных, у которых моделировались эти состояния, длительное пероральное применение аргинина существенно улучшает функцию эндотелия и клиническую симптоматику [14, 15].

Цель настоящей работы заключалась в сравнительном исследовании на модели животных с экспериментальным МС корригирующего действия аргининсодержащих регуляторных пептидов Arg-Glu-Arg-Pro-Gly-Pro (RERPGP), Arg-Glu-Arg-Val-Gly-Pro (RERVGP) и Arg-Glu-Arg-Gly-Pro (RERGP) на липидный обмен, состояние системы гемостаза, концентрацию сахара крови и массу тела животных.

Материалы и методы

В работе применяли пептиды RERPGP, RERVGP и RERGP, синтезированные в Институте молекулярной генетики РАН (Москва).

В экспериментах было использовано 55 лабораторных белых крыс—самцов линии Wistar с массой тела 300–320 г. Все исследования на животных проведены в соответствии с этическими принципами и документами, рекомендованными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 15.06.2006). Метаболические нарушения у крыс вызывали высококалорийной диетой (ВКД), которая была выбрана на основании предыдущих исследований [16]. Энергетическая ценность ВКД составляла 135% от стандартного рациона и включала избыток углеводов, холестерина и насыщенных жирных кислот — жира свиного (15%), манной каши на молоке (30%), муки пшеничной и хлеба (15%), сахарного песка (5%), животных жиров (маргарин с гидрогенизированными жирами, майонез, сыр) (25%), стандартного гранулированного корма “Лабораторкорм”, Россия (10%). В качестве питья животные получали 10%-ный раствор глюкозы. Крыс содержали на ВКД на протяжении всего периода эксперимента. Через 6 нед. от его начала крысы были разделены на четыре группы, в каждой по 12 животных: группе 1 вводили RERPGP, группе 2 — RERVGP, группе 3 — RERGP, группе 4 (контрольной) — физиологический раствор NaCl. Первым трём группам пептиды вводили ежедневно

через каждые 24 ч в течение 7 сут интраназально в дозе 50 мкг/кг. Дополнительно в экспериментах использовали нормальных здоровых крыс (7 животных), не получавших никаких препаратов и содержавшихся на обычном лабораторном рационе. Первый отбор крови на анализы производили через 20 ч после последнего (7-го) введения пептидов или физиологического раствора, а второй отбор — через 168 ч (рис. 1).

Взятие крови у животных осуществляли из яремной вены (*venae jugularis*) в количестве 2 мл с использованием в качестве консерванта 3,8%-ного раствора цитрата натрия в соотношении кровь/консервант = 9/1. Образцы крови центрифугировали в двух режимах: при 1000g в течение 5 мин для получения богатой тромбоцитами плазмы (для определения агрегации тромбоцитов) и при 3000g в течение 10–12 мин для получения бедной тромбоцитами плазмы (для измерения остальных параметров).

Показатели жирового обмена в плазме крови исследовали энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов реагентов фирмы “Ольвекс Диагностикум” (Россия). При этом определяли (в ммоль/л) концентрацию общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) и триглицеридов (ТГ).

Концентрацию глюкозы в крови определяли на биохимическом анализаторе One Touch Horizon (США) с использованием специальных тест-полосок для данного прибора. В плазме крови измеряли следующие биохимические параметры гемостаза: суммарную (СФА), неферментативную (НФА) и ферментативную (ФФА) фибринолитическую активность, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), агрегацию тромбоцитов (АТ) [17].

Животных взвешивали 4 раза: 1-й раз — до начала проведения эксперимента, 2-й раз — через 6 нед. после начала содержания крыс на ВКД, т.е. при развитии у них МС, 3-й раз — через 20 ч после многократного введения пептидов или физиологического раствора и 4-й раз — через 168 ч после последнего введения препаратов.

Все данные обработаны статистически с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (программа STATISTICA 6.0).



Рис. 1. Схема проведения эксперимента

Результаты и обсуждение

Моделирование МС у крыс. Содержание крыс в течение 6 нед. на ВКД, обогащённой жирами и углеводами, приводило к развитию нарушений липидного обмена: в плазме крови животных наблюдалось достоверное повышение концентрации ОХ (на 23%), ТГ (на 214%) и Хс-ЛПНП (на 94%) по сравнению с теми же показателями у нормальных здоровых крыс. Также ВКД способствовала развитию у крыс ожирения, поскольку прирост массы тела за 6 нед. составил в среднем 192% от значений прироста у нормальных здоровых крыс. По параметрам гемостаза у животных, находившихся на ВКД, отмечалась гиперкоагуляция: достоверно повысилась свёртываемость крови (на 18% снизился показатель АЧТВ), уменьшился фибринолиз по тестам СФА – на 37%, НФА – на 60% и ФФА – на 32%, АТ возросла на 71% по сравнению с нормой. При этом отмечено достоверное повышение уровня глюкозы крови в 2 раза по сравнению с нормой. Полученные данные свидетельствуют о развитии

МС в организме крыс, с которыми в дальнейшем проводились эксперименты.

Действие пептидов на показатели системы гемостаза. Спустя 20 ч после последнего интраназального введения каждого из исследованных пептидов крысам с развившимся МС в плазме крови повышался фибринолиз, а именно, СФА – на 63% (RERPGP), 58% (RERVGP), 30% (RERGP); НФА – на 170% (RERPGP, RERVGP), 151% (RERGP) и ФФА – на 23% (RERPGP), 31% (RERVGP), 16% (RERGP); увеличивались антикоагулянтная активность – на 27% (RERPGP), 15% (RERVGP), 27% (RERGP) и антитромбоцитарная активность – на 41,2% (RERPGP), 38,4% (RERVGP), 49,6% (RERGP); уровень глюкозы крови снизился на 18% (RERPGP), 37% (RERVGP) и на 34% (RERGP) по сравнению с контролем, принятым за 100% (таблица).

Итак, через 20 ч после окончания 7-кратного введения пептидов антикоагулянтный, антитромбоцитарный, неферментативный и ферментативный фибринолитические эффекты в плазме крови отмечены при применении каждого из трёх иссле-

Таблица

Фибринолитическая (СФА – суммарная, НФА – неферментативная, ФФА – ферментативная) активность, уровень глюкозы, антикоагулянтная активность (по тесту АЧТВ) и агрегация тромбоцитов (АТ) в крови крыс, содержащихся на ВКД, в разные сроки после интраназального 7-кратного применения пептидов ($M \pm m$)

Группы животных	СФА, мм ²	НФА, мм ²	ФФА, мм ²	Уровень глюкозы, ммоль/л	АТ, %	АЧТВ, с
Через 20 ч после последнего введения пептидов						
Контроль (ВКД)	21,0 ± 0,9	8,2 ± 0,4	12,8 ± 0,9	6,8 ± 0,3	100 ± 2,8	28,9 ± 1,8
RERPGP	39,2 ± 1,3 **	22,2 ± 0,8 **	16,4 ± 0,5 *	5,6 ± 0,3 **	58,8 ± 3,8 **	36,8 ± 1,4 **
RERVGP	44,0 ± 3,1 **	30,2 ± 1,1 **	13,8 ± 1,2	4,3 ± 0,3 **	61,6 ± 1,0 **	33,3 ± 1,2 *
RERGP	33,2 ± 0,7 **	20,8 ± 0,9 **	12,3 ± 1,2	4,5 ± 0,2 *	50,4 ± 2,8 **	36,9 ± 1,5 **
Норма (здоровые крысы)	38,0 ± 1,1 **	20,3 ± 0,5 **	17,7 ± 0,6 *	4,0 ± 0,2 **	61 ± 9,3 **	34,2 ± 0,9 *
Через 168 ч после последнего введения пептидов						
Контроль (ВКД)	24,0 ± 1,0	12,7 ± 1,4	8,9 ± 0,7	6,9 ± 0,3	100 ± 3,1	36,0 ± 1,8
RERPGP	38,4 ± 1,3 **	23,6 ± 0,8 **	14,0 ± 0,5 **	5,3 ± 0,1 **	36,7 ± 2,9 **	41,3 ± 1,9 *
RERVGP	35,6 ± 1,1 **	22,2 ± 1,0 **	13,0 ± 1,3 **	4,9 ± 0,2 **	43,5 ± 5,2 **	43,5 ± 1,8 **
RERGP	32,0 ± 0,9 **	20,8 ± 1,1 **	11,2 ± 0,9 *	4,5 ± 0,1 **	62 ± 8,1 **	40,5 ± 1,3
Норма (здоровые крысы)	38,0 ± 0,9 **	25,0 ± 0,9 **	13,0 ± 0,9 **	3,4 ± 0,2 **	63,3 ± 4,1 *	44,1 ± 0,6 **

Обозначения: ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем (ВКД), принятым за 100% по каждому показателю; m – стандартная ошибка среднего.

дуремых пептидов, но максимальные — после действия пептида RERPGP. При этом после применения каждого из пептидов в плазме крови установлено их гипогликемическое действие, максимальное — при использовании RERVGP и RERGP.

При изучении действия пептидов спустя неделю после их последнего применения на фоне продолжающегося режима ВКД наблюдалась следующая картина: сохранялся повышенный фибринолиз, а именно: СФА была увеличена на 58% (RERPGP), 48% (REVRGP) и 33% (RERGP), НФА — на 80% (RERPGP), 70% (REVRGP) и 61% (RERGP) и ФФА — на 57% (RERPGP), 46% (REVRGP), 26% (RERGP); увеличивалась антикоагулянтная — на 15% (RERPGP), 21% (REVRGP), 12,5% (RERGP) и антитромбоцитарная активность — на 63,3% (RERPGP), 56,5% (REVRGP), 38% (RERGP); уровень глюкозы крови снизился на 23% (RERPGP), 29% (REVRGP) и на 35% (RERGP) по сравнению с контролем (таблица).

Таким образом, через 168 ч после прекращения введения пептидов в крови подопытных животных сохранялся повышенный фон антикоагулянтной, фибринолитической и антитромбоцитарной активности и достоверно снижался уровень глюкозы. Необходимо отметить, что после применения пептида RERPGP наблюдались максимальные антитромбоцитарный и фибринолитический эффекты.

Действие пептидов на показатели липидного профиля. После многократного (7 раз) применения

пептидов RERPGP, REVRGP и RERGP (рис. 2) были меньшими, чем в контроле, содержание ОХ (на 8%–9%–16%, соответственно), Хс-ЛПНП (на 25%–18%–39%), уровень триглицеридов (на 47%–54%–45%). Эти эффекты сохранялись на протяжении 168 ч после последнего введения препаратов, причем к концу этого периода уровень триглицеридов был гораздо ниже, чем через 20 ч после введения.

Итак, представленные данные свидетельствуют о способности всех исследуемых пептидов улучшать параметры липидного профиля в условиях развития метаболического синдрома.

Изменение массы тела крыс при действии пептидов. Введение каждого из трёх исследуемых нами пептидов на фоне уже развившегося МС приводило или к замедлению роста массы тела (REVRGP и RERGP) или к его снижению (RERPGP): прирост массы тела у животных, которым вводили пептиды REVRGP и RERGP, был достоверно меньше, чем у крыс контрольной группы, на 85 и 96%, соответственно. А после применения пептида RERPGP крысы похудели на 13% (рис. 3).

Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что содержание крыс на ВКД, обогащённой жирами, углеводами и холестерином, приводило к нарушениям в углеводном и жировом обмене веществ, в результате чего в крови повышалось содержание общего холестерина, триглицеридов, атерогенных липопротеидов и глюкозы, что согласуется с ранее приведенными данными [1, 18]. Наряду

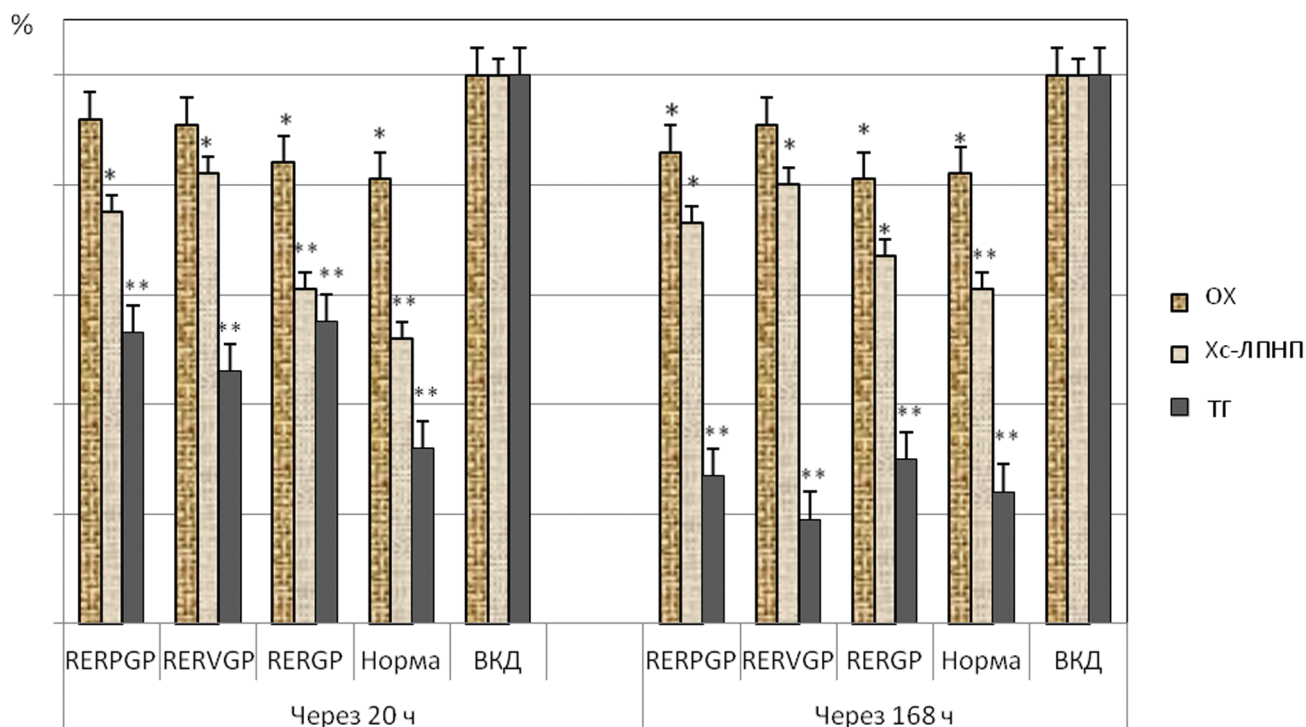


Рис. 2. Показатели общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) в крови крыс, содержащихся на ВКД, через 20 ч и 168 ч после интраназального 7-кратного применения пептидов RERPGP, REVRGP, RERGP.

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

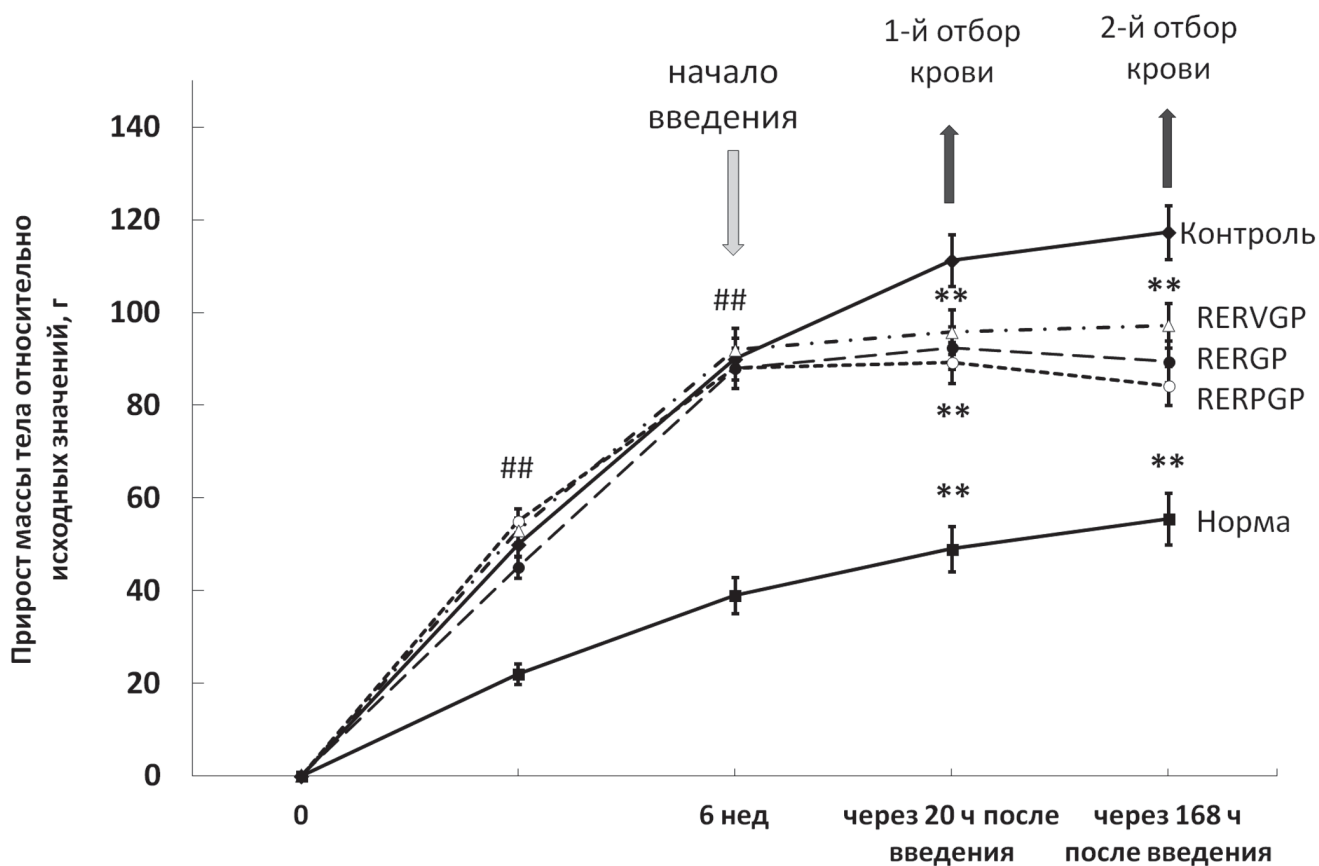


Рис. 3. Прирост массы тела животных в процессе проведения эксперимента.

** $p < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с контролем (ВКД); ## $p < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с нормой

с этим у таких животных отмечалось нарушение и свёртываемости крови, что выражалось в ухудшении функций всех звеньев (антикоагулянтного, фибринолитического, антитромбоцитарного) противосвёртывающей системы крови. Возможно, это связано с таким компонентом, ответственным за жировое перерождение артериальной стенки, как цитокин из семейства аларминов HMGB1 (высокомобильный хромосомный белок 1), в результате чего в крови наблюдалась гиперкоагуляция и возникали тромботические осложнения [19], а возможно, и с повышением уровня факторов свёртывания и появлением в сосудах пристеночных жировых масс, клеточных компонентов крови и развитием фиброзной ткани с последующим сужением сосудов [20]. Все перечисленные признаки характеризовали развитие у экспериментальных животных МС, являющегося комплексным заболеванием, затрагивающим многие системы организма [18].

Исследованные нами препараты пептидов в этих условиях восстанавливали нормальные значения показателей глюкозы и липидного профиля крови. Это может быть обусловлено как гиполипидемическим действием самих пептидов, так и гиполипидемическим действием отдельных аминокислот, входящих в состав пептидов [21], а также присутствием в пептиде RERPGP глипролиновой группировки

Pro-Gly-Pro [3], поскольку данный пептид способствовал более значительному снижению массы тела крыс к концу эксперимента и проявлял в организме заметное фибринолитическое и анти-тромбоцитарное действие.

Известно, что пептиды, включающие аргинин в свою структуру, восстанавливают нормальные значения не только уровня глюкозы крови, но и показатели липидного профиля [2].

В наших экспериментах была установлена эффективность действия исследованных пептидов в предотвращении накопления жировой массы тела с одновременным положительным влиянием на параметры гемостаза в сторону активации функционального состояния противосвёртывающей системы крыс. Обнаруженный эффект, возможно, связан со способностью исследованных пептидов, подобно природному антикоагулянту гепарину, активировать липопротеидную липазу крови с последующим ухудшением атерогенных свойств крови. Этот механизм гиполипидемического действия выявлен и у лейцинсодержащих глипролинов (через модуляцию липидзависимой фосфолипазы A2) [22]. Кроме того, антикоагулянтный эффект пептидов обусловлен их способностью ингибировать тромбин [23]. Снижение агрегации тромбоцитов под действием исследованных пептидов, вероятно, об-

условлено их взаимодействием с рецепторами тромбоцитов, в частности, гликопротеином IIb–IIIa, с последующим ингибированием этих рецепторов [4].

Таким образом, в условиях моделирования МС у крыс исследованные нами пептиды (RERPGP, RERVGP, RERGP) проявляют корректирующий эффект, снижая до нормальных значений уровень ОХ, Хс-ЛПНП, ТГ, глюкозы крови и активируя

функциональное состояние противосвёртывающей системы крови. Они снижают массу тела подопытных животных и препятствуют накоплению новых жировых отложений в организме даже при содержании животных на ВКД. Из исследованных нами трёх пептидов пептид RERPGP вызывает максимальный противосвертывающий и гипохолестериновый эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shubina T.A., Grigorjeva M.E., Lyapina L.A., Obergan T.Y., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. Hypoglycemic and anticoagulant effects of tetrapeptide Pro-Gly-Pro-Leu in hypercholesterolemia // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014. Vol. 158. N 1. P. 30–33.
- Lyapina L.A., Grigorieva M.E., Obergan T.Yu., Shubina T.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Peptide regulation of metabolic processes under hypercholesterolemia conditions of an organism // *Biol. Bull.* 2015. Vol. 42. N 6. P. 546–555.
- Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Lyapina L.A., Grigor'eva M.E., Obergan T.Y., Shubina T.A. Effect of the PRO-GLY-PRO peptide on hemostasis and lipid metabolism in rats with hypercholesterolemia // *Dokl. Biol. Sci.* 2013. Vol. 453. N 1. P. 333–335.
- Ferrell J.E., Martin G.S. Tyrosine-specific protein phosphorylation is regulated by glycoprotein IIb–IIIa in platelets // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1989. Vol. 86. N 7. P. 2234–2238.
- Gorbachisky I., Akpinar H., Assimios D.G. Metabolic syndrome and urological diseases // *Rev. Urol.* 2010. Vol. 12. N 4. P. 157–180.
- Xiao C., Hsieh J., Adeli K., Lewis G.F. Gut–liver interaction in triglyceride-rich lipoprotein metabolism // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 301. N 3. P. E429–E446.
- Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // *Бюл. СО РАМН.* 2006. № 2 (120). С. 132–138.
- Watson T., Arya A., Sulke N., Lip G.Y.H. Relationship of indices of inflammation and thrombogenesis to arrhythmia burden in paroxysmal arterial fibrillation // *Chest.* 2010. Vol. 137. N 4. P. 869–876.
- Kong X., Zhang D.Y., Wu H.B., Li F.X. Losartan and pioglitazone ameliorate nephropathy in experimental metabolic syndrome rats // *Biol. Pharm. Bull.* 2011. Vol. 34. N 5. P. 693–698.
- Vila L., Rebollo A., Adalsteisson G.S., Alegre T.M., Merlos M., Roglans N., Laguna J.C. Reduction of liver fructokinase expression and improved hepatic inflammation and metabolism in liquid fructose-fed rats at atorvastatin treatment // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011. Vol. 251. N 1. P. 32–40.
- Малинин В.В. Средство для коррекции метаболического синдрома // Патент России № 2458935. 2012. Бюл. № 23.
- Коркушко О.В., Чижова В.П., Шатило В.Б., Хавинсон В.Х. Эффективность тетрапептида Панкраген форме у пожилых людей с преддиабетическими нарушениями углеводного обмена // *Усп. геронтол.* 2013. Т. 26. № 2. С. 297–308.
- Жернакова Ю.В., Мычка В.Б., Чазова И.Е. Место комбинированной терапии в лечении больных с метаболическим синдромом // *Кардиоваск. тер. проф.* 2010. Т. 9. № 4. С. 1–4.
- Stief T.W. Inhibition of thrombin in plasma by heparin or arginine // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2007. Vol. 13. N 2. P. 146–153.
- Vasiljević A., Buzadžić B., Korać A., Petrović V., Janković A., Korać B. Beneficial effects of L-arginine-nitric oxide – producing pathway in rats treated with alloxan // *J. Physiol.* 2007. Vol. 584. N 3. P. 921–933.
- Myasoedov N.F., Lyapina L.A., Grigorjeva M.E., Obergan T.Y., Shubina T.A., Andreeva L.A. Mechanism for glyproline protection in hypercholesterolemia // *Pathophysiol.* 2016. Vol. 23. N 1. P. 27–33.
- Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А. Теоретические и практические вопросы изучения функционального состояния противосвертывающей системы крови. М.: Адвансед Солюшнз, 2012. 160 с.
- Ikee R., Hamasaki Y., Oka M., Maesato K., Mano T., Moriya H., Ohtake T., Kobayashi S. Clinical: high-density lipoprotein cholesterol and left ventricular mass index in peritoneal dialysis // *Perit. Dial. Int.* 2008. Vol. 28. N 2. P. 611–616.
- Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Эпигенетическое действие регуляторных пептидов на цитокиновый профиль и систему гемостаза // *Вестн. гематол.* 2013. Т. 9. № 2. С. 29–33.
- Glaudemans A.W., Slart R.H., Bozzao A., Bonanno E. Molecular imaging in atherosclerosis // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010. Vol. 37. N 12. P. 2381–2397.
- Meade L.T. Practical use of exenatide and pramlintide for the treatment of type 2 diabetes // *J. Pharm. Pract.* 2009. Vol. 22. N 6. P. 540–545.
- Shabalina A.A., Lyapina L.A., Rochev D.L., Kostyreva M.V., Tanashyan M., Suslina T.A. In vitro lipid lowering and fibrinolytic effects of regulatory leucine containing glyprolines in human blood // *Biol. Bull.* 2015. Vol. 42. N 1. P. 74–77.
- Hasan A.A., Wernock M., Nieman M., Srikanth S., Mahdi F., Krishnan R., Tulinsky A., Schmaier A. Mechanisms of Arg-Pro-Gly-Phe inhibition of thrombin // *J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. Vol. 285. N 1. P. 183–193.

Поступила в редакцию
20.02.2017
Принята к печати
06.03.2017

PHYSIOLOGY

CORRECTION OF MANIFESTATIONS OF THE EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME IN RATS WITH SOME ARGININE-CONTAINING PEPTIDES

L.A. Lyapina^{1,}, M.E. Grigorjeva¹, T.Y. Obergan¹, N.F. Myasoedov², L.A. Andreeva²*

¹*Laboratory of defense systems of the blood, Department of human and animal physiology, School of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskiye Gory 1/12, Moscow, 119234, Russia;*

²*Institute of molecular genetics. Russian Academy of Sciences. Kurchatov sq. 2, Moscow, 123182, Russia*

**e-mail: lyapinal@mail.ru*

An important task of biomedical research is the functional characterization of new regulatory glyproline peptides, which are able to provide regulatory effect on the functional state of the haemostatic system, lipid and carbohydrate metabolism in the organism. In the present study used a model of experimental metabolic syndrome that involves continuous feeding rats of high calorie food. This leads to increased clotting, glucose concentration, levels of total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides in the blood and to the development of obesity. 6 weeks after development of metabolic syndrome arginine-containing peptides (Arg-Glu-Arg-Pro-Gly-Pro, Arg-Glu-Arg-Val-Gly-Pro, Arg-Glu-Arg-Gly-Pro) were administrated to rats intranasal way once daily for 7 days. It was found that these peptides have the unique combined effects on organism, because they normalized the parameters of lipid metabolism, haemostatic system and the concentration of glucose in the blood. This corrective effect of the peptides was detected 20 h after the last drug administration and persisted for 168 h even in the continued maintenance of rats on a high-calorie diet. The investigated glyproline can be attributed to the therapeutic normoglycemic and lipid-lowering drugs. They block the accumulation of new fat deposits in the body and also have anticoagulant and antithrombotic effects in case of the disturbances of carbohydrate and fat metabolism. The most pronounced and stable positive effects on the organism it was established for peptide Arg-Glu-Arg-Pro-Gly-Pro.

Key words: *arginine-containing peptides, metabolic syndrome, hemostasis, lipid profile, blood glucose*

Сведения об авторах

Ляпина Людмила Анисимовна — проф., докт. биол. наук, гл. науч. сотр., зав. лабораторией защитных систем крови имени проф. Б.А. Кудряшова кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-26-08; e-mail: lyapinal@mail.ru

Григорьева Марина Евгеньевна — канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории защитных систем крови имени проф. Б.А. Кудряшова кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-26-08; e-mail: mgrigorjeva@mail.ru

Оберган Тамара Юрьевна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории защитных систем крови имени проф. Б.А. Кудряшова кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-14-11; e-mail: tobergan@mail.ru

Мясоедов Николай Фёдорович — академик РАН, докт. биол. наук, зам. директора Института молекулярной генетики РАН. Тел. 8-499-196-00-02; e-mail: nfm@img.ras.ru

Андреева Людмила Александровна — руководитель сектор регуляторных пептидов Института молекулярной генетики РАН. Тел. 8-499-196-16-02; e-mail: landr@img.ras.ru