УДК 615.2:577.17:577.112.6

ПЕПТИДЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА, И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

© 2013 М. И. Брылёв [1], С. В. Козин [2], В. Л. Королёв [3], Д. С. Лоторев [4], Л. А. Павлова [5], А. А. Алексеев [6]

[1] лаборант-исследователь лаборатории биологически активных соединений НИИ фармации
[2] канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений НИИ фармации
[3] докт. хим. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений НИИ фармации
[4] канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений НИИ фармации
[5] канд. фарм. наук, заведующая лабораторией биологически активных соединений НИИ фармации
[6] аспирант лаборатории биологически активных соединений НИИ фармации

e-mail: baslab@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Проведен литературный анализ относительно влияния соматотропного гормона и рилизинг-пептидов данного гормона на деятельность сердечно-сосудистой системы. Показано, что одной из основных причин возникновения острых сердечно-сосудистых заболеваний является нарушение липидного обмена вследствие дефицита соматотропина. Рассмотрены пептидные соединения, регулирующие секрецию соматотропного гормона, их способы приема и влияние на функции работы сердца.

Ключевые слова: соматотропный гормон, релизинг-пептиды соматотропина, сердечно-сосудистая система, сердечно-сосудистые заболевания

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смерти и утраты трудоспособности. Одной из причин возникновения острых сердечно-сосудистых патологий является атеросклероз, который развивается вследствие дисбаланса липидов в организме. В свою очередь, к нарушению липидного обмена приводит в том числе недостаточная секреция гипофизом соматотропного гормона.

Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста

Соматотропин (соматотропный гормон, соматропин) представляет собой белок, состоящий из 191 аминокислоты, и относится к семейству полипептидных гормонов. Соматотропин выделяется в организме гипофизом во время глубокого сна, на ранних его стадиях, или в результате реакции на стресс. Считается, что основные эффекты соматотропина связаны с его влиянием на обмен веществ, приводящим к усилению липолиза и уменьшению массы жировой ткани, улучшению усвоения аминокислот и усилению синтеза белка, увеличению глюконеогенеза и повышению уровня глюкозы в крови, усилению поглощения кальция костной тканью и др. Наряду с этим соматотропин отвечает за выработку Т-лимфоцитов, благодаря которым организм способен эффективно противостоять инфекциям и вирусам, в том числе вирусу иммунодефицита человека [Воробьев 2005].

Существенная часть эффектов гормона опосредуется специальными гуморальными факторами печени, почек и костной ткани, получившими название соматомедины (инсулиноподобные факторы роста ИФР-1 и ИФР-2). ИФР обладают выраженными иммуностимулирующими свойствами, способствуют нормализации метаболизма и играют существенную роль в контроле клеточного цикла и апоптоза. Соматомедины переключают организм на использование жировых запасов в качестве источника энергии [Ruff 2003; Yi 2002].

Важную роль соматотропный гормон играет в деятельности сердечно-сосудистой системы. Доказано, что соматотропин обеспечивает бесперебойную работу сердца и позволяет избегать таких изменений сердечно-сосудистой системы, как снижение числа миоцитов, накопление коллагена, снижение артериального давления и эндотелиальной дисфункции, ведущих к изменениям в кровотоке [Muccioli 2007].

Соматотропный гормон выделяется на протяжении почти всей жизни. Однако с возрастом уровень его секреции постепенно понижается и приблизительно к сорока годам подавляющее большинство людей испытывают его дефицит, а в пожилом возрасте соматотропин практически перестает вырабатываться [Nilsson 2007]. В настоящее время в мире проводятся исследования по влиянию соматотропина на процесс старения и возможности применения заместительной терапии у людей с дефицитом этого гормона. Наиболее актуальные исследования связаны с перспективой регуляции соматотропином скелетно-мышечной, иммунной, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем [Aftab 2001]. Показана возможность терапевтического использования соматотропного гормона у ослабленных пожилых людей при остеопорозе и в период послеоперационного восстановления [Vara-Thorbeck 1993].

Пептидные аналоги соматолиберина

Главными регуляторами секреции соматотропного гормона являются пептидные гормоны гипоталамуса – соматостатин и соматолиберин (соматокринин, соматрелин). Они выделяются нейросекреторными клетками гипоталамуса в портальные вены гипофиза и действуют непосредственно на соматотропы. Однако на баланс этих гормонов и на увеличение секреции соматотропина влияет множество физиологических факторов, среди которых можно указать физические упражнения, сон, потребление большого количества белковой пищи [Colao 2004].

Для повышения уровня соматотропина и ИФР-1 в плазме крови наиболее действенным способом является применение пептидных аналогов соматолиберина [Guillemin 1973].

Аналогом соматолиберина по биологическому действию является синтетический пептид серморелин, состоящий из 29-аминокислотных остатков (Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-NH_2). Серморелин представляет собой кратчайший N-концевой фрагмент соматолиберина. После внутривенного введения этого препарата в дозе 1,0 мкг/кг концентрация соматотропина в сыворотке крови возрастает до максимальной величины через 10–60 мин и уменьшается до первоначального уровня в течение 2–3 ч.

Серморелин применяется при потере веса, спровоцированной вирусом иммунодефицита человека. Также его назначают детям с недостаточным уровнем соматотропного гормона или нарушением роста [Prakash 1999; Fernandez-Gonzalez 1987].

Модифицированным аналогом серморелина является препарат CJC-1293 (Tyr-D-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Gln-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Ala-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Leu-Ser-Arg-NH_2). Замены в положениях 2, 8, 15 и 27 на D-Ala, Gln, Ala и Leu соответственно, повышают биологическую активность пептида и делают его более стабильным. Продолжительность действия этой структурной модификации увеличивается до 30 мин, что вполне достаточно для достижения положительного эффекта и стимуляции пиковой секреции соматотропного гормона [Исследования пептидов и их химические свойства].

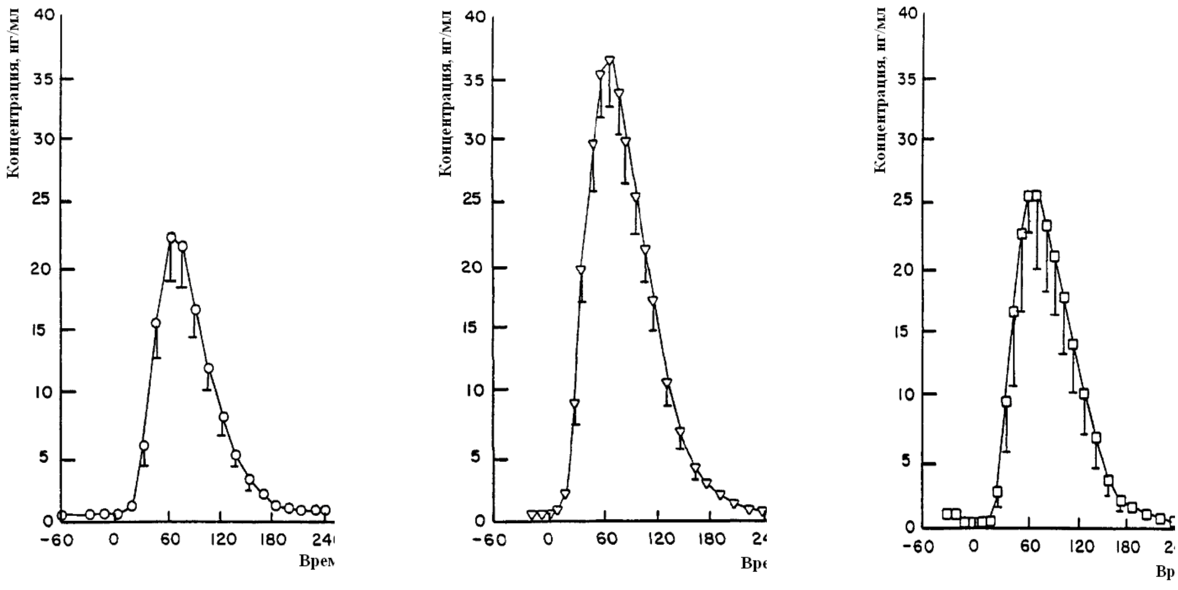
CJC-1295 (Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH_2) является 30-аминокислотным аналогом соматолиберина. Препарат является изобретением канадской биотехнологической компании ConjuChem. Преимущество CJC-1295 над другими препаратами данного класса заключается в увеличенной продолжительности действия за счет избирательного и ковалентного связывания с сывороточным альбумином.

Эндокринологические исследования показали, что после однократной инъекции CJC-1295 происходит увеличение содержания соматотропного гормона в плазме крови в 2–10 раз с продолжительностью в 6 дней. Концентрация ИФР-1 увеличивается в 1,5–3 раза с продолжительностью в 9–11 дней [Исследования пептидов, усиливающих секрецию…]. В связи с длительным периодом полувыведения и стабильностью CJC-1295 становится все более популярным.

Growth hormone releasing peptide

Наиболее изученным среди препаратов, усиливающих секрецию соматотропина, является класс пептидных соединений GHRP (Growth hormone releasing peptide). Одним из первых синтетических представителей класса GHRP является аналог Met-энкефалина GHRP-6 (His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH_2). Он не проявляет опиоидной активности, но является мощным стимулятором секреции соматотропного гормона. Испытания показали, что оптимальная суточная доза GHRP-6 составляет 2–3 мкг на 1 кг массы тела. При снижении дозы наблюдается более слабый подъем уровня соматотропина, однако, превышение указанной дозы не приводит к увеличению секреции данного гормона [Cheng 1997]. Увеличить выработку соматотропина (на 30–40%) можно одновременным приемом с GHRP-6 инсулина. Эффективность GHRP-6 также значительно (на 10–20%) повышается при его приеме в комбинации с глутамином или аргинином [Korbonits 2007].

Эффективными препаратами, увеличивающими секрецию соматотропина, по результатам исследований, являются Ala-His-D-2-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH_2 (GHRP-1) и D-Ala-D-2-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH_2 (GHRP-2). В эксперименте здоровым мужчинам, имеющим средний возраст 25 лет, перорально вводили пептид GHRP-1 и пептид GHRP-2. 40 человек получили 300 мкг/кг GHRP-1 в 20 мл воды, а затем лишь 100 мл воды; 39 человек получили 600 мкг/кг GHRP-1 в 20 мл воды, а затем 100 мл воды; и 11 человек 100 мкг/кг GHRP-2 в 20 мл воды, а затем 100 мл воды. У этих людей брали пробы крови через определенные промежутки времени (как показано на рис.) и подвергали радиоиммуноанализу для определения уровня соматотропина [Пат. 2126014 РФ]. Из результатов исследования, представленных на диаграмме (рис.), отчетливо видно увеличение секреции соматотропного гормона во всех трех случаях приблизительно через 70 минут после приема препаратов. Причем пероральное введение 100 мкг/кг GHRP-2 давало более высокий уровень соматропина, чем пероральное введение GHRP-1 в дозе 300 мкг/кг.



А Б В

Изменение концентрации соматотропина в сыворотке крови после перорального введения здоровым молодым людям препаратов: А – GHRP-1 в дозе 300 мкг/кг; Б – GHRP-1 в дозе 600 мкг/кг; В – GHRP-2 в дозе 100 мкг/кг

Помимо способности увеличивать секрецию соматотропина, в некоторых работах было показано, что прием GHRP-2 купировал развитие сердечной дисфункции, вызванной транзиторной ишемией, в экспериментах на сердце кролика. Этот эффект авторы связывают с GHRP-2-индуцированным обратным захватом Ca^{2+}, внутриклеточное накопление которого могло вызвать инфаркт миокард [Weekers 2000].

Одним из наиболее эффективных пептидов, высвобождающих соматотропин, считается пептидный препарат гексарелин (His-D-2-Me-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH2). GHRP-2, GHRP-6 и гексарелин являются взаимозаменяемыми препаратами, обладающими одинаковым механизмом действия [Bodart 1999].

Обнаружено, что применение гексарелина сопутствует достаточно сильному увеличению в крови уровня гормона кортизола. Также известно, что гексарелин проявляет синергетический эффект с GHRP-6, в результате чего вырабатывается гораздо больше соматотропина, чем при применении любого из этих пептидов в одиночку. Показано, что при длительном совместном их применении значительно увеличивается уровень ИФР-1.

Было предположено, что гексарелин оказывает непосредственный положительный эффект на сердце, не влияя при этом на секрецию соматропина [Bodart 1999; Berti 1998; Bisi 1999].

Экспериментальные и клинические исследования показали улучшение в сердечной функции после приема гексарелина у крыс с гипофизэктомией и у пациентов с дефицитом соматотропного гормона [Bisi 1999; Locatelli 1999]. Было показано, что после приема гексарелина увеличилась фракция выброса левого желудочка у больных с ишемической кардиомиопатией. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией такого эффекта не наблюдалось [Imazio 2002]. Кроме того, гексарелин-терапия, по заявлению некоторых исследователей, увеличивала перфузионное давление крови в коронарной артерии [Bisi 1999]. Причем в данных исследованиях гексарелин оказался более эффективным, чем его аналоги.

По степени влияния на функции сердца и периферического сопротивления сосудов у крыс после экспериментального инфаркта миокарда гексарелин схож с соматотропным гормоном.

Гексарелин может вводиться в организм различными путями: подкожно, перорально, сублингвально, трансбуккально. Способность препарата всасываться через стенки сосудов ротовой полости и желудка обусловлена малыми размерами молекул гексарелина. В исследованиях при подкожном введении препарата концентрация соматотропного гормона значительно увеличивалась в течение тридцати минут после введения. В течение последующих четырех часов после инъекции концентрация соматотропина постепенно снижалась до исходной [Westberg 2001].

Грелин и его аналоги

Мощным стимулятором секреции соматропина из передней доли гипофиза является пептидный гормон грелин (Gly-Ser-Ser(Octanoyl)-Phe-Leu-Ser-Pro-Glu-His-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Leu-Gln-Pro-Arg), производимый ε-клетками в поджелудочной железе и P/D1-клетками, выстилающими дно человеческого желудка [Inui 2004].

Грелин был открыт как первый циркулирующий гормон голода. Считается, что он дополняет гормон лептин, производимый в жировой ткани, который формирует чувство насыщения. При некоторых бариатрических процедурах уровень грелина у больных уменьшается, вызывая чувство насыщения прежде, чем это происходило бы в нормальных условиях [Tassone 2003].

Механизм увеличения грелином секреции соматотропного гормона пока точно не известен, но предположено, что грелин стимулирует нейроэндокринные нейроны дугообразного ядра гипотоламуса, в основном в вентролатеральной части ядра, которые запускают процесс образования соматолиберина. Попадая в гипоталамо-гипофизарную систему, соматолиберин транспортируется в переднюю долю гипофиза, где и происходит образование соматотропина [Date 2002]. Также было выдвинуто предположение об участии NO в регуляции секреции соматотропного гормона [Pinilla 2003].

При клинических исследованиях влияния грелина на деятельность сердечно-сосудистой системы были получены положительные результаты. Так, в исследовании на здоровых молодых добровольцах внутривенная инъекция (10 мкг/кг) грелина вызывала снижение среднего артериального давления и повышение сердечного и ударного индекса. Подкожное введение 1, 5 и 10 мкг/кг грелина у здоровых добровольцев не изменяло частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Также было выявлено, что в зависимости от дозы значительно увеличивалась фракция выброса левого желудочка, с продолжительным эффектом, длящимся около 60 минут [Enomoto 2003].

Микроинъекции грелина в ядро одиночного пути значительно уменьшали среднее артериальное давление и частоту сердечных сокращений у крыс. Можно предположить, что грелин, действуя на ядро одиночного пути, подавляет симпатическую активность [Lin 2004]. Также было отмечено, что грелин эффективно улучшает работу сердца при хронической сердечной недостаточности [Nagaya 2003].

Тем не менее грелин показал отрицательный ионотропный эффект в испытаниях in vitro на папиллярных мышцах морских свинок. Следовательно, положительный инотропный эффект грелина может быть объяснен сосудорасширяющим действием [Bedendi 2003].

В эксперименте на крысах, страдающих дефицитом соматотропного гормона (чтобы избежать сосудорасширяющего эффекта соматотропина), прием грелина предотвратил сужение сосудов, вызванных введением ацетилхолина [Shimizu 2003].

Аналогом грелина, полностью имитирующим его действие, является пентапептид класса GHRP ипаморелин (Aib-His-D-2-Nal-D-Phe-Lys-NH_2). Уникальные свойства данного пептида включает бульшую способность стимулировать выработку соматотропного гормона, чем другие GHRP [Bowers 1982]. Отличием ипаморелина от других представителей класса GHRP является отсутствие в его аминокислотной последовательности «центрального дипептида» Ala-Trp.

Ипаморелин обладает рядом преимуществ перед представителями класса GHRP (GHRP-2 и GHRP-6), так как не вызывает побочных эффектов в виде сильного чувства голода и повышения уровней пролактина и кортизола. Отсутствие влияния на их секрецию было зафиксировано даже в дозах более чем 200 раз выше, чем ED_{50} для выработки соматототропина [Там же].

При сочетанном использовании ипаморелина с такими стимуляторами соматотропного гормона, как серморелин и CJC-1295, происходит многократное усиление эффекта друг друга, что дает еще больший выброс соматотропина [Kirsten 1998].

В работе Vincent Guerlavais [2003] было описано пептидное соединение JMV-1843 (H-Aib-(D)-Trp-(D)-gTrp-formyl), которое при пероральном введении собакам в дозе 1 мг/кг показало максимальную для изученных пептидов способность повышать уровень соматотропного гормона в плазме крови, увеличивая его на порядок. В настоящее время соединение проходит клинические испытания.

Заключение

Как было показано, соматотропный гормон и его рилизинг-пептиды имеют важное значение для поддержания нормального состояния сердечно-сосудистой системы. Описанные выше соединения используются в терапевтических целях в том случае, когда необходимо повышение уровней секреции соматотропина, например при лечении таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт. В связи с этим представляется перспективным поиск новых пептидных соединений, увеличивающих секреции соматотропного гормона.

Библиографический список

Aftab A., Marion T., Joegi T. et al. Body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency, effects of low-dose growth hormone replacement // Clin. Endocrinol. 2001. №6. P. 709–717.

Bedendi I., Alloatti G., Marcantoni A. et al. Cardiac effects of ghrelin and its endogenous derivatives des-octanoyl ghrelin and des-Gln(14)-ghrelin // Eur. J. Pharmacol. 2003. №476. P. 87–95.

Berti F., Muller E.E., De Gennaro Colonna V. et al. Hexarelin exhibits protective activity against cardiac ischaemia in hearts from growth hormone-deficient rats // Growth Horm. IGF Res. 1998. №8. P. 149–152.

Bisi G., Podio V., Valetto M.R. et al. Cardiac effects of hexarelin in hypopituitary adults // Eur. J. Pharmacol. 1999. №381. P. 31–38.

Bodart V., Bouchard J.F., McNicoll N. et al. Identification and characterization of a new growth hormone-releasing peptide receptor in the heart // Circ. Res. 1999. №85. P. 796–802.

Bowers C.Y., Momany F., Reynolds G.A. In vitro and in vivo activity of a small synthetic peptide with potent GH releasing activity // 64th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, 1982. P. 205.

Cheng J., Wu T.J., Butler B. et al. Growth hormone releasing peptides: A comparison of the growth hormone releasing activities of GHRP-2 and GHRP-6 in rat primary pituitary cells // Life Sci. 1997. №16. P. 1385–1392.

Colao A., Vitale G., Pivonello R. et al. The heart: an end-organ of GH action // Eur. J. of Endocrinol. 2004. №151. P. 93–101.

Date Y., Murakami N., Toshinai K. et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats // Gastroenterology. 2002. №123. P. 1120–1128.

Enomoto M., Nagaya N., Uematsu M. et al. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans // Clin. Sci. (Lond.). 2003. №105. P. 431–435.

Fernandez-Gonzalez M.A., Barrios V., Sancho J.I. et al. Tissue and plasma distribution of exogenous growth hormone-releasing factor analogue (GRF1-29NH_2) after intravenous, subcutaneous and intraperitoneal injection in the rat // General Pharmacology: The Vascular System. 1987. №5. P. 551–554.

Guerlavais V., Boeglin D., Mousseaux D. et al. New active series of growth hormone secretagogues // J. Med. Chem. 2003. №46. P. 1191–1203.

Guillemin R., Gerich J.E. Somatostatin: physiological and clinical significance // Annu. Rev. Med. 1973. №27. P. 379–88.

Imazio M., Bobbio M., Broglio F. et al. GH-independent cardiotropic activities of hexarelin in patients with severe left ventricular dysfunction due to dilated and ischemic cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail. 2002. №4. P. 185–191.

Inui A., Asakawa A., Bowers C.Y. et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ // FASEB J. 2004. №3. P. 439–456.

Kirsten R. Ipamorelin, the first selective GH secretagogue // Eur. J. of Endocrinol. 1998. №139. P. 552–561.

Korbonits M., Goldstone A.P., Gueorguiev M. et al. Ghrelin - a hormone with multiple functions // Front Neuroendocrinol. 2007. №1. P. 27–68.

Lin Y., Matsumura K., Fukuhara M. et al. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats // Hypertension. 2004. № 43. P. 977–982.

Locatelli V., Rossoni G., Schweiger F. et al. Growth hormone-independent cardioprotective effects of hexarelin in the rat // Endocrinol. 1999. №140. P. 4024–4031.

Muccioli G., Broglio F., Valetto M.R. et al. Growth hormone-releasing peptides and the cardiovascular system // Ann. Endocrinol. 2000. №6. P. 127–131.

Nagaya N., Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure // Regul. Pept. 2003. №114. P. 71–77.

Nilsson A. G., Svensson J., Johannsson G. Management of growth hormone deficiency in adults // Growth Horm. IGF Res. 2007. V. 17. P. 441–462.

Pinilla L., Barreiro M.L., Tena-Sempere M. et al. Role of ghrelin in the control of growth hormone secretion in prepubertal rats: interactions with excitatory amino acids // Neuroendocrinol. 2003. №77. P. 83–90.

Prakash A., Goa K.L. Sermorelin: a review of its use in the diagnosis and treatment of children with idiopathic growth hormone deficiency // BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy. 1999. №2. P. 139–157.

Ruff M.R., Polianova M., Yang Q.E. et al. Update on D-ala-peptide T-amide (DAPTA): a viral entry inhibitor that blocks CCR5 chemokine receptors // Curr. HIV Res. 2003. №1. P. 51–67.

Shimizu Y., Nagaya N., Teranishi Y. et al. Ghrelin improves endothelial dysfunction through growth hormone-independent mechanisms in rats // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003. №310. P. 830–835.

Tassone F., Broglio F., Destefanis S. et al. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity // JCEM. 2003. №88. P. 5478–5483.

Weekers F., Van Herck E., Isgaard J. et al. Pretreatment with growth hormone-releasing peptide-2 directly protects against the diastolic dysfunction of myocardial stunningin an isolated, blood-perfused rabbit heart model // Endocrinol. 2000. №11. P. 3993–3999.

Westberg C., Benkestock K., Fatouros A. et al. Hexarelin – evaluation of factors influencing oral bioavailability and ways to improve absorption // J. Pharm. Pharmacol. 2001. №9. P. 1257–1264.

Vara-Thorbeck R., Guerrero J.A., Rosel J. et al. Exogenous growth hormone: effects on the catabolic response to surgically produced acute stress and on postoperative immune function // World Journal of Surgery. 1993. №17. P. 530–538.

Yi S., Bernat B., Pal G. et al. Functional promiscuity of squirrel monkey growth hormone receptor toward both primate and nonprimate growth hormones // Mol. Biol. Evol. 2002. №7. P. 1083–1092.

Воробьев И.И. и др. Гормон роста человека: структура, функции и биологический потенциал // Российский химический журнал. 2005. №1. С. 46–54.

Исследования пептидов и их химические свойства: Peptides for research [Интернет-портал]. URL: http://peptidesforresearch.com/peptides/cjc-1293-grf-1-29/ (дата обращения: 21.05.2012).

Исследования пептидов, усиливающих секрецию соматотропного гормона [Интернет-портал]. URL: http://cjc1295.com/ (дата обращения: 23.05.2012).

Пат. 2126014 РФ, МПК^{6} С 07 К 7/06, А 61 38/03.