

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. Ашмариным 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  $\alpha$ -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 поврежденной 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 HupG, GHup, HupGP, PGHup. 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 Hup, 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:  $\alpha$ -интерферон, интерлейкины 1 $\beta$ , 2, 4, 6, 8, 10 и 12, фактор некроза опухоли- $\alpha$ . 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 $\beta$ . Также было показано, что Ac-PGP угнетает экспрессию генов  $\alpha$ -интерферона и фактора некроза опухоли- $\alpha$ . 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 антиязвенный 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.

## References

1. Akimov M.G., Gretskeya N.M., Sinitsyna I.A. [et al.]. Synthesis of a new fluorescent analogue of the proglyprol and the investigation of transport mechanisms into cultured cells pheochromocytoma of a rat // Reports of AS. 2015. Vol. 460, No. 2. P. 224–227.
2. Ashmarin I.P., Obukhova M.F. Regulatory peptides, functional and continuous complex // Biochemistry. 1986. Vol. 51, No. 4. P. 3.
3. Ashmarin I.P., Kamenskiy A.A., Lyapina L.A. [et al.]. Glyproline as independent regulators and stabilizer of other peptides // Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2002. No. 1. P. 24.
4. Baglikova K.E., Trufanova A.V., Bakaeva Z.V. [et al.]. The effect of hydroxyproline- and proline containing on ethanol ulceration // Moscow State University Bulletin. Series 16. Biology. 2009. No. 1. P. 9–13.
5. Bakaeva Z.V., Badmaeva K.E., Sergeev I.Yu. Samonina G.E. The effect of glyprolines on noradrenaline tonus of isolated ring segment of rat aorta // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2003. Vol. 135, No. 4. P. 390–393.
6. Bakaeva Z.V., Baglikova K.E., Klimova P.A. [et al.]. Comparison of the gastroprotective properties of Semax and its metabolites // Moscow State University Bulletin. Series 16. Biology. 2009. No. 4. P. 3–7.
7. Boldyreva Yu.V. Oligopeptides as key regulators of the living // Medical science and education of Ural. 2012. Vol. 13, No. 2. P. 72–75.
8. Vasilyev Yu.V. Peptic ulcer disease: pathogenesis, modern diagnosis and treatment strategy // Practical Medicine. 2003. No. 4. P. 56–60.
9. Volodina M.A., Merchieva S.A., Sebensova E.A. [et al.]. Effects of neonatal administration of fluvoxamine to white rats and their correction by the drug Semaks // Biology Bulletin. 2014. No. 4. P. 391–397.
10. Zhuykova S.E. Influence of some proline-containing peptides on gastric mucosal homeostasis in animal experiments: thesis, MD. M., 2003. 240 p.
11. Zamyatnin A.A., Voronina O.L. Dietary protein fragments - regulatory oligopeptides // Biochemistry. 2012. Vol. 77, No. 5. P. 622–632.
12. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterology. M.: GEOTAR-Media, 2014. 480 p.
13. Kalinin A.V. Peptic ulcer: from pathogenesis to treatment // Pharmateca. 2002. No. 9. P. 64–73.
14. Klimov A.E., Lebedev N.V., Malkarov M.A. [et al.]. The treatment of patients with gastroduodenal ulcer bleeding // RMJ. 2007. No. 2. P. 16–18.
15. Kopylova G.N., Smirnova E.A., Sanzhieva L.Ts. [et al.]. Glyprolines and Semaks reduce stressors microcirculation disturbances in the mesentery // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2003. Vol. 136, No. 11. P. 497–499.
16. Kurzanov A.N. The role of peptidergic transmission of information in extensional regulation of life-sustaining activity // Fundamental research. 2011. No. 10–3. P. 590–592.
17. Meshavkin V.K., Batischeva E.Yu. Kost N.V. [et al.]. The effect of tripeptide Pro-Gly-Pro on dopamine system // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011. Vol. 151, No. 4. P. 410–413.
18. Polyantsev A.A., Bosko O.Yu. The treatment of peptic ulcer disease in the surgical clinic // Regional clinical – 100: scientific collection. Volgograd: VolSMU Press, 2005. P. 68–74.
19. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamenchik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases and their role in physiological and pathological processes (review) // Journal of New Medical Technologies. 2011. Vol. 18, No. 2. P. 86–89.
20. Samonina G.E., Kopylova G.N., Sergeev V.I. [et al.]. Correction of gastric blood flow as one of the possible mechanisms of anti-ulcer effects of short proline-containing peptides // Russian Journal of Physiology. 2001. Vol. 87, No. 11. P. 1488–1492.
21. Sangadzhieva A.D., Bakaeva Z.V., Samonina G.E. [et al.]. The change of a cytokine profile in rats with tread ulcerative effects

- of glyprolines. The effect of glyprolines (PGP and N-acetyl-PGP) on the expression of cytokine genes with ethanol injury of the stomach // *Moscow State University Bulletin. Series 16. Biology*. 2013. No. 2. P. 7–11.
22. Sangadzhieva A.D., Bakaeva Z.V., Samonina G.E. [et al.]. The effect of glyprolines PGP and N-acetyl-PGP on the expression of cytokine genes with stress and acetate ulceration // *Moscow State University Bulletin. Series 16. Biology*. 2014. No. 4. P. 3–8.
  23. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N., Kukes V.G., Petrov V.I. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Manual*. Smolensk: SSMU. 2008. 54 p.
  24. Tolstenok I.V., Fleyshman M.Yu., Sazonova E.N. [et al.]. Impact of proline-containing oligopeptide PGP and RGP on proliferation and protein synthetic activity in pulmonary fibroblasts under oxidative stress // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. No. 1. P. 50–53.
  25. Trufanova A.V., Samonina G.E., Zolotarev Yu.A., Shevchenko K.V. Investigation of the degradation glyproline-containing peptides (PGP and GPGPGP) under the action of aggressive factors in vitro // *Experimental Gastroenterology*. 2011. No. 7. P. 53–55.
  26. Umarova B.A., Bondarenko N.S., Kopylova G.N., Samonina G.E. Peptide PGP affects the secretion of beta-hexosaminidase and histamine with peritoneal mast cells of rats in vitro // *Membrane and Cell Biology*. 2011. Vol. 28, No. 4. P. 262–266.
  27. Falaleeva T.M., Samonina G.E., Beregovaya T.V. [et al.]. Effect of proline-containing peptides-PRO-GLY-PRO and its metabolites GLY-PRO AND PRO-GLY on gastric acid secretion in rats // *World of Medicine and Biology*. 2010. Vol. 6, No. 2. P. 189–193.
  28. Fedoreeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Penetration of fluorescently-labeled short peptides in HeLa cell nucleus and the specific interaction with the peptides and deoxyribonucleotides of DNA in vitro // *Biochemistry*. 2011. Vol. 76, No. 11. P. 1505–1516.
  29. Fleyshman M.Yu., Tolstenok I.V., Lebedko O.A. [et al.]. Effect of glyprolines on DNA synthesis and free radical oxidation in the gastric mucosa of mice under physiological conditions and at the administration of non-steroid anti-inflammatory drugs // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015. Vol. 159, No. 4. P. 500–503.
  30. Khavinson V.Kh. Epigenetic aspects of peptide regulation of aging // *Advances in Gerontology*. 2012. Vol. 25, No. 1. P. 11–16.
  31. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide bioregulators - a new class of geroprotectors // *Advances in Gerontology*. 2012. Vol. 25, No. 4. P. 696–708.
  32. Khavinson V.Kh., Solovev A.Yu., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S. The mechanisms of the biological activity of short peptides: the penetration into the cell and the epigenetic regulation of gene expression // *Biology Bulletin Reviews*. 2013. Vol. 133, No. 3. P. 210–216.
  33. Khotimchenko M.Yu., Razina T.G., Shilova N.V. [et al.]. The preventive effect of calcium alginate in gastric mucosal damage induced by indomethacin in rats // *Pacific Medical University*. 2007. No. 4. P. 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