



ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ ГЛИПРОЛИНОВЫХ ПЕПТИДОВ ПО ПАРАМЕТРАМ ЖИРОВОГО ОБМЕНА И ТРОМБОЭЛАСТОГРАММЫ НА ФОНЕ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У КРЫС

Т.Ю. Оберган*, М.Г. Ляпина, М.Е. Григорьева, Л.А. Ляпина

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»
119234, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1/12

При использовании модели животных с метаболическим синдромом получены экспериментальные данные о биологическом действии препаратов пептидов глипролинового ряда — *Pro-Gly-Pro*, *Pro-Arg-Pro*, *Arg-Pro-Gly-Pro* и *Pro-Gly-Pro-Leu* на процессы свертывания крови и липидный обмен в динамике. В условиях повышенной свертываемости крови и гиперхолестеринемии исследованные регуляторные пептиды вводились интраназально многократно в течение 7-ми сут ежедневно через каждые 24 ч. Установлено, что через 20 ч после последнего введения пептидов параметры тромбоэластограммы свидетельствовали о восстановлении функционального состояния свертывающей и противосвертывающей систем организма с одновременным позитивным сдвигом показателей жирового обмена. Эти изменения сохранялись и через 7 сут после отмены введения препаратов. Сущность действия исследованных пептидов заключается в регуляторном воздействии на процессы гемостаза и одновременно на жировой обмен.

Ключевые слова: регуляторные пептиды, глипролины, жировой обмен, метаболический синдром, система гемостаза, фибринолиз, тромбоэластография

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Оберган Т.Ю., Ляпина М.Г., Григорьева М.Е., Ляпина Л.А. Особенности фармакодинамики глипролиновых пептидов по параметрам жирового обмена и тромбоэластограммы на фоне развития метаболического синдрома у крыс. *Биомедицина*. 2019;15(4):58–66. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-4-58-66>

Поступила 27.05.2019

Принята после доработки 23.09.2019

Опубликована 10.12.2019

GLYPROLINE PEPTIDE PHARMACODYNAMICS IN RATS IN THE SETTING OF METABOLIC SYNDROME BY THE PARAMETERS OF LIPID METABOLISM AND TROMBOELASTOGRAMMA

Tamara Yu. Obergan*, Margarita G. Lyapina, Marina E. Grigorjeva, Ludmila A. Lyapina

Lomonosov Moscow State University
119234, Russian Federation, Moscow, Leninskie gory str., 1/12

In this study, experimental data on the biological action of glyproline peptides — *Pro-Gly-Pro*, *Pro-Arg-Pro*, *Arg-Pro-Gly-Pro* and *Pro-Gly-Pro-Leu* — on the processes of blood coagulation and lipid metabolism were obtained using animal models of metabolic syndrome. Under the conditions of increased blood clotting and hypercholesterolemia, the regulatory peptides under study were administered intranasally for 7 days once every 24 hours. 20 hours after the last peptide administration, thromboelastogram parameters

confirmed the restoration of the functional state of the coagulating and anticoagulant systems. In addition, a simultaneous positive shift in the parameters of lipid metabolism was observed. These changes lasted for 7 days following the withdrawal of the drugs. It is found that the biological action of the peptides under study consists in their simultaneous regulatory impact on the processes of hemostasis and lipid metabolism.

Keywords: regulatory peptides, glyprolines, lipid metabolism, metabolic syndrome, hemostasis, fibrinolysis, thromboelastography

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Obergan T.Yu., Lyapina M.G., Grigorjeva M.E., Lyapina L.A. Glyproline Peptide Pharmacodynamics in Rats in the Setting of Metabolic Syndrome by the Parameters of Lipid Metabolism and Tromboelastogramma. *Journal Biomed.* 2019;15(4):58–66. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-4-58-66>

Submitted 27.05.2019

Revised 23.09.2019

Published 10.12.2019

Введение

В последние годы внимание физиологов, клиницистов и фармакологов приковано к изучению природных соединений с высокой биологической активностью. Большой интерес вызывают биологически активные соединения пептидной природы. Известно, что регуляторные пептиды глипролинового ряда способны предотвращать процессы тромбообразования при повышенной свертываемости крови, возникающей в организме в разных условиях (развитие атеросклеротических изменений в сосудах, сахарный диабет, предтромбоз и др.). При этом могут наблюдаться дислипидемия (сочетание низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности — Хс-ЛПВП, повышенной концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности — Хс-ЛПНП, гипертриглицеридемии), инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, снижение фибринолиза, ожирение, повышение уровня глюкозы крови [1, 19]. Все эти нарушения объединены рамками метаболического синдрома (МС) и длительное время протекают бессимптомно. МС — это комплексное заболевание, включающее ряд факторов риска, которые способствуют развитию сердечно-сосудистых осложнений, вызывающих тяжелое течение процесса и в конечном итоге летальность [5, 9].

В проспективных исследованиях было оценено, что МС связан с двукратным увеличением риска развития кардиоваскулярной патологии. Присутствие МС у лиц без диабета повышает вероятность развития диабета 2-го типа в 7 раз [11].

Выяснение патогенеза МС позволяет выработать правильную терапевтическую стратегию, основным принципом которой является изменение стиля жизни — увеличение физической активности, коррекция диеты, снижение массы тела. Эти факторы оказывают позитивное влияние на все метаболические нарушения, характерные для МС. В качестве терапевтических средств рекомендовано применение статинов [10, 11], но в настоящее время нет четких данных относительно степени эффективности препаратов этого ряда у пациентов с МС. Статины снижают кардиоваскулярный риск у пациентов с низким уровнем Хс-ЛПВП, но они не оказывают существенного влияния на повышение их уровня. Фибраты могут быть использованы при атерогенных дислипидемиях, связанных с МС [5].

Для восстановления метаболизма в органах и тканях и коррекции нарушений в системе гемостаза рекомендуется применять различные антилипидемические средства совместно с антитромботическими

[3, 15, 18]. В то же время при нарушениях гомеостаза предлагается использовать ряд пептидных соединений, восстанавливающих компенсаторно-приспособительные реакции организма [4, 16]. Регуляторные пептиды глипролинового ряда (*Pro-Gly-Pro*, *Pro-Gly* и др.) способствуют нормализации функции гемостаза (антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической) при развитии гиперхолестеринемии и гипергликемии в организме [16].

Целью исследования явилось изучение динамики сочетанного терапевтического действия регуляторных пептидов *Pro-Gly-Pro* (PGP), *Pro-Arg-Pro* (PRP), *Pro-Gly-Pro-Leu* (PGPL), *Arg-Pro-Gly-Pro* (RPGP) на липидный обмен по данным липидограмм и на состояние системы гемостаза по результатам тромбозластографического исследования на модели крыс с экспериментальным метаболическим синдромом.

Материалы и методы

В работе применялись пептиды PGP, PRP, PGPL, RPGP, синтезированные в Институте молекулярной генетики РАН (Москва).

В экспериментах было использовано 68 лабораторных белых крыс-самцов популяции линий Wistar массой тела 300–400 г (возраст 9–10 мес.), полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл.). Все эксперименты на животных проведены в соответствии с этическими принципами и документами, рекомендованными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Стокгольм, 15.06.2006 г.). Индуцирование метаболических нарушений вызывали высококалорийной диетой (ВКД) [16]. Состав ВКД включает избыток углеводов, холестерина и насыщенных жирных кислот: жир свинной (15% по массе), манную кашу на молоке (30%), муку пшеничную и белый хлеб (15%), сахарный песок (5%), животные

жиры (маргарин с гидрогенизированными жирами, майонез, сыр) (25%), стандартный сухой корм ООО «Лабораторкорм» (10%). В качестве питья животные получали 10% р-р глюкозы.

До проведения экспериментов крысы в течение 6-ти нед. получали ВКД с целью развития у них МС. Далее при продолжающемся соблюдении ВКД животные были разделены на пять групп: 4 опытные, получавшие 7-кратно интраназально каждый из четырех исследуемых пептидов в дозах 50 мкг/кг, и контрольную, получавшую в те же сроки и подобным образом вместо пептидов 0,85% NaCl (физ. р-р). Дополнительно в экспериментах использовали нормальных здоровых крыс, которые содержались на обычном лабораторном рационе и не получали никаких препаратов.

Через 20 ч после последнего 7-го введения пептидов или физ. р-ра и через 7 сут после отмены их применения при продолжающемся содержании животных на ВКД у них натошак брали кровь на анализы. Взятие крови осуществляли из *vena jugularis* в количестве 2 мл с использованием в качестве консерванта 3,8% р-ра цитрата натрия в соотношении кровь:консервант как 9:1. Образцы крови центрифугировали при 3000 g в течение 10–12 мин для получения бедной тромбоцитами плазмы.

Показатели жирового обмена в плазме крови исследовали энзиматическим колориметрическим методом с использованием набора реагентов фирмы «Ольвекс Диагностикум» (Россия). При этом определяли концентрации (в ммоль/л) общего холестерина (ОХ), Хс-ЛПВП и триглицеридов. Концентрацию Хс-ЛПНП рассчитывали по формуле $\text{Хс-ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{Хс-ЛПВП}$.

В крови определяли биохимические параметры гемостаза по данным тромбозластографического (ТЭГ) исследования: R (время реакции, соответствующее невидимой фазе свертывания), K (время образования сгустка до появления первых фибрино-

вых нитей), α (максимальная амплитуда, свидетельствующая об уровне фибриногена крови), Т (общее время свертывания). Показатель R характеризует 1-ю стадию процесса свертывания крови (образование тромбопластины и фактора X), показатель К — 2-ю стадию свертывания (тромбинообразование), показатель α — 3-ю стадию (процесс фибринообразования), а показатель Т — весь процесс образования сгустка [6]. Определение параметров ТЭГ производили на приборе *Hellige* (Германия).

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке по непараметрическому критерию Манна — Уитни (*Statistica 8.0*).

Результаты и их обсуждение

На модели крыс с МС, который вызывали 6-недельным кормлением пищей, обогащенной жирами и углеводами, при постоянном наблюдении крысами ВКД были продемонстрированы гемостазиологические эффекты (по данным тромбоэластографического исследования крови) регуляторных пептидов с одновременным их влиянием на жировой обмен.

Как видно из табл. 1, в крови контрольных животных, содержащихся на ВКД, наблюдалось достоверное повышение концентрации ОХ (на 18–20%), триглицеридов (на 75%), Хс-ЛПНП (на 45%) и снижение концентрации Хс-ЛПВП (на 17%) по сравнению с нормальными здоровыми крысами. Полученные данные свидетельствовали о развитии МС в организме крыс [12], которым проводили в дальнейшем терапию пептидами.

После многократного, в течение 7-ми раз, применения каждого из пептидов было установлено, что спустя 20 ч у крыс на фоне ВКД в плазме крови снижался уровень ОХ на 8–10%, Хс-ЛПНП — на 8% (PGP), 17% (PRP), 24% (PGPL), 31% (RPGP) и триглицеридов — на 40% (PRP), 44% (PGPL), 49% (PGP), 48% (RPGP). Кроме того, после действия пептида PGPL отмечалось по-

вышение Хс-ЛПВП на 34% по сравнению с контролем (ВКД без введения пептидов). Через 7 сут после отмены применения всех пептидов уровень ОХ сохранялся сниженным. Уровень триглицеридов оставался уменьшенным после действия PRP, RPGP и PGP. В этот период PGPL и RPGP вызывали выраженное повышение Хс-ЛПВП, но не изменяли Хс-ЛПНП, в то время как трипептиды PGP и PRP способствовали еще большему снижению Хс-ЛПНП, чем через 20 ч после последнего 7-го введения пептидов (табл. 1).

По результатам исследования параметров липидного обмена следует, что пептиды глипролинового ряда, содержащие как аргинин, так и лейцин, способны улучшать параметры липидного профиля в условиях развития МС при постоянном соблюдении крысами ВКД. Максимальный гипохолестеринемический эффект был выявлен у RPGP.

По параметрам гемостаза у контрольных животных, получавших ВКД на протяжении более 6-ти недель, отмечалась гиперкоагуляция: достоверно повысилась свертываемость крови по данным ТЭГ: параметры R, K, α , Т уменьшились по сравнению с нормой на 25, 50, 16 и 17% соответственно (табл. 2).

Спустя 20 ч после интраназального многократного (в течение 7-ми раз) введения исследованных пептидов крысам с развившимся МС в плазме крови удлинились показатели ТЭГ по сравнению с контролем: R повышался на 41% (при действии PRP, PGPL), 35% (при действии PGP) и 52% (при действии RPGP); K — на 103% (PRP), 48% (PGP), 70% (PGPL), 80% (RPGP); α — на 54% (PRP), 42% (PGP), 17% (PGPL), 57% (RPGP); Т — на 91% (PRP), 46% (PGP), 51% (PGPL), 69% (RPGP).

Через 7 сут после отмены введения препаратов пептидов ТЭГ исследование крови показало по сравнению с контролем следующее: R оставался повышенным на 37–

Таблица 1. Динамика изменения липидного профиля (ммоль/л) в крови крыс, получавших 7-кратно интраназально пептиды PRP, PGP, PGPL, RPGP на фоне развития метаболического синдрома (M±m)
Table 1. Dynamics of changes in the lipid profile (mmol/l) in the blood of rats with metabolic syndrome treated with 7-fold intranasal peptides PRP, PGP, PGPL, RPGP (M±m)

Группы животных	Общий холестерин	Хс-ЛПВП	Хс-ЛПНП	Триглицериды
Через 20 ч после 7-го введения препаратов				
Контроль (ВКД)	2,017±0,059 ^{##} (100%)	0,908±0,056 (100%)	1,082±0,028 ^{##} (100%)	1,403±0,103 ^{##} (100%)
PRP+ВКД	1,824±0,081 (91%)	0,922±0,042 (102%)	0,898±0,054 ^{**} (83%)	0,839±0,046 ^{**} (60%)
PGP+ ВКД	1,872±0,052 (93%)	0,88±0,048 (97%)	0,992±0,027 [*] (92%)	0,718±0,04 (51%) ^{**}
PGPL+ВКД	1,815±0,081 (90%)	1,217±0,050 (134%) ^{**}	0,822±0,029 [*] (76%)	0,785±0,059 (56%) ^{**}
RPGP+ВКД	1,855±0,052 (92%)	1,062±0,06 (117%)	0,747±0,054 [*] (69%)	0,730±0,063 ^{**} (52%)
Норма (здоровые крысы)	1,674±0,08 ^{**} (83%)	1,081±0,048 [*] (119%)	0,594±0,052 ^{**} (55%)	0,477±0,029 ^{**} (34%) ^{**}
Через 7 сут после отмены введения препаратов				
Контроль (ВКД)	1,773±0,071 ^{##} (100%)	0,822±0,05 (100%)	0,957±0,054 ^{##} (100%)	1,53±0,087 ^{##} (100%)
PRP+ВКД	1,472±0,067 [*] (83%)	0,863±0,043 (105%)	0,618±0,045 ^{**} (65%)	1,22±0,056 [*] (80%)
PGP+ВКД	1,58±0,09 (89%)	0,954±0,082 (116%)	0,626±0,048 ^{**} (66%)	0,84±0,063 ^{**} (55%)
PGPL+ВКД	1,826±0,087 (103%)	1,307±0,065 ^{**} (159%)	0,871±0,048 (91%)	1,514±0,08 (99%)
RPGP+ВКД	1,560±0,083 (88%)	1,183±0,036 ^{**} (144%)	0,928±0,063 (97%)	1,086±0,043 [*] (71%) [*]
Норма (здоровые крысы)	1,401±0,052 ^{**} (79%)	0,945±0,025 [*] (115%)	0,457±0,019 ^{**} (48%)	0,52±0,015 ^{**} (34%)

Примечание: ^{##} p<0,01 — достоверность различий по сравнению с группой «Норма»; ^{*} p<0,05, ^{**} p<0,01 — достоверность различий по сравнению с группой «Контроль (ВКД)». В скобках указан процент от контроля, принятого за 100%.

Note: ^{##} p<0.01 — significance of differences compared to health rats; ^{*} p<0.05, ^{**} p<0.01 — significance of differences compared to the control. The percentage of the control group taken as 100% is given in brackets.

39% (при действии PRP, PGPL), 34% (PGP) и 46% (RPGP); К обнаруживал еще большее увеличение — на 154% (PRP), 100% (PGP), 85% (PGPL), 116% (RPGP); та хотя и оставалась повышенной, но в меньшей степени, чем через 20 ч после 7-го введения, — на 52% (PRP), 7% (PGP), 20% (PGPL), 54% (RPGP); Т превышал контрольный уровень на 86% (PRP), 49% (PGP), 50% (PGPL), 50% (RPGP) (табл. 2).

Следовательно, по данным ТЭГ исследования, аргининсодержащие пептиды PRP и RGP по сравнению с лейцинсодержащим PGPL оказывали наибольший антикоагулянтный и ингибиторный по отношению к факторам свертывания крови

эффект. Максимальное их действие проявлялось в отношении процесса тромбинообразования (2-й стадии свертывания крови), что продемонстрировано по параметру К ТЭГ крови. Это подтверждает данные работы [2] о влиянии др. пептидов на ингибирование активности фермента тромбина. В наших исследованиях впервые был доказан факт блокады активности тромбина аргининсодержащими пептидами, которые, возможно, из-за присутствия в их структуре аминокислоты аргинина, способствующего выбросу из сосудистого эндотелия оксида азота [14], и проявляют антикоагулянтное действие в организме. Лейцинсодержащий пептид из-за присут-

Таблица 2. Динамика изменения параметров тромбоэластографического исследования крови крыс, получивших 7-кратно интраназально пептиды PRP, PGP, PGPL, RPGP на фоне развития метаболического синдрома (M±m)
Table 2. Dynamics of changes in the parameters of blood thromboelastographic examination of rats with metabolic syndrome treated with 7-fold intranasal peptides PRP, PGP, PGPL, RPGP (M±m)

Группы животных	R, с (%)	K, с (%)	га, мм (%)	T, с (%)
Через 20 ч после 7-го введения препаратов				
Контроль (ВКД)	34,0±6,6 ^{##} (100%)	60,0±3,4 ^{##} (100%)	27,3±1,1 ^{##} (100%)	120,0±14,8 ^{##} (100%)
PRP+ВКД	48,0±5,4 [*] (141%)	140,0±11,0 ^{**} (203%)	42,0±0,5 ^{**} (154%)	230,0±5,03 ^{**} (191%)
PGP+ВКД	46,0±3,1 ^{**} (135%)	90,3±4,8 ^{**} (148%)	39,0±1,6 ^{**} (142%)	175,0±9,7 ^{**} (146%)
PGPL+ВКД	48,0±2,0 ^{**} (141%)	102,0±6,0 ^{**} (170%)	32,0±6,0 ^{**} (117%)	182,0±2,8 ^{**} (151%)
RPGP+ВКД	52,0±7,0 ^{**} (152%)	108,0±3,4 ^{**} (180%)	43,0±1,5 ^{**} (157%)	203,0±3,0 ^{**} (169%)
Норма (здоровые крысы)	60,0±4,2 (176%)	90,0±4,8 (150%)	46,0±4,0 (158%)	196,0±14,1 (163%)
Через 7 сут после отмены введения препаратов				
Контроль (ВКД)	34,4±5,5 ^{##} (100%)	48,0±4,2 ^{##} (100%)	40,8±4,7 (100%)	124,0±3,4 ^{##} (100%)
PRP+ВКД	48,0±9,1 [*] (139%)	122,0±0,9 (254%)	62,4±6,3 ^{**} (152%)	232,0±21,08 ^{**} (186%)
PGP+ВКД	46,2±1,5 [*] (134%)	96,0±3,6 (200%)	43,5±0,5 (107%)	185,7±7,5 ^{**} (149%)
PGPL+ВКД	47,3±0,4 (137%)	90,0±3,47 (185%)	49,0±15,0 (120%)	186,3±3,0 ^{**} (150%)
RPGP+ВКД	50,2±4,2 (146%)	102,0±1,8 (216%)	63,2±3,9 (154%)	215,4±6,2 ^{**} (150%)
Норма (здоровые крысы)	55,0±7,0 (162%)	66,3±4,9 (137%)	42,4±1,0 (103%)	163,7±6,1 (132%)

Примечание: ^{##} p<0,01 — достоверность различий по сравнению с группой «Норма»; ^{*} p<0,05, ^{**} p<0,01 — достоверность различий по сравнению с группой «Контроль (ВКД)». В скобках указан процент от контроля, принятого за 100%.

Note: ^{##} p<0.01 — significance of differences compared to healthy rats; ^{*} p<0.05, ^{**} p<0.01 — significance of differences compared to the control. The percentage of the control group taken as 100% is given in brackets.

ствия в его структуре молекулы лейцина, положительно влияющего на жировой обмен [7, 13], оказывает наилучшее гипохолестериновое действие, более эффективно, чем другие пептиды, снижая Хс-ЛПНП и триглицериды. Ранее было показано, что регуляторный пептид PGP [8] при интраназальном многократном введении в организм животных с гиперхолестеринемией оказывает нормохолестеринемическое действие с одновременным проявлением фибриндеполимеризационных и антикоагулянтных активностей в кровотоке, что может быть обусловлено его структурными особенностями. Исследованные нами пептиды можно от-

нести к препаратам антитромботического и гипополипидемического действия.

Важная роль в энергетическом и метаболическом обеспечении организма принадлежит крови. С другой стороны, нарушение взаимодействия между пептидами и белками лежит в основе многих заболеваний, в т. ч. и МС. Однако практически отсутствует какая-либо система для выявления индивидуальных молекулярных основ метаболизма, факторов эндогенной природы, определяющих физиологический уровень обмена. В настоящей работе использован специальный подход для выявления влияния биологически активных соединений эндогенного происхождения — пептидов

глипролинового ряда различной структуры, а именно с добавлением таких аминокислот, как аргинин и лейцин.

Полученные новые экспериментальные данные свидетельствуют о сочетанном влиянии аргинин- и лейцинсодержащих глипролинов на процессы свертывания крови и липидный обмен в организме. Эти пептиды относятся к низкомолекулярным эндогенным компонентам метаболизма органов и тканей. Установленные нами результаты свидетельствуют о перспективности использования препаратов регуляторных пептидов в качестве терапевтических средств защиты организма даже в условиях уже развившегося МС. Модельные эксперименты, проведенные с аргининсодержащими пептидами, показали, что под влиянием этих эндогенных метаболитов могут изменяться тромбоэластографические параметры — степень и скорость образования фибринового сгустка в кровотоке, а также липидный профиль крови.

Под воздействием пептидов глипролинового ряда с добавленными аргинином или лейцином наблюдался однонаправленный характер сдвига тромбоэластографических показателей в сторону гипокоагуляции, однако глипролины с добавленным аргинином проявляли больший эффект, чем глипролины с лейцином, что возможно объяснить антитромботическим действием этой аминокислоты [17]. В то же время глипролины с лейцином практически более эффективно влияли на липидный обмен, улучшая степень снижения в крови Хс-ЛПНП и триглицеридов, что обусловлено способностью самого лейцина снижать уровень холестерина при ожирении [13]. Очевидно, что различия в структуре пептидов глипролинового ряда обуславливают определен-

ный характер их функций. Выявлена отчетливая тенденция: поступление в кровь глипролиновых пептидов способствовало снижению времени наступления свертывания крови, т. е. предотвращению процессов фибрино- и тромбообразования, с одновременным улучшением параметров липидного обмена.

Выводы

Полученные результаты указывают на потенциальные возможности указанных соединений влиять на гомеостатические процессы, изменять метаболизм и функции клеток, участвовать в регуляции обмена веществ и поддерживать метаболический баланс. Эти результаты дают новый фактический материал, характеризующий особенности структурно-функционального взаимодействия, лежащие в основе способности исследуемых регуляторных пептидов глипролинового ряда влиять на гомеостаз организма. Становится все более очевидным, что в регуляции метаболических процессов организма значительную роль играют низкомолекулярные соединения пептидной природы.

Таким образом, в условиях моделирования метаболического синдрома у крыс исследованные нами пептиды обладают уникальным сочетанным действием на параметры жирового обмена и показатели системы гемостаза, повышая антикоагулянтные и гипохолестеринемические свойства плазмы крови. Эти пептиды могут быть отнесены к терапевтическим средствам с антитромботическими и гиполлипидемическими свойствами при нарушениях жирового обмена. Наиболее выраженное и устойчивое позитивное действие на организм проявляли аргининсодержащие пептиды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ашмарин И.П. *Патологическая физиология и биохимия*. Учебное пособие для вузов. М.: Экзамен, 2005. 478 с. [Ashmarin I.P. *Pathologicheskaja*

fisiologija i biochimia [Pathological physiology and biochemie]. Moscow: Eksamen, 2005. 478 p. (In Russian)].

- Ашмарин И.П., Ляпина Л.А., Андреева Л.А., Ульянов А.М., Пасторова В.Е., Оберган Т.Ю., и др. Лечебный эффект глипролинов Pro-Gly и Pro-Gly-Pro при развитии экспериментального инсулинзависимого диабета. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2008;34(2):38–43. [Ashmarin I.P., Lyapina L.A., Andreeva L.A., Uljanov A.M., Pastorova V.E., Obergan T.Y., et al. Lechebnyy effect gliprolinov Pro-Gly i Pro-Gly-Pro pri razvitiy experimentalnogo insulinzavisimogo diabeta [Medical effect of glyproline Pro-Gly and Pro-Gly-Pro with the developnet of insulin-dependent diabetes]. *Tromboz, gemostaz i reologia [Thrombosis, Hemostasis and Reology]*. 2008;34(2):38–43. (In Russian)].
- Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных. *Бюллетень СО РАМН*. 2006;2(120):132–138. [Barkagan Z.S., Kostyuchenko G.I. Metabolicheskii-vozpалitel'naya kontseptsiya aterotromboza i novye podkhody k terapii bolnykh [Metabolic-inflammatory concept of atherothrombosis and new approaches to the treatment of patients]. *Bulleten Sib. otd. Ros. akad. med. nauk [Bull. Siberian branch of the Academy of Med. Sciences]*. 2006;2(120):132–138. (In Russian)].
- Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Эпигенетическое действие регуляторных пептидов на цитокиновый профиль и систему гемостаза. *Вестник гематологии*. 2013;9(2):29–33. [Kuznik B.I., Khavinson V.Ch., Tarnovskaya S.I., Linjkova N.S. Epigeneticheskoe deystvie regulatorynykh peptidov na tsitokonoviy profil i sistemu gemostaza. *Vestnik gematologii*. 2013;9(2):29–33. (In Russian)].
- Ковалева О.Н., Кравченко Н.А., Амбросова Т.Н. Метаболический синдром: проблемы диагностики и прогностические критерии. *Внутренняя медицина*. 2008;1(7):1–4. [Kovaleva O.N., Kravchenko N.A., Ambrosova T.N. Metabolicheskii sindrom: problemy diagnostiki i prognosticheskie kriterii [Metabolic syndrome: diagnostic problems and prognostic criteria]. *Vnutrennyaya meditsina [Internal Medicine]*. 2008;1(7):1–4. (In Russian)].
- Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А. *Теоретические и практические вопросы изучения функционального состояния противосвертывающей системы крови*. М.: Адвансед Солушнз, 2012. 160 с. [Lyapina L.A., Grigorjeva M.E., Obergan T.Y., Shubina T.A. *Teoreticheskie i prakticheskie voprosy izuchenia funktsionalnogo sostojania protivosvertvayushey sistemy [Theoretical and practical issues of studying the functional state of the blood anticoagulation system]*. Moscow: Advanced Solutions Publ., 2012. 160 p. (In Russian)].
- Мясоедов Н.Ф., Шубина Т.А., Оберган Т.Ю., Григорьева М.Е., Андреева Л.А., Ляпина Л.А. Профилактическое гипохолестеринемическое действие регуляторного пептида Pro-Gly-Pro-Leu. *Вопросы питания*. 2013;82(5):41–45. [Myasoedov N.F., Shubina T.A., Obergan T.Y., Grigorjeva M.E., Andreeva L.A., Lyapina L.A. Profilakticheskoe gipokholesterinemicheskoe deystvie regulatorynogo peptida Pro-Gly-Pro-Leu [Preventive hypocholesterolemic effect of regulatory peptide Pro-Gly-Pro-Leu]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2013;82(5):41–45. (In Russian)].
- Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Lyapina L.A., Grigorjeva 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;453(1):333–335.
- Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486–489.
- Chew G.T., Gan S.K., Watts G.F. Revisiting the metabolic syndrome. *MJA*. 2006;185(8):445–449.
- Day K. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2007;4(1):32–38.
- Ikee R., Hamasaki Y., Oka M., Maesato K., Mano T., Moriya H., et al. Clinical: High-density lipoprotein cholesterol and left ventricular mass index in peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 2008;28:611–616.
- Jiao J., Han S.F., Zhang W., Xu J.Y., Tong X., Yin X.B., et al. Chronic leucine supplementation improves lipid metabolism in C57BL/6J mice fed with a high-fat/cholesterol diet. *Food Nutr. Res.* 2016;60:31–34.
- Ilas J., Hudecz F., Süli-Vargha H., Kikelj D. Peptides and pseudopeptides incorporating D-Phe-Pro-Arg and Arg-Gly-Asp lead sequences as potential antithrombotic agents. *J. Pept. Sci.* 2008;14(8):946–953.
- 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;34(5):693–698.
- 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;23(1):27–33.
- Preetha P.P., Devi B.G., Rajamohan T. Mature coconut water exhibits antidiabetic and antithrombotic potential via L-arginine-nitric oxide pathway in alloxan induced diabetic rats. *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* 2015;26(6):575–583.
- Watson T., Arya A., Sulke N., Lip G.Y.H. Antithrombotic therapy: relationship of indices of inflammation and thrombogenesis to arrhythmia burden in paroxysmal arterial fibrillation. *Chest*. 2010;137:869–876.
- Xiao C., Hsieh J., Adeli K., Lewis G.F. Gut-liver interaction in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrin. Metab.* 2011;301:E429–E446.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Оберган Тамара Юрьевна*, к.б.н., ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;

e-mail: tobergan@mail.ru

Tamara Yu. Obergan*, Cand. Sci. (Biol.), Lomonosov Moscow State University;

e-mail: tobergan@mail.ru

Ляпина Маргарита Григорьевна, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;

e-mail: lyapinarita@gmail.com

Margarita G. Lyapina, Lomonosov Moscow State University;

e-mail: lyapinarita@gmail.com

Григорьева Марина Евгеньевна, к.б.н., ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;

e-mail: mgrigorjeva@mail.ru

Marina E. Grigorjeva, Cand. Sci. (Biol.), Lomonosov Moscow State University;

e-mail: mgrigorjeva@mail.ru

Ляпина Людмила Анисимовна, д.б.н., проф., ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;

e-mail: lyapinal@mail.ru

Lydmila A. Lyapina, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Lomonosov Moscow State University;

e-mail: lyapinal@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author