

УДК 612.122/123: 615.272

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНА В ОРГАНИЗМЕ ЗДОРОВЫХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ПЕПТИДОВ PRO-ARG-GLY И GLY-ARG-PRO

Сун Ю., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю.

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва, e-mail: tobergan@mail.ru

В работе исследовано влияние коротких пептидов глипролинового ряда Pro-Arg-Gly и Gly-Arg-Pro на изменение уровня глюкозы крови и показатели липидного профиля (общий холестерин, триглицериды) при их многократном интраназальном введении здоровым крысам. Эксперименты показали, что 5-кратное введение Pro-Arg-Gly, и Gly-Arg-Pro в дозе 1 мг/кг массы тела приводило к снижению уровня глюкозы крови животных на 25 и 15% соответственно по сравнению с контролем. При этом пептид Pro-Arg-Gly обладал умеренным гипохолестериновым действием, снижая концентрацию общего холестерина на 15% относительно контрольных значений. В то же время оба пептида не оказывали влияние на изменение концентрации триглицеридов. Сравнительный анализ гипогликемического и гипохолестеринового эффектов пептидов показал, что Pro-Arg-Gly обладал более выраженным действием на показатели углеводного и жирового обмена здоровых крыс.

Ключевые слова: Пептиды, глюкоза крови, холестерин, триглицериды.

THE CHANGE OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN HEALTHY RATS UNDER THE INFLUENCE OF PEPTIDES PRO-ARG-GLY AND GLY-ARG-PRO

Sun Yu., Grigorjeva M.E., Obergan T.Yu.

Lomonosov Moscow State University, biology faculty, Moscow, e-mail: tobergan@mail.ru

The study examined the influence of short peptides of glyproline family Pro-Arg-Gly and Gly-Arg-Pro to change the level of blood glucose and lipid profile (total cholesterol, triglycerides) in their multiple administered by intranasal way to healthy rats. Experiments have shown that 5-fold and the introduction of Pro-Arg-Gly, and Gly-Arg-Pro in a dose of 1 mg/kg of body weight resulted in a reduction of the blood glucose level of the animals by 25 and 15%, respectively, compared to control. However, the peptide Pro-Arg-Gly had a moderate hypocholesterol effect, reducing the concentration of total cholesterol by 15% relative to control values. At the same time, both peptides did not influence the change in the concentration of triglycerides. Comparative analysis of hypoglycemic and hypocholesterolemia effects of the peptides showed that Pro-Arg-Gly had a more pronounced effect on the parameters of carbohydrate and lipid metabolism in healthy animals.

Keywords: Peptides, blood glucose, cholesterol, triglycerides.

Трипептиды Pro-Arg-Gly и Gly-Arg-Pro относятся к регуляторным пептидам глипролинового ряда (глипролины), сочетающим аминокислотные остатки пролин и глицин в разных положениях молекулы. Известна немаловажная роль регуляторных пептидов в обеспечении компенсаторно-приспособительных реакций при нарушении гомеостатического баланса в организме благодаря широкому спектру их биологических активностей [3]. В ряде исследований было установлено, что пептиды глипролинового ряда Pro-Gly, Pro-Gly-Pro и Gly-Pro-Arg обеспечивают сохранение нормальной функции системы гемостаза в организме при одновременной нормализации углеводного обмена в условиях развития экспериментальной гипергликемии у животных, подобной сахарному диабету 2 типа у человека [1, 4]. Также показано, что применение Pro-Gly-Pro, Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu и некоторых других глипролинов снижает концентрацию общего холестерина

и триглицеридов, что уменьшает выраженность нарушений липидного обмена при гиперхолестеринемических состояниях организма [3, 8]. Известно, что некоторые аминокислоты предотвращают отложение преатерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности на стенках артерий, снижают риск развития атеротромбоза, сахарного диабета и атеросклероза [7]. Присутствие аргинина в молекуле пептидов способствует появлению в кровотоке оксида азота, обеспечивающего гипополипидемический и противосвертывающие эффекты [6, 9]. Однако, несмотря на имеющиеся в литературе данные, до настоящего времени спектр физиологической активности пептидов глипролинового ряда недостаточно изучен. Поэтому целью нашей работы было изучение влияния глипролинов, содержащих аминокислоту аргинин, Pro-Arg-Gly и Gly-Arg-Pro на показатели углеводного и жирового обмена при введении интактным (здоровым) крысам.

Материалы и методы

В работе применяли пептиды Pro-Arg-Gly и Gly-Arg-Pro, полученные из Института молекулярной генетики РАН. В экспериментах были использованы 30 белых крыс-самцов линии Wistar с массой тела 200-250 г, которых разделили на 3 группы по 10 особей в каждой: контроль, опыт 1 (Pro-Arg-Gly) и опыт 2 (Gly-Arg-Pro). Опытным группам вводили пептиды Pro-Arg-Gly или Gly-Arg-Pro в дозе 1 мг/кг интраназально 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней. Контрольным животным тем же способом и в те же сроки вводили 0,85%-й NaCl. Через 1 час после последнего введения препаратов у крыс натошак брали кровь на анализы. Взятие крови осуществляли из *v. jugularis* с использованием в качестве консерванта 3,8%-й раствор цитрата натрия в соотношении кровь: консервант как 9 : 1.

Концентрацию глюкозы в крови, как маркер углеводного обмена, определяли на биохимическом анализаторе «One Touch Horizon» (США) с использованием тест-полосок. Показатели липидного спектра в плазме крови исследовали энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов реагентов фирмы «Ольвекс-Диагностикум» (Россия) на фотозлектроколориметре «Arel» AP-101 (Япония). При этом определяли концентрацию общего холестерина и триглицеридов. Результаты выражали в ммоль/л. Статистическую обработку данных проводили с применением пакета программ STATISTIKA 8.0. Результаты представлены в виде $M \pm m$ (где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего). Статистическую значимость различий оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты экспериментов и их обсуждение

Было установлено, что через 1 ч после 5-кратного интраназального введения пептида Pro-Arg-Gly в крови животных происходило достоверное снижение уровня глюкозы крови на 25% ($p < 0,01$) по сравнению с контролем (рис. 1). Пептид Gly-Arg-Pro также проявлял гипогликемический эффект, хотя и в меньшей степени (уровень глюкозы крови снизился на 15% по сравнению с контролем, $p < 0,05$).

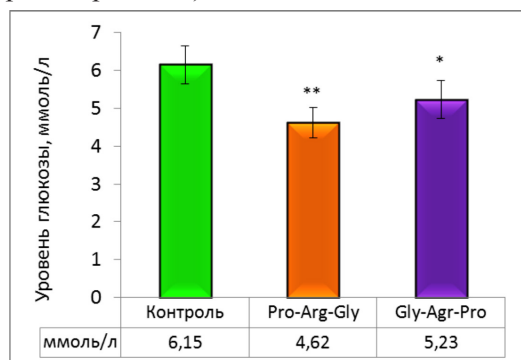


Рис. 1. Уровень глюкозы крови после 5-кратного введения Pro-Arg-Gly и Gly-Arg-Pro: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ достоверность различий по сравнению с контролем.

При сравнении влияния исследуемых пептидов на показатели липидного спектра было обнаружено, что только применение Pro-Arg-Gly приводило к достоверному снижению концентрации общего холестерина на 15% по сравнению с контролем, $p < 0,05$ (рис. 2). Введение Gly-Arg-Pro практически не вызывало изменения этого показателя, поскольку различия относительно контрольных значений были недостоверны. В этих условиях эксперимента изменение концентрации триглицеридов в плазме крови животных после применения и Pro-Arg-Gly, и Gly-Arg-Pro было недостоверным.

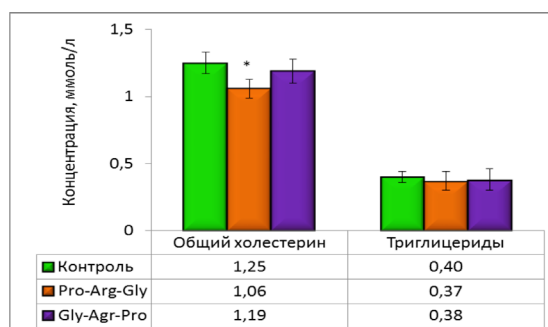


Рис. 2. Концентрация общего холестерина и триглицеридов в плазме крови животных после 5-кратного введения Pro-Arg-Gly и Gly-Arg-Pro: * - $p < 0,05$ достоверность различий по сравнению с контролем.

В представленной работе впервые было изучено влияние глипролинов Pro-Gly-Arg и Gly-Arg-Pro на углеводный и липидный обмен в организме здоровых животных. Мы обнаружили гипогликемическое действие обоих пептидов, которое, может быть обусловлено участием пептидов во взаимодействии инсулина с его рецепторами посредством их активации [2]. При этом аргинин, входящий в состав обоих пептидов, может вносить определенный вклад в реализацию данного эффекта, поскольку эта аминокислота повышает чувствительность к инсулину периферических рецепторов и рецепторов печени.

Кроме того, Pro-Gly-Arg снижал концентрацию общего холестерина в крови. Это, возможно, связано с присутствием аргинина в составе пептидов, который способствует появлению в кровотоке оксида азота, проявляющего гиполлипидемический эффект [3, 6, 9]. Также, снижение холестерина крови можно объяснить активацией липидзависимой фосфолипазы A2 под влиянием глипролинов [5].

Выводы

Таким образом, пептиды Pro-Arg-Gly и Gly-Arg-Pro при их многократном интраназальном введении здоровым животным в дозе 1 мг/кг обладали гипогликемическим действием, снижая уровень глюкозы в крови, пептид Pro-Arg-Gly оказывал гипохолестериновое действие, уменьшая концентрацию общего холестерина. При этом оба пептида не влияли на изменение концентрации триглицеридов в плазме крови. Пептид Pro-Arg-Gly обладал более выраженным действием на показатели углеводного и жирового обмена здоровых крыс.

Список литературы

1. Ашмарин И.П., Ляпина Л.А., Андреева Л.А., Ульянов А.М., Пасторова В.Е., Оберган Т.Ю., Алфеева Л.Ю., Мясоедов Н.Ф. Лечебный эффект глипролинов Pro-Gly и Pro-Gly-Pro при развитии экспериментального инсулиннезависимого диабета // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2008. – Т. 34. – № 2. – С.38-43.

2. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова У.И. Болезни органов эндокринной системы. М.: Медицина, 2000. 568 с.

3. Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Пептидная регуляция метаболических процессов при гиперхолестеринемических состояниях организма // Известия РАН. Серия биологическая. – 2015. – № 6. – С. 634-644.

4. Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А., Ляпина Л.А., Ульянов А.М., Шубина Т.А., Оберган Т.Ю., Пасторова В.Е., Григорьева М.Е. Изучение сочетанного антидиабетогенного и противосвертывающего действия трипептида Gly-Pro-Arg на модели развития стойкой гипергликемии у крыс // Доклады Академии Наук. – 2011. – Т. 438. – № 2. – С. 275-278.

5. Шабалина А.А., Ляпина Л.А., Рочев Д.Л., Костырева М.В., Танашян М.М., Суслина З.А. Гиполипидемические и фибринолитические эффекты регуляторных лейцинодержащих глипролинов в крови человека in vitro // Известия РАН. Сер. биол. – 2015. – № 1. – С. 85- 89.

6. Cojocaru E., Zamfir C., Zamosteanu N., Trandafirescu M., Cotutiu C. The effects of branched chain aminoacids on HDL-cholesterol in experimental animals subjected to dietary hypercholesterolemia // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2012. – V.116. – № 1. – P. 200-206.

7. Drosatos I.K., Kypreos K.E., Zannis V.I. Residues Leu261, Trp264 and Phe265 account for apolipoprotein E induced dyslipidemia and affect the biogenesis of apolipoprotein E containing high density lipoprotein // Circulation. – 2006. – V.114. – № 2. – P. 147-156.

8. Myasoedov N.F., Lyapina L.A., Grigorjeva M.E., Obergan T.Y., Shubina T.A., Andreeva L.A. Mechanisms for glyproline protection in hypercholesterolemia // Pathophysiology. – 2016. – V. 23. – № 1. – P. 27-33.

9. Vasilijevi A., Busadi B., Kora A., Petrovi V., Jankovi A., Kora B. Beneficial effects of L-arginine-nitric oxide-producing pathway in rats treated with alloxan // J. Physiol. – 2007. – V. 584. – № 3. – P. 921-933.