

# Эффективность и механизмы действия пептида Lys–Glu–Trp на модели гиперлипидемии, вызванной введением Твин–80

С. В. Ходько<sup>1</sup>, М. Н. Макарова<sup>1</sup>, А. И. Селезнева<sup>1</sup>, С. А. Савельев<sup>2</sup>, В. Г. Макаров<sup>1</sup>, В. В. Малинин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», Ленинградская обл.

<sup>2</sup> Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед», Санкт-Петербург

## Абстракт

**Целью** исследования явилось определение дозозависимых гиполипидемических эффектов пептида Lys–Glu–Trp при внутривнутривенном применении на модели гиперлипидемии, вызванной введением Твин-80.

**Материалы и методы.** Для формирования патологии на 6-й день исследования животным внутривенно вводили Твин-80 в дозе 200 мг / 100 г. Исследуемые препараты вводили внутривенно в течение 6 дней до индукции патологии. В исследование были включены группы: интактная (без лечения, без патологии), контрольная (с патологией, получавшая плацебо – 0,9%-й раствор натрия хлорида), исследуемые группы, получавшие пептид лизил-глутамил-триптофан (Lys–Glu–Trp) в дозах 0,2 и 2 мг/кг, и группа, получавшая препарат сравнения аторвастатин в дозе 5,6 мг/кг. В каждой группе по 10 крыс-самцов линии Вистар. На 7-й день у экспериментальных животных осуществляли забор крови. Полученная плазма крови была исследована на параметры: общий холестерин (ХС); липопротеины высокой плотности (ЛПВП); липопротеины низкой плотности (ЛПНП); триглицериды (ТГ); уровень глюкозы; уровень билирубина; лецитинхолестеринацилтрансфераза (АХАТ).

**Результаты.** Установлено выраженное гиполипидемическое действие пептида Lys–Glu–Trp, реализующееся преимущественно за счет снижения уровня атерогенных ЛПНП. Установленная эффективность исследуемого трипептида в малых дозах и отсутствие отличий его эффективности в дозах 0,2 и 2 мг/кг могут быть основанием для дальнейших исследований его эффективности и безопасности в качестве средства для лечения и профилактики атеросклероза.

**Выводы.** Механизм действия исследуемого пептида Lys–Glu–Trp может быть связан с влиянием на систему белков, регулирующих метаболизм и транспорт ХС, в частности на активность АХАТ. В результате данного исследования установлена способность трипептида уменьшать выраженность падения концентрации АХАТ на фоне экспериментальной гиперлипидемии на 49–55%.

**Ключевые слова:** гиперлипидемия, пептид, аторвастатин, холестерин.

## The efficacy and mechanisms of action of the peptide Lys–Glu–Trp model hyperlipidemia caused by administration of Tween–80

S. V. Khodko<sup>1</sup>, M. N. Makarova<sup>1</sup>, A. I. Selezneva<sup>1</sup>, S. A. Savelyev<sup>1</sup>, V. G. Makarov<sup>1</sup>, V. V. Malinin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Institute of Pharmacy, Leningradskiy region, Russia

<sup>2</sup> The Medical-Biological Research-Industrial Complex "CYTOMED", St. Petersburg, Russia

## Abstract

**Aim.** The aim of the study was to determine the dose-dependent effects of peptide Lys–Glu–Trp on the model of experimental hyperlipidemia caused by the introduction of Tween-80.

**Material and methods.** For the formation of the pathology on the 6th day of the study the animals were injected intraperitoneally with Tween-80 at a dose of 200 mg / 100 g. The test drugs were administered intraperitoneally for 6 days before induction of disease. The study included groups: intact (without treatment, without pathology), control (pathology, placebo 0.9% sodium chloride), study groups treated with peptide lysyl-glutamyl-tryptophan (Lys–Glu–Trp) at doses 0.2 and 2 mg/kg and the group treated with the reference drug atorvastatin dose of 5.6 mg/kg. Each group

consist of 10 male Wistar rats. On the 7th day of the experiment the blood was collected. The blood plasma was investigated on the parameters: total cholesterol (TC); high density lipoproteins; low density lipoproteins; triglycerides; blood glucose; bilirubin; lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT).

**Results.** The study found marked lipid-lowering effect of the peptide Lys-Glu-Trp, realized mainly due to lower levels of atherogenic LDL. Investigated tripeptide efficiency test in small doses, and no differences in its efficacy at doses of 0.2 and 2 mg/kg can be the basis for further studies of its efficacy and safety as a means for the treatment and prevention of atherosclerosis.

**Conclusions.** The mechanism of action of the test peptide Lys-Glu-Trp may be associated with the influence on the system proteins that regulate metabolism and transportation of TC, in particular the activity of LCAT. As a result, this study established the ability to reduce the severity of the fall of the tripeptide concentration of LCAT in the background experimental hyperlipidemia by 49–55%.

**Keywords:** hyperlipidemia, peptide, atorvastatin, cholesterol.

## Введение

Дислипидемии и гиперлипидемии в большинстве случаев являются предрасполагающими факторами развития сердечно-сосудистых патологий, где основная роль принадлежит значительному влиянию гиперхолестеринемии на развитие атеросклероза. Кроме этого, некоторые гиперлипидемии влияют на развитие острого панкреатита.

В настоящее время известно, что атерогенные изменения сосудов происходят в результате дисбаланса липопротеидов в плазме крови, таких как:

- увеличение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП);
- увеличение уровня триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности ЛПОНП;
- уменьшение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Усилия науки всего мира направлены на снижение заболеваемости и смертности, связанной с атеросклеротическими поражениями сосудов в результате дислипидемии. Исследования в области изучения патогенеза дислипидемии, определения возможных эффективных и безопасных способов коррекции этих нарушений занимают ведущие позиции среди целей современной науки, здравоохранения и фармацевтической промышленности.

За время изучения патогенетических, биохимических и клинических особенностей дислипидемии было выделено большое количество вариантов возможных нарушений липидного обмена. Наиболее четко и полно эти варианты были представлены в 1965 г. в виде классификации Дональда Фредриксона [1].

Наиболее распространенным видом дислипидемий является гиперлипидемия II типа. При этом подвиды этой дислипидемии, IIa и IIb – в зависимости от отсутствия или наличия повышения триглицеридов, являются наиболее атерогенными.

Используемая в данной работе модель гиперлипидемии, вызванная введением Твина-80, приводит к развитию патологии, соответствующей

по показателям липидного спектра крови дислипидемии IIb подтипа. Атерогенная дислипидемия характеризуется в клинике гипертриглицеридемией, повышенным ХС ЛПНП, снижением концентрации ХС ЛПВП, повышением уровня аполипопротеина В (АпоВ), увеличением содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП, а также высоким уровнем свободных (неэстерифицированных) жирных кислот плазмы и выраженным подъемом липопротеидов, богатых ТГ.

Представленная в данной работе экспериментальная модель используется для скринингового исследования влияния новых объектов на липидный обмен [2]. Однако исследование эффективности нового лекарственного соединения на этой модели позволяет не только определить влияние его применения на параметры липидного спектра, но и оценить возможный вклад в предотвращение атеросклеротического процесса и предположить механизм действия нового препарата. Выбор данной модели предпочтителен и с этической точки зрения – в исследованиях не используются кролики, а применяют более мелких лабораторных животных – крыс.

Механизм развития дислипидемии (липемии) при внутрибрюшинном введении детергентов, таких как poloxamer 407, Triton WR и Твин-80, связан с ингибированием липопротеинлипазы [3–5], что обуславливает подавление гидролиза ТГ и приводит к резкому увеличению концентрации ТГ и ЛПНП в плазме крови [6].

Увеличение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови при введении экспериментальным животным детергента обусловлено усилением их эндогенного синтеза в печени или снижением выведения из сыворотки крови с участием липопротеинлипазы (Т.А. Тузиков и др., 2010).

Целью исследования явилось определение дозозависимых гиполлипидемических эффектов пептида лизил-глутамил-триптофана (Lys-Glu-Trp) [7] при внутрижелудочном применении на модели гиперлипидемии, вызванной введением Твин-80.

## Материалы и методы

Для формирования патологии на 6-й день исследования животным внутрибрюшинно вводили Твин-80 в дозе 200 мг / 100 г веса с последующей депривацией пищи при сохранении доступа к воде в течение 24 часов. Исследуемые препараты экспериментальным животным вводили внутрижелудочно по профилактической схеме в течение 6 дней до индукции патологии. В исследование были включены группы: интактная (без лечения, без патологии), контрольная (с патологией, получавшая плацебо – 0,9%-й раствор натрия хлорида), исследуемые группы, получавшие пептид Lys-Glu-Trp в дозах 0,2 и 2 мг/кг, и группа, получавшая препарат сравнения аторвастатин в дозе 5,6 мг/кг. В каждой группе по 10 крыс-самцов линии Вистар.

Утром на 6-й день исследования животным были введены препараты. Через 1,5 часа после лечения животным групп №2–5 внутрибрюшинно был введен Твин-80 в дозе 200 мг / 100 г веса с последующей депривацией пищи. На 7-й день у экспериментальных животных осуществляли забор крови. Полученная плазма крови была исследована на параметры:

- общий холестерин (ферментативный метод, BioSystems, Испания);
- липопротеины высокой плотности (ферментативный метод, BioSystems, Испания);
- липопротеины низкой плотности (ферментативный метод, BioSystems, Испания);
- триглицериды (ферментативный метод, BioSystems, Испания);
- уровень глюкозы (глюкозооксидазный метод BioSystems, Испания);
- уровень билирубина (метод Эндрассика – Грофа, BioSystems, Испания)<sup>1</sup>;

- лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ) (метод иммуноферментного анализа (ИФА) набора (Lot №1401Qr SEJ516Ra (Instruction manual), планшетный спектрофотометр xMark, Bio-Rad, США).

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft, Россия).

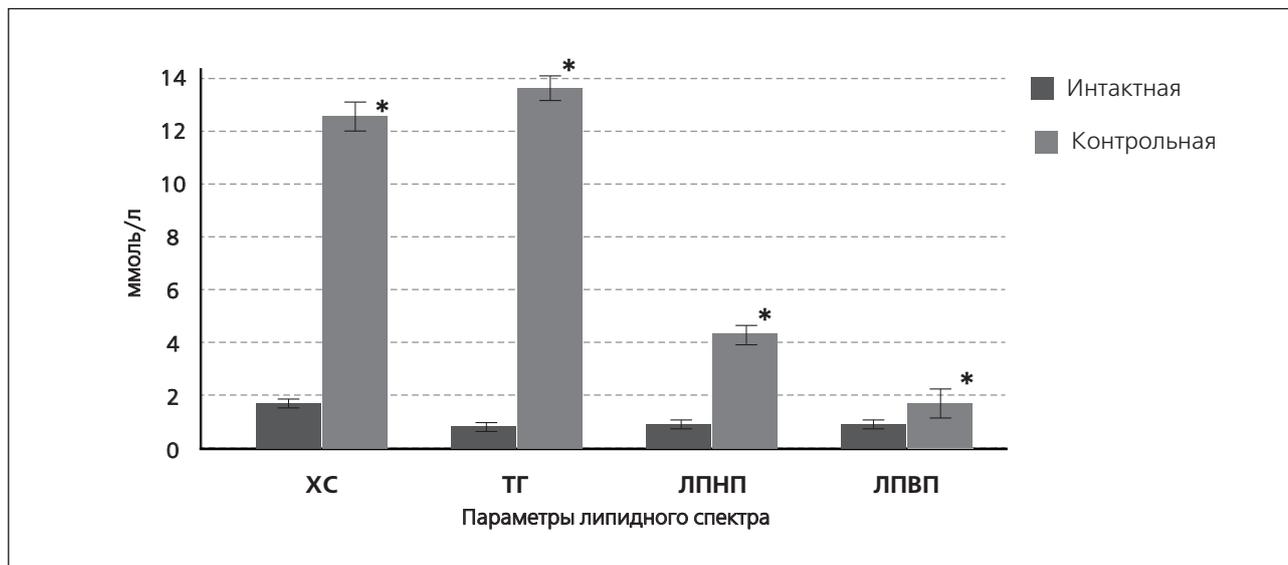
## Результаты и обсуждение

### Оценка влияния пептида Lys-Glu-Trp на липидный обмен

В интактной группе регистрировались значения параметров липидного спектра (ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП), а также уровни билирубина и глюкозы, соответствующие норме согласно литературным данным [8–10]. В соответствии с рис. 1 в контрольной группе отмечалось увеличение концентрации ХС в 6 раз, ТГ – в 14 раз, ЛПНП – в 8 раз и ЛПВП – в 2 раза относительно интактной группы животных. Модель острой гиперхолестеринемии, индуцируемой внутрибрюшинным введением детергента, вызывает резкий, гораздо более выраженный, чем в клинике, подъем значений ХС и ТГ, на фоне которого наблюдается умеренно выраженное увеличение концентрации ЛПВП [11].

В данном исследовании наблюдался подъем ХС в 6 раз по сравнению с интактными значениями. Как правило, в клинике такие резкие изменения липидного спектра встречаются редко, именно поэтому метод острой гиперхолестеринемии и является скрининговым. В состав ЛПВП входит около 30% холестерина крови, ЛПВП также являются переносчиками ХС, соответственно, такое выраженное повышение ХС может приводить к незначительному увеличению ЛПВП, а не к его снижению.

**Рис. 1.** Изменение параметров липидного спектра через 24 часа после введения Твин-80,  $M \pm m$ ,  $n=10$



Примечание:  $M \pm m$  – среднее значение и стандартное отклонение.

<sup>1</sup> Для оценки перечисленных параметров был использован биохимический анализатор открытого типа А-25 Random Access (Испания).

Таким образом, в результате внутрибрюшинного введения Твин-80 у животных была сформирована выраженная гиперлипидемия, характеризующаяся увеличением концентрации преимущественно ХС, ТГ, ЛПНП, что соответствует в клинике типу IIb гиперлипидемии по Фредриксону.

В результате индукции патологии с помощью внутрибрюшинного введения Твин-80 наблюдали увеличение концентрации параметров липидного спектра. По выраженности увеличения концентрации липидов в контрольной группе животных можно расположить параметры по убывающей: ТГ > ЛПНП > ХС > ЛПВП.

Среди всех классов липопротеидов в генезе атеросклеротического поражения артерий клиницисты акцентируют внимание на ЛПНП и ЛПВП, поскольку именно данные классы ЛП на взаимоотношениях pro и contra играют главную роль в формировании и дестабилизации атеромы [12].

ЛПНП, синтезируясь в печени, являются основным транспортером (до 70%) ХС в различные органы и ткани. Функциональным аполипопротеином является белок апоВ-100. Повышение концентрации ЛПНП в крови, вызванное избыточным синтезом или сниженным катаболизмом, этиологически связано с атеросклерозом. Способность ЛПНП проникать и кумулироваться в интима артерий присуща в первую очередь модифицированным окисленным ЛПНП, формирующимся в процессе транспорта через эндотелий.

Окисленные ЛПНП участвуют в двух основных патогенетических механизмах формирования дислипидемии: во-первых, нарушается их взаимодействие с рецепторами печени, во-вторых, они становятся активными хемоаттрактантами (лигандсвязывающими агентами) для моноцитов. В результате активации моноцитов происходит их транспорт в субэндотелиальное пространство сосуда, где они, превращаясь в макрофаги, фагоцитируют модифицированные ЛПНП и превращаются

в пенные клетки – основной морфологический субстрат атеромы. Макрофаги и пенные клетки высвобождают биологически активные вещества: факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии. В результате формируется патологический каскад, усиливающий процессы проницаемости эндотелия и роста атеросклеротической бляшки, что в конечном итоге ведет к сужению просвета сосуда и разрыву бляшки с образованием внутрисосудистого тромба [13].

В клинических исследованиях было установлено, что снижение ЛПНП на 1% уменьшает риск ИБС на 1%, а повышение же уровней ЛПВП на 1% снижает риск ИБС на 3% [14].

Как следует из вышеописанного, полученная модель гиперлипидемии характеризуется высоким риском развития атеросклеротических поражений, а основной атерогенной фракцией являются ЛПНП. Таким образом, лекарственное вещество, способное снижать концентрацию атерогенных ЛПНП, можно считать высокоэффективным гиполлипидемическим средством, обладающим антиатерогенным действием.

Как видно из табл. 1, в результате применения исследуемого трипептида и препарата сравнения наблюдалось статистически значимое снижение концентрации ЛПНП. Применение пептида Lys-Glu-Trp в дозе 0,2 и 2 мг/кг приводило к снижению ЛПНП на 30% и 32% соответственно. При применении препарата сравнения аторвастатина отмечалось уменьшение концентрации ЛПНП на 42% относительно контрольной группы.

Таким образом, исследуемый трипептид в обеих дозах, так же как и препарат сравнения, характеризуется выраженным антиатерогенным действием за счет влияния на уровень ЛПНП и способностью существенного снижения риска развития ССЗ.

С позиций доказательной медицины в современной клинической практике применяют четыре основных класса гиполлипидемических

**Таблица 1.** Параметры липидного спектра животных,  $M \pm m$ ,  $n=10$

№	Группа	ХС, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
1	Интактная	1,86±0,11	0,66±0,05	0,81±0,04	0,87±0,09
2	Контрольная	12,18±0,231	4,24±0,211	1,56±0,061	14,03±0,011
3	Пептид Lys-Glu-Trp, 0,2 мг/кг	10,37±0,991	2,98±0,331, 2	1,54±0,101	12,87±1,351
4	Пептид Lys-Glu-Trp, 2 мг/кг	10,61±0,751	2,88±0,331, 2	1,54±0,201	13,63±0,761
5	Аторвастатин, 5,6 мг/кг	10,02±1,011	2,47±0,421, 2	1,48±0,141	13,35±1,451

Примечание:  $M \pm m$  – среднее значение и стандартное отклонение; 1 – различия, статистически значимые по сравнению с интактной группой,  $t$ -тест для независимых переменных при  $p < 0,05$ ; 2 – различия, статистически значимые по сравнению с контрольной группой,  $t$ -тест для независимых переменных при  $p < 0,05$ .

препаратов, поскольку только у данных групп препаратов доказана способность улучшать прогноз течения сердечно-сосудистых заболеваний, т.е. позитивно влиять на конечные точки – снижать общую и сердечно-сосудистую смертность, риск развития фатальных и нефатальных инфаркта миокарда и инсульта. Основными препаратами для коррекции повышенных уровней апоВ, который тесно связан с ЛПНП, и/или лечения атерогенной дислипидемии являются: ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины), секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота и агонисты PPAR- $\alpha$  (фибраты) [15].

Наиболее эффективная группа препаратов в отношении дислипидемии и атеросклероза – статины – обладает рядом существенных побочных эффектов, таких как миопатии и нарушение функций печени [16]. В настоящее время ВОЗ и ВНОК рекомендуют применение этих препаратов в течение коротких курсов, с особой осторожностью, под контролем самочувствия и функций печени [15].

Как показало данное исследование, эффективность применения пептида Lys-Glu-Trp в отношении гиперлипидемии была сопоставима с таковой препарата сравнения аторвастатина. При этом следует отметить, что эффективность трипептида проявлялась при использовании в дозах в 2,8–28 раз меньших, чем дозы препарата сравнения аторвастатина. Кроме того, статистиче-

ски значимые отличия эффективности трипептида в дозах 0,2 и 2 мг/кг отсутствовали, что позволяет сделать вывод о возможности применения исследуемого препарата в дозах на порядок меньших, чем аторвастатин. Вывод, полученный относительно эффективности пептида Lys-Glu-Trp в низких дозах, имеет чрезвычайно важное прикладное значение, так как применение препарата в малых дозах позволит существенно уменьшить выраженность побочных эффектов, развивающихся при длительном лечении. В связи с определением исследуемого препарата как эффективного гиполлипидемического средства, характеризующегося антиатерогенным действием, особенно актуальными являются дальнейшие исследования механизмов действия, эффективности и безопасности пептида Lys-Glu-Trp.

### Оценка влияния пептида Lys-Glu-Trp на углеводный обмен и функцию печени

Для дополнительной оценки влияния трипептида на углеводный обмен и функцию печени были исследованы такие параметры, как концентрация билирубина и глюкозы. Как видно из табл. 2, на фоне экспериментальной патологии происходило выраженное статистически значимое увеличение значений этих параметров: концентрация билиру-

**Таблица 2.** Дополнительные биохимические параметры, характеризующие патологию животных,  $M \pm m$ ,  $n=10$

№	Группа	Билирубин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л
1	Интактная	2,4 $\pm$ 0,4	5,1 $\pm$ 0,2
2	Контрольная	4,7 $\pm$ 0,2 <sup>1</sup>	7,0 $\pm$ 0,3 <sup>1</sup>
3	Пептид Lys-Glu-Trp, 0,2 мг/кг	4,1 $\pm$ 0,4 <sup>1</sup>	6,1 $\pm$ 0,3 <sup>1,2</sup>
4	Пептид Lys-Glu-Trp, 2 мг/кг	4,3 $\pm$ 0,3 <sup>1</sup>	6,2 $\pm$ 0,3 <sup>1</sup>
5	Аторвастатин, 5,6 мг/кг	3,8 $\pm$ 0,3 <sup>1,2</sup>	5,5 $\pm$ 0,3 <sup>2</sup>

Примечание:  $M \pm m$  – среднее значение и стандартное отклонение; 1 – различия, статистически значимые по сравнению с интактной группой,  $t$ -тест для независимых переменных при  $p < 0,05$ ; 2 – различия, статистически значимые по сравнению с контрольной группой,  $t$ -тест для независимых переменных при  $p < 0,05$ .

бина увеличилась в 2 раза, глюкозы – в 1,5 раза относительно интактных животных.

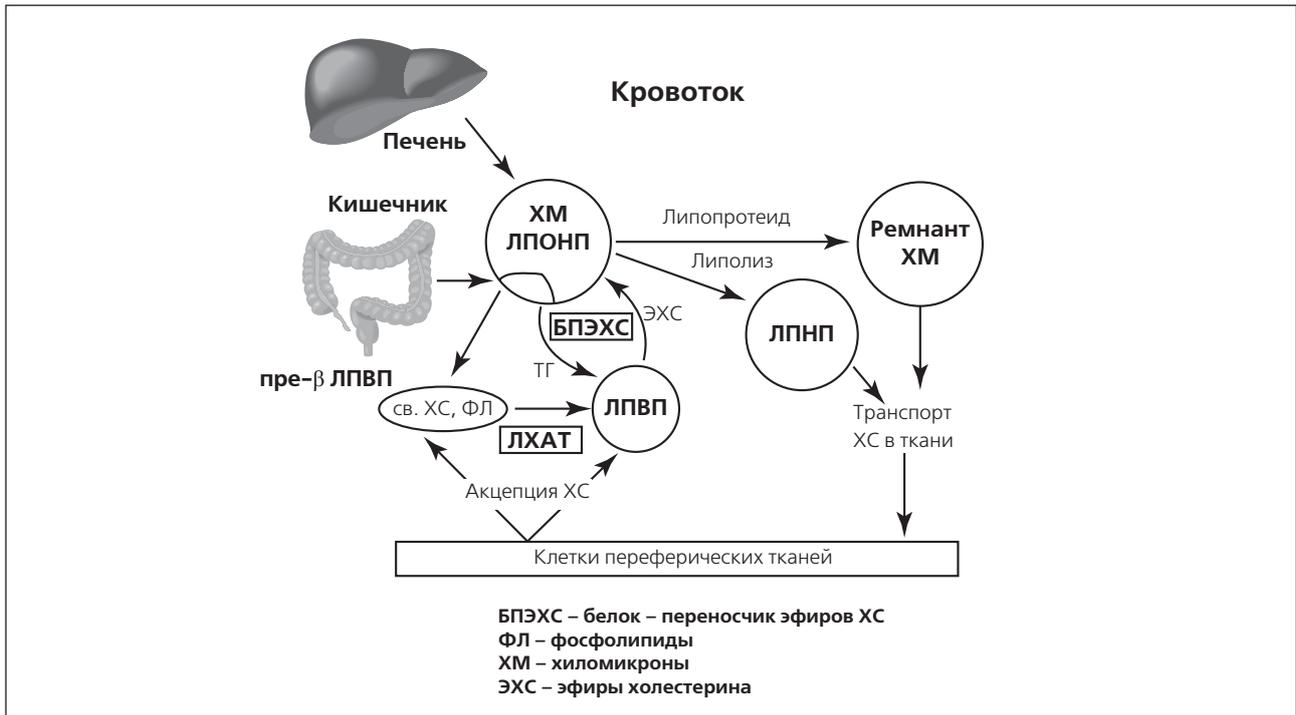
Интересно отметить, что применение исследуемых препаратов приводило к снижению как билирубина, так и глюкозы. Статистически значимое снижение глюкозы наблюдалось при применении пептида Lys-Glu-Trp в дозе 0,2 мг/кг и составляло 13% от контроля, что было сопоставимо с эффективностью препарата сравнения аторвастатина. Наблюдаемая эффективность исследуемых препаратов может свидетельствовать об их протективном действии.

### Оценка влияния пептида Lys-Glu-Trp на активность ЛХАТ

В крови исследуемых животных по окончании исследования также измеряли концентрацию ЛХАТ.

ЛХАТ – фермент, превращающий свободный холестерин ЛПВП в эфиры ХС, являющиеся наиболее гидрофобной формой холестерина, тип ацилтрансферазы. В соответствии с рис. 2 ХС, превращенный в эфиры ХС, благодаря высокой гидрофобности перемещается с поверхности липопротеина в ядро, освобождая место на поверхности частицы для

**Рис. 2.** Схема метаболических связей между липопротеинами низкой плотности, осуществляющих транспорт холестерина в ткани из кишечника (начиная с хиломикронов) и печени (начиная с липопротеинов очень низкой плотности) и обратный транспорт холестерина из клеток периферических тканей [17]



захвата нового свободного ХС. Таким образом, эта реакция является исключительно важной для процесса очищения периферических тканей от ХС.

В ЛХАТ-реакции остатки жирных кислот переносятся к гидроксильной группе молекулы ХС. В результате образуются лизофосфатидилхолин и эфир ХС. Как предположил J. Glomset (1968), ЛХАТ-реакция играет важную роль в ЛПВП-зависимом транспорте ХС из периферических тканей в печень [18]. Генетические дефекты белков – активаторов ЛХАТ, прежде всего апоА1, приводят к дефициту ЛПВП и таким клиническим проявлениям, как помутнение роговицы, ксантомы, преждевременное развитие атеросклероза артерий [19]. Описан ряд мутаций гена фермента ЛХАТ, сопряженных с низким уровнем ХС ЛПВП и наличием ишемической болезни сердца (ИБС) [20].

Таким образом, кроме клеточных рецепторов к апобелкам липопротеидов в организме человека активно функционирует система белков, регулирующих метаболизм и транспорт ХС (АХАТ, ЛХАТ и др.). Имеются веские основания полагать, что именно эти белки и являются теми мишенями, через активирование или ингибирование которых можно влиять на атерогенные свойства липопротеидов.

Так, в ряде экспериментальных работ при моделировании гиперлипидемии было отмечено увеличение активности и концентрации ЛХАТ у исследуемых животных [21, 22]. В этих исследованиях отмечали увеличение активности и концентрации ЛХАТ наряду с гиполлипидемическим эффектом исследуемых препаратов из группы статинов. В литературе также есть данные о способности лекарственного препарата из группы гепатопротекторов

**Таблица 3.** Влияние исследуемых препаратов на ЛХАТ, n=10

Группа	Концентрация ЛХАТ в плазме, нг/мл
Интактная	4575±321
Контрольная	1683±250 <sup>1</sup>
Пептид Lys-Glu-Trp, 0,2 мг/кг	3914±432 <sup>2</sup>
Пептид Lys-Glu-Trp, 2 мг/кг	4190±383 <sup>2</sup>
Аторвастатин, 5,6 мг/кг	5034±401 <sup>2</sup>

Примечание: 1 – различия, статистически значимые по сравнению с интактной группой, t-тест для независимых переменных при  $p < 0,05$ ; 2 – различия, статистически значимые по сравнению с контрольной группой, t-тест для независимых переменных при  $p < 0,05$ .

фосфолипидной структуры повышать активность ЛХАТ [23].

В нашем исследовании были получены данные, свидетельствующие о развитии дезорганизации липидного обмена у экспериментальных животных: на фоне острой гиперлипидемии у животных контрольной группы происходило снижение концентрации ЛХАТ в 3 раза (табл. 3). Применение исследуемых препаратов оказывало выраженное влияние на концентрацию фермента. Так, пептид Lys-Glu-Trp в дозах 0,2 и 2 мг/кг предотвращал снижение концентрации ЛХАТ на 49% и 55% относительно контрольной группы соответственно. При применении препарата сравнения аторвастатина в дозе 5,6 мг/кг снижения концентрации ЛХАТ относительно интактной группы не наблюдалось.

Эффективность аторвастатина в отношении ЛХАТ при экспериментальной гиперлипидемии подтверждается литературными данными [21, 22].

Таким образом, исходя из анализа концентрации ЛХАТ при экспериментальной острой гиперлипидемии на фоне применения исследуемого препарата, можно сделать вывод о том, что пептид Lys-Glu-Trp обладает выраженным гиполипидемическим эффектом, механизм которого может быть связан с влиянием на систему белков, регулирующих метаболизм и транспорт ХС. Как и в случае влияния на параметры липидного спектра, в исследовании влияния на активность ЛХАТ была отмечена эффективность трипептида в малых дозах (0,2 мг/кг). Статистически значимых отличий концентрации фермента в группах, получавших пептид Lys-Glu-Trp в разных дозах, отмечено не было.

## Заключение

В результате исследования на модели острой гиперлипидемии, вызванной внутрибрюшинным введением Твин-80, была установлена выраженная эффективность исследуемого пептида Lys-Glu-Trp в дозах 0,2 и 2 мг/кг. Эффективность трипептида реализовалась за счет снижения уровня ЛПНП, уменьшения выраженности сдвигов углеводного обмена и снижения концентрации билирубина

относительно контрольной группы. Эффективность пептида Lys-Glu-Trp была сопоставима с таковой препарата сравнения аторвастатина.

Таким образом, в результате исследования установлено выраженное гиполипидемическое действие пептида Lys-Glu-Trp, реализующееся преимущественно за счет снижения уровня атерогенных ЛПНП. Установленная эффективность исследуемого трипептида в малых дозах и отсутствие отличий его эффективности в дозах 0,2 и 2 мг/кг могут быть основанием для дальнейших исследований его эффективности и безопасности в качестве средства для лечения и профилактики атеросклероза.

Механизм действия исследуемого пептида Lys-Glu-Trp может быть связан с влиянием на систему белков, регулирующих метаболизм и транспорт ХС, в частности на активность ЛХАТ. В результате данного исследования установлена способность трипептида уменьшать выраженность падения концентрации ЛХАТ на фоне экспериментальной гиперлипидемии на 49–55%.

## Благодарности

Выражаем благодарность сотрудникам ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» Крышень К.Л., Акуловой Е.Г., Соколовой А.П. за активное участие в сборе и анализе данных и подготовке рукописи.

Выражаем благодарность за оказание финансовой поддержки руководству Медико-биологического научно-производственного комплекса «Цитомед», Санкт-Петербург, Россия.

## Конфликт интересов

Все авторские права на рукопись данной статьи принадлежат Медико-биологическому научно-производственному комплексу «Цитомед».

## Список литературы

1. Frederickson D.S., Lee R.S. A system for phenotyping hyperlipidemia. *Circulation*. 1965;31:321-7.
2. Thompson G.R. Management of dyslipidaemia. *Heart*. 2004;90:949-55.
3. Korolenko T.A., Tuzikov P.V., Vasilieva E.D. Changes in fractional composition of serum lipoprotein mice and rats at lipemia caused by Triton WR 1339. *Bull. Exper. biology and medicine*. 2010;149(5):499-502. Russian (Короленко Т.А., Тузииков Ф.В., Васильева Е.Д. Изменение фракционного состава липопротеинов сыворотки крови мышей и крыс при липемии, вызванной тритоном WR 1339. *Бюл. exper. биологии и медицины*. 2010;149(5):499-502).

4. Tuzikov F.V., Tuzikova N.A., Galimov R.V. General model to describe the structure and dynamic balance between different human serum lipoproteins and its practical application. *Med. Sci. Monit.* 2002;8(6):79-88.
5. Dumortier G., Grossiord J.L., Agnely F. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm. Res.* 2006;23(12):2709-28.
6. Loginov V.M., Tuzikov P.V., Dyachkova O.N., Chernov M.S., Filyushina M.I., Korolenko T.A. Effect of Atorvastatin on serum lipids in mice with experimental hyperlipidemia. *Bulletin SB RAMS.* 2011;31(2):133-7. Russian (Логинова В.М., Тузииков Ф.В., Тузиикова Н.А., Чержанова М.С., Филюшина М.Е., Короленко Т.А. Влияние аторвастатина на липиды сыворотки крови мышей при экспериментальной липемии. *Бюллетень СО РАМН.* 2011;31(2):133-7).
7. Malinin V.V. Drug for correcting the metabolic syndrome. The patent of the Russian Federation N2458935. 2012. Russian (Малинин В.В. Средство для коррекции метаболического синдрома. Патент РФ N2458935. 2012).
8. Abrashova T.V., Gushchbin Y.A. et al. Handbook. The physiological, biochemical and biometrics standards of experimental animals. St. Petersburg: Publishing House "LEMA"; 2013:17-33. Russian (Абрашова Т.В., Гушчин Я.А. и соавт. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб: Изд-во «ЛЕМА»; 2013:17-33).
9. Johnson-Delaney C.A., Harrison L.R. Exotic Companion Medicine Handbook for Veterinarians. Lake Worth, Florida: Zoological Education Network. 2008:617.
10. Baseline Hematology and Clinical Chemistry Values for Charles River Wistar Rats as a Function of Sex and Age. Website. <http://www.criver.com/products-services/basic-research/find-a-model/wistar-rat>. Accessed February 17, 2015.
11. Joo I.W., Ryu J.H., Oh H.J. The Influence of Sam-Chil-Geum (Panax Notoginseng) on the Serum Lipid Levels and Inflammations of Rats with Hyperlipidemia Induced by Poloxamer-407. *Yonsei Med J.* 2010;51(4):504-10.
12. Ambrosova T.N. Therapeutic correction of atherogenic dyslipidemia and metabolic syndrome. The international medical journal. 2013;19(3):50-5. Russian (Амбросова Т.Н. Терапевтическая коррекция атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме. *Международный медицинский журнал.* 2013;19(3):50-5).
13. Klimov A.N. Lipids, lipoproteins and atherosclerosis. St. Petersburg: Peter Press; 1995:304. Russian (Климов А.Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб: ПитерПресс; 1995:304).
14. Linsel-Nitschke P. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature. Rev. Drug Discov.* 2005;4:193-205.
15. Russian recommendations developed by a panel of experts GFCF. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2007;6(6):1-80. Russian (Российские рекомендации, разработанные группой экспертов ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007;6(6):1-80).
16. Sidney C.S. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease. *Circulation.* 2006;113:2363-72.
17. Perova N.V., Ozerova I.N., Metelskaya V.A. Metabolic system excretion of cholesterol from tissues. The ability to activate its key elements. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2006;2(2):49-56. Russian (Перова Н.В., Озерова И.Н., Метельская В.А. Метаболическая система выведения ХС из тканей. Возможность активации ее ключевых звеньев. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2006;2(2):49-56).
18. Glomset J.A. The plasma lecithins: cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res.* 1968;9(2):155-67.
19. Ikewaki K., Matsunaga A. A novel two nucleotide deletion in the apolipoprotein A-I gene, apoA-I Shinbashi, associated with high density lipoprotein deficiency, corneal opacities, planar xanthomas, and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2004;172(1):39-45.
20. Stain O., Stain Y. Lipid transfer proteins (LPO) and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2005;178:217-30.
21. Liang K., Kim C.H., Vaziri N.D. HMG-CoA reductase inhibition reverses LCAT and LDL receptor deficiencies and improves HDL in rats with chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288:539-44.
22. Sanmi A.A., Olabode F.J., Adelusi T.I. Antihyperlipidemic and antiatherogenic activity of simvastatin may involve modulation of the expression of lecithin: cholesterol acyl transferase. *Acta Biochimica Polonica.* 2013;60(4):579-83.
23. Grishchenko E.D. Place phospholipid preparations in modern therapeutic practice. *Medical council.* 2013;3:51-7. Russian (Грищенко Е.Е. Место фосфолипидных препаратов в современной терапевтической практике. *Медицинский совет.* 2013;3:51-7).