

УДК 616.33-002.44-085.32: 577.112.5

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.14-16

Влияние глипролинов на процессы язвообразования в эксперименте

И.В. Толстенок, М.Ю. Флейшман, Е.В. Слободенюк

Дальневосточный государственный медицинский университет (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35)

Широкий спектр биологической активности регуляторных пептидов семейства глипролинов позволяет считать их перспективными фармагентами. Выявлена способность пептидов глипролинового ряда проявлять противоязвенную активность. Трипептид проглипрол обладает ею в большей степени, что позволяет говорить о возможности создания на его основе нового лекарственного препарата. В работе рассмотрены общие представления о регуляторных пептидах, приведены некоторые литературные данные о влиянии пептидов семейства глипролинов и пептида семакс на процессы язвообразования, а также суммированы возможные механизмы действия олигопептидов.

Ключевые слова: регуляторные пептиды, проглипрол, семакс, язвенная болезнь.

В поддержании гомеостаза организма активно участвуют нервная, иммунная и эндокринная системы. Средством коммуникации между ними служат регуляторные пептиды [3]. Эти биологически активные вещества помогают запускать первичную ответную реакцию на внешние и внутренние факторы, воздействующие на организм [7, 28]. Число известных биологически активных олигопептидов природного происхождения на сегодняшний день превышает десять тысяч [11]. Они участвуют в многочисленных биохимических процессах, влияя в том числе на регуляцию, дифференцировку и межклеточные взаимодействия [24, 29, 30]. Наличие эндогенных регуляторных пептидов в организме и разнообразие их функций обусловило возникновение гипотезы о «функционально-непрерывной совокупности (континууме) эндогенных природных олигопептидов», сформулированной И.П. Ашмариним и М.Ф. Обуховой [2, 11]. Предполагается, что основным механизмом их проникновения в клетку служит пиноцитоз [32]. Взаимодействие пептидов с организмом было изучено на разных уровнях организации живого [1, 31]. Глипролин проглипрол (PGP – ProGlyPro) взаимодействует с различными типами рецепторов. Этот олигопептид снижает выраженность гиперактивации дофаминовой системы при введении агониста дофаминовых рецепторов апоморфина. Более выраженные эффекты получены при его введении *in vitro*, чем *in vivo* [17]. PGP взаимодействует с α -адренорецепторами, ослабляя адренергические влияния. Показано, например, снижение тонуса аорты при предварительном стимулировании его норэпинефрином [5]. Глипролины обладают широким спектром биологической активности, в том числе способны влиять на процессы язвообразования.

Язвенная болезнь – распространенное заболевание желудочно-кишечного тракта, занимающее доминирующее положение среди патологий данной системы [14]. В национальном руководстве по гастроэнтерологии уточняется, что это заболевание часто рецидивирующее, с возможностью хронизации патологического процесса [12]. Большую роль в патогенезе язвенной болезни играет бактериальный фактор – *Helicobacter pylori* [13]. Среди причин ее развития называют также

и генетическую предрасположенность [18]. Реализуется такая генетическая «программа» при влиянии ряда неблагоприятных факторов, в том числе – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [8]. Последние служат препаратами выбора при ревматизме и некоторых других заболеваниях. Местным механизмом язвообразования при воздействии НПВП считают запуск процессов перекисного окисления липидов [19, 23]. По мнению А.В. Калинина [13], главным спусковым механизмом язвенной болезни может стать дисбаланс между факторами «агрессии» и «защиты» слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки.

Длительный прием НПВП повышает риск возникновения нежелательных побочных эффектов (язвообразования) в 3–10 раз [33]. В 2004 г. ВОЗ был составлен ранжированный список препаратов этой группы по относительному риску возникновения осложнений при курсовом приеме: индометацин (относительный риск – 2,25), напроксен (относительный риск – 1,83), диклофенак (относительный риск – 1,73), пироксикам (относительный риск – 1,66), теноксикам (относительный риск – 1,43), ибупрофен (относительный риск – 1,43) и мелоксикам (относительный риск – 1,24).

Современная фармакотерапия язвенной болезни предполагает комплексный подход [9], где есть место и регуляторным пептидам. Например, даларгин (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) является официальным лекарственным средством. Также имеются данные о влиянии глипролинов, в том числе PGP, на процессы язвообразования. Действие пептидов данного семейства изучено на некоторых моделях язвообразования, в том числе на модели НПВП-индуцируемой гастропатии [29]. Наибольшую противоязвенную активность здесь проявили PGP и гексапептид GlyProGlyProGlyPro (GPGPGP) [21].

Глипролины воздействуют на гомеостаз слизистой оболочки желудка через несколько факторов защиты. Прежде всего, это влияние через симпатическую нервную систему: усиление крово- и лимфотока в слизистой оболочке, стимуляция секреции бикарбонатов и слизиобразования [10, 13, 20]. PGP уменьшает эффекты агрессивных факторов: кислой секреции (базальной и стимулированной), а также провоспалительной активации тучных клеток [26, 27].

З.В. Бакаева и др. [6] сравнивали гастропротективные свойства семакса и его метаболитов, в том числе PGP, на этанольной, стрессорной и водоиммерсионной моделях язвообразования. Пептиды вводились экспериментальным животным внутрибрюшинно. Оказалось, что в дозе 0,37 мкмоль/кг PGP снижал площадь повреждений слизистой оболочки желудка на 40 %, тогда как семакс – на 80 %. В дозе 3,7 мкмоль/кг оба пептида проявляли одинаковый противоязвенный эффект (снижение площади повреждения на 80 %).

К.Е. Багликова и др. [4] исследовали замещение в структуре глипролина аминокислоты пролин (Pro) гидроксипролином (Hyp) на этаноловой модели язвообразования. В эксперименте животным вводили пептиды как внутрибрюшинно, так и внутривентрикулярно (3,7 мкмоль/кг и 0,37 мкмоль/кг). Были исследованы глипролины структуры GP, PG, PGP, GPG, PGPG, GPGR, GPGPG, PGPGR, PGPPGR, а также их аналоги HypG, GHyp, HypGP, PGHyp. Из девяти исследованных соединений повышение устойчивости слизистой оболочки желудка при этаноловой модели язвообразования продемонстрировали только четыре – PG, PGP, GPGR, GPGPG. Гидроксипролин-содержащие пептиды оказались неэффективны. Замена в пептиде PGP по C- или N-концу на аминокислоту Hyp, не уменьшало площади язв, а наоборот индуцировало ее увеличение.

Влияние PGP и его ацетилированной формы Ac-PGP на экспрессию генов цитокинов изучали на этаноловой модели язвообразования [22]. Определяли активность мРНК десяти цитокинов: α -интерферон, интерлейкины 1 β , 2, 4, 6, 8, 10 и 12, фактор некроза опухоли- α . Было установлено, что трипептид PGP в отличие от Ac-PGP снижал площадь язв на 38 %. Через час после его введения увеличивалось число животных с экспрессией гена интерлейкина-1 β . Также было показано, что Ac-PGP угнетает экспрессию генов α -интерферона и фактора некроза опухоли- α . Авторы предполагают, что эти цитокины освобождают активные формы кислорода, что в свою очередь может вести к нарушению гомеостаза слизистой оболочки желудка. В связи с этим актуальным остается вопрос: почему Ac-PGP не обладает противоязвенным эффектом? Также интересно то, что глипролин PG оказывает антиульцерогенный эффект на моделях язвообразования с периферическим механизмом патогенеза. Пептиды PGP и GPGPG имеют и центральные, и периферические механизмы действия [15, 16, 25].

Изучение регуляторных пептидов семейства глипролинов проходит на протяжении длительного времени и актуально на сегодняшний день по нескольким причинам. Во-первых, глипролины имеют широкую базу экспериментальных исследований, в том числе и на различных моделях язвообразования. Во-вторых, пополняется база данных для изучения новых структур глипролинов; PGP уже рассматривается как перспективное лекарственное средство при язвообразовании. В-третьих, для НПВП-гастропатий – широко распространенной патологии – может быть разработана лекарственная форма, содержащая PGP.

Литература

1. Акимов М.Г., Грецькая Н.М., Синицина И.А. [и др.]. Синтез нового флуоресцентного аналога проглинола и исследование механизмов его транспорта в культивируемые клетки феохромоцитомы крысы // Доклады АН. 2015. Т. 460, № 2. С. 224–227.
2. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность // Биохимия. 1986. Т. 51, № 4. С. 3.
3. Ашмарин И.П., Каменский А.А., Ляпина Л.А. [и др.]. Глипролины как самостоятельные регуляторы и стабилизаторы других пептидов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2002. № 1. С. 24.
4. Багликова К.Е., Труфанова А.В., Бакаева З.В. [и др.]. Влияние гидроксипролин- и пролинсодержащих глипролинов на этаноловое язвообразование // Вестник Московского ун-та. Серия 16. Биология. 2009. № 1. С. 9–13.
5. Бакаева З.В., Бадмаева К.Е., Сергеев И.Ю., Самонина Г.Е. Влияние глипролинов на норадреналиновый тонус изолированного кольцевого сегмента аорты крысы // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2003. Т. 135, № 4. С. 390–393.
6. Бакаева З.В., Багликова К.Е., Климова П.А. [и др.]. Сопоставление гастропротекторных свойств семакса и его метаболитов // Вестник Московского ун-та. Серия 16. Биология. 2009. № 4. С. 3–7.
7. Болдырева Ю.В. Олигопептиды как важнейшие регуляторы жизни // Мед. наука и образование Урала. 2012. Т. 13, № 2. С. 72–75.
8. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь: патогенез, современная стратегия диагностики и лечения // Практическая медицина. 2003. № 4. С. 56–60.
9. Володина М.А., Мерчиева С.А., Себенцова Е.А. [и др.]. Эффекты неонатального введения флувоксамина белым крысам и их коррекция препаратом Семакс // Известия РАН. Серия биологическая. 2014. № 4. С. 391–397.
10. Жуйкова С.Е. Влияние некоторых пролинсодержащих пептидов на гомеостаз слизистой оболочки желудка в экспериментах на животных: дис. ... д-ра биол. наук. М., 2003. 240 с.
11. Замятин А.А., Воронина О.Л. Фрагменты пищевых белков – регуляторные олигопептиды // Биохимия. 2012. Т. 77, № 5. С. 622–632.
12. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 480 с.
13. Калинин А.В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению // Фарматека. 2002. № 9. С. 64–73.
14. Климов А.Е., Лебедев Н.В., Малков М.А. [и др.]. Тактика лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями // РМЖ. 2007. № 2. С. 16–18.
15. Копылова Г.Н., Смирнова Е.А., Санжиева Л.Ц. [и др.]. Глипролины и семакс уменьшают стрессогенные нарушения микроциркуляции в брыжейке // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2003. Т. 136, № 11. С. 497–499.
16. Курзанов А.Н. Роль пептидергической передачи информации в объемной регуляции жизнедеятельности // Фундаментальные исследования. 2011. № 10–3. С. 590–592.
17. Мешавкин В.К., Батищева Е.Ю., Кост Н.В. [и др.]. Влияние трипептида Pro-Gly-Pro на дофаминовую систему // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2011. Т. 151, № 4. С. 410–413.
18. Полянец А.А., Боско О.Ю. Тактика лечения язвенной болезни в хирургической клинике // Областной клинической – 100: науч.-практ. сб. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. С. 68–74.
19. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 2. С. 86–89.
20. Самонина Г.Е., Копылова Г.Н., Сергеев В.И. [и др.]. Коррекция кровотока желудка как один из возможных механизмов противоязвенных эффектов коротких пролинсодержащих пептидов // Рос. физиол. журн. 2001. Т. 87, № 11. С. 1488–1492.
21. Сангаджиева А.Д., Бакаева З.В., Самонина Г.Е. [и др.]. Изменение цитокинового профиля крыс при протекторных язвенных эффектах глипролинов. Влияние глипролинов

- (PGP и N-acetyl-PGP) на экспрессию генов цитокинов при этаноловом повреждении желудка // Вестник Московского ун-та. Серия 16. Биология. 2013. № 2. С. 7–11.
22. Сангаджиева А.Д., Бакаева З.В., Самонина Г.Е. [и др.]. Влияние глипролинов PGP и N-acetyl-PGP на экспрессию генов цитокинов при стрессорном и ацетатном язвобразовании // Вестник Московского ун-та. Серия 16. Биология. 2014. № 4. С. 3–8.
 23. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Кукуес В.Г. Петров В.И. Нестероидные противовоспалительные средства: методическое пособие. Смоленск: СГМУ. 2008. 54 с.
 24. Толстенко И.В., Флейшман М.Ю., Сазонова Е.Н. [и др.]. Влияние пролинсодержащих олигопептидов PGP и RGP на пролиферативную и белок-синтетическую активность в культуре пульмональных фибробластов при оксидативном стрессе // Клеточные технологии в биол. и мед. 2016. № 1. С. 50–53.
 25. Труфанова А.В., Самонина Г.Е., Золотарев Ю.А., Шевченко К.В. Исследование деградации глипролинсодержащих пептидов (PGP и GPGPGP) под действием агрессивных факторов *in vitro* // Эксперим. гастроэнтерол. 2011. № 7. С. 53–55.
 26. Умарова Б.А., Бондаренко Н.С., Копылова Г.Н., Самонина Г.Е. Пептид PGP влияет на секрецию бета-гексозаминидазы и гистамина перитонеальными тучными клетками крыс *in vitro* // Биологические мембраны. 2011. Т. 28, № 4. С. 262–266.
 27. Фалалеева Т.М., Самонина Г.Е., Береговая Т.В. [и др.]. 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. Т. 6, № 2. С. 189–193.
 28. Федореева Л.И. Киреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Проникновение коротких флуоресцентно-меченых пептидов в ядро клеток HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибонуклеотидами и ДНК *in vitro* // Биохимия. 2011. Т. 76, № 11. С. 1505–1516.
 29. Флейшман М.Ю., Толстенко И.В., Лебедько О.А. [и др.]. Влияние глипролинов на синтез ДНК и свободнорадикальное окисление в слизистой оболочке желудка мышей в физиологических условиях и при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159, № 4. С. 500–503.
 30. Хавинсон В.Х. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции старения // Успехи геронтол. 2012. Т. 25, № 1. С. 11–16.
 31. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы – новый класс геропротекторов // Успехи геронтол. 2012. Т. 25, № 4. С. 696–708.
 32. Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Механизмы биологической активности коротких пептидов: проникновение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов // Успехи современной биологии. 2013. Т. 133, № 3. С. 210–216.
 33. Хотимченко М.Ю., Разина Т.Г., Шилова Н.В. [и др.]. Профилактический эффект альгината кальция при повреждении слизистой оболочки желудка, вызванном индометацином, у крыс // Тихоокеанский медицинский журнал. 2007. № 4. С. 42–44.

Поступила в редакцию 20.04.2016.

THE IMPACT OF GLYPROLINES ON PROCESSES OF ULCERATION IN THE EXPERIMENT

I.V. Tolstenok, M.Yu. Fleyshman, E.V. Slobodenyuk
Far Eastern State Medical University (35 Muraveva-Amurskogo St. Khabarovsk 680000 Russian Federation)

Summary. A wide range of biological activity of regulatory peptides of glyproline family allows us to consider them promising pharmacological agents. We detected the ability of peptides of glyproline range to show an anti-ulcer activity. Tripeptide proglyprol exhibits it in a greater degree which suggests the possibility of creating on its basis a new drug. The paper discusses the general idea of the regulatory peptides, there are some published data about the effect of the peptides of glyproline family and peptide semax on the ulcer formation processes and summarizes the possible mechanisms of oligopeptides action.

Keywords: regulator peptides, proglyprol, semax, ulcer disease.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 14–16.

УДК 615.32: 577.121

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.16–18

Некоторые результаты и тенденции развития исследований морских биологически активных метаболитов

В.А. Стоник

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (690022, г. Владивосток-22, пр-т 100 лет Владивостоку, 159)

Представлены материалы доклада на международной научно-практической конференции «Современная медицина: Восток–Запад – взгляд в будущее», которая состоялась в Тихоокеанском государственном медицинском университете 3 октября 2016 г. Морские биологически активные метаболиты активно изучают ученые более 40 стран, и результаты этих исследований описаны приблизительно в 10 тысячах научных статей. Они привели к открытию около 27 тысяч новых низкомолекулярных природных соединений, в том числе тех, на основе которых было создано около десятка высокоэффективных медицинских препаратов для онкологии, кардиологии, офтальмологии и других областей медицины. В последние годы в рамках этой быстроразвивающейся научной области стали возникать новые направления, находящиеся на стыке клеточной биологии, микробиологии, молекулярной генетики, биотехнологии и фундаментальной медицины. В статье обсуждаются некоторые результаты, полученные при реализации этих направлений. Они рассмотрены на примерах работ по поиску, выделению, структурному анализу и биологической активности природных соединений, которые опубликованы Тихоокеанским институтом биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (ТИБОХ) в последние годы.

Ключевые слова: морские природные соединения, морские лекарства, глубоководные организмы, молекулярная генетика.

Быстроразвивающиеся исследования низкомолекулярных морских метаболитов каждый год увеличивают число известных природных соединений

Стоник Валентин Аронович – д-р хим. наук, профессор, академик РАН, директор ТИБОХ ДВО РАН; e-mail: stonik@piboc.dvo.ru

приблизительно на тысячу. Около десяти применяемых в медицине лекарственных препаратов для онкологии, кардиологии, офтальмологии и некоторых других разделов медицины уже разработаны на основе морских природных соединений. Среди них широкоую