

ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СТАРЕНИИ

Т. И. Бондаренко¹, Е. А. Майборода¹, И. И. Михалева², И. А. Прудченко²

Экзогенный дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП) при подкожном введении крысам в возрасте от 2 до 24 месяцев постнатального развития в дозе 100 мкг/кг курсами по 5 последовательных дней (ежемесячно) способствует нормализации возрастных изменений обмена углеводов — снижает уровень гликозилированного гемоглобина в эритроцитах крови исследованных животных. На фоне введения ДСИП в сыворотке крови животных разного возраста отмечено снижение уровня общих липидов, общего холестерина, холестеролового коэффициента атерогенности и повышение холестерина липопротеинов высокой плотности.

Ключевые слова: дельта-сон индуцирующий пептид; старение; онтогенез; глюкоза; гликозилированный гемоглобин; общие липиды; общий холестерин; холестерин липопротеинов высокой плотности; холестероловый коэффициент атерогенности; эритроциты

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы к изучению нарушений углеводного и липидного обменов как этиологического фактора развития таких возраст-ассоциированных заболеваний как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и другие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет привлечено пристальное внимание исследователей. Концепция “метаболического синдрома” указывает на тесную взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обменов при старении организма и возникновении патологий [3].

Разработка и изучение фармакологических средств коррекции возрастных изменений, которые позволят предупредить преждевременное старение, развитие возраст-ассоциированных патологий и улучшить при этом качество жизни, является актуальной задачей современной медицины и фармакологии.

Пептидные препараты, являющиеся синтетическими аналогами эндогенных регуляторных пептидов, проявляющие выраженное антиоксидантное, иммуномодулирующее и нормализующее клеточный метаболизм действие, являются эффективными средствами, предупреждающими преждевременное старение. В этом плане особый интерес представляет синтетический аналог дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП) — нанопептид с молекулярной массой 848,98 Да и следующим аминокислотным составом:

¹ Кафедра биохимии и микробиологии (зав. — проф. В. В. Внуков) Южного федерального университета, 344006, Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42.

² Лаборатория химии пептидов ИОХ им. акад. М. М. Шемякина и акад. Ю. А. Овчинникова РАН, 117871, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10.

WAGGDASGE. Показан широкий спектр его биологических эффектов [5], в том числе ДСИП способен снижать развитие спонтанных новообразований и увеличивать продолжительность жизни животных [12], т.е. ДСИП обладает геропротекторным действием, молекулярные механизмы которого пока не известны и их изучение представляет определенный интерес.

Целью работы явилось исследование влияния ДСИП на некоторые стороны обмена углеводов и липидов у крыс при физиологическом старении организма. Нами проанализированы уровень глюкозы в плазме, гликозилированного гемоглобина в эритроцитах, общих липидов, общего холестерина, холестерина ЛПВП в сыворотке крови и холестероловый коэффициент атерогенности у крыс разного возраста.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах в возрасте 2, 4, 6, 8, 12, 16, 18, 20, 22 и 24 месяцев. Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе, доступ к воде и пище был свободным. Животным ежемесячно (с 2-х месячного возраста) курсами по 5 последовательных дней подкожно вводили ДСИП, растворенный в стерильном физиологическом растворе, из расчета 100 мкг/кг. Ранее было показано [12], что в этой дозе ДСИП обладает геропротекторным эффектом. Для интактных 4, 6, 8, 12, 16, 18, 20, 22 и 24-месячных крыс контролем служили 2-месячные животные. Для животных с введенным ДСИП контролем служили интактные животные соответствующего возраста. При обнаружении у крыс опухолевого роста или воспалительных процессов их исключали из опыта. Дизайн эксперимента представ-

Таблица 1. Дизайн эксперимента

Возраст животных, мес	2	4	4+ ДСИП	6	6+ ДСИП	8	8+ ДСИП	12	12+ ДСИП	16	16+ ДСИП	18	18+ ДСИП	20	20+ ДСИП	22	22+ ДСИП	24	24+ ДСИП
Количество животных в группе	10	10	10	10	10	8	10	7	10	7	9	7	9	6	6	6	6	4	6

Примечание. ДСИП – дельта-сон индуцирующий пептид.

лен в табл. 1. Содержание глюкозы определяли глюкозооксидазным методом, используя коммерческий набор “Глюкоза — ФКД” (Россия), гликозилированного гемоглобина – по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ГНВ 100, “Pliva-Lachema Diagnostika”, Чехия). Содержание общих липидов определяли сульфованилиновым методом (TL 180, “Pliva-Lachema Diagnostika”, Чехия), общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) — по реакции с холестеринэстеразой (ЭКОлаб-Холестерин, ЭКОлаб-Холестерин ЛПВП, “Эко-сервис”, Россия). Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле: $K_A = (ОХ - \alpha\text{-ХС})/\alpha\text{-ХС}$, где ОХ — общий холестерин, $\alpha\text{-ХС}$ — холестерин ЛПВП [2]. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы статистического анализа BIOSTAT 2008. Различия между рядами выборок счи-

тали достоверными при вероятности различий, превышающих 95 % ($p \leq 0,05 - 0,001$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные о возрастной динамике концентрации глюкозы в плазме и гликозилированного гемоглобина в эритроцитах крыс разного возраста представлены в табл. 2. Нами установлено, что уровень глюкозы у 6, 8, 12, 16, 18, 20, 22 и 24-месячных крыс повышается на 14,6; 18,6; 25,4; 17; 26,4; 30,7; 45,5 и 42,5 % соответственно, по сравнению с животными 2-месячного возраста, при этом у 6 и 22-месячных крыс концентрация глюкозы в плазме крови выше на 18,3 и 11,3 % по отношению к предыдущей для них возрастной группе, для остальных возрастных групп животных достоверных изменений относительно предшествующих групп не отмечено. Таким образом, максимальное повышение уровня глюкозы имеет место в плазме крови крыс в позднем онтогенезе (20, 22 и 24 мес).

Таблица 2. Содержание глюкозы в плазме и гликозилированного гемоглобина в эритроцитах крыс разного возраста и при введении ДСИП ($M \pm m$)

Возраст животных, мес	Глюкоза, ммоль/л	Гликозилированный гемоглобин, мкмоль фруктозы/г Нб
2	4,73 ± 0,08	4,15 ± 0,14
4	4,58 ± 0,16	4,09 ± 0,19
4+ ДСИП	4,95 ± 0,17	4,55 ± 0,19
6	5,42 ± 0,14*,**	4,53 ± 0,25
6+ ДСИП	5,14 ± 0,15	4,32 ± 0,10
8	5,61 ± 0,17*	4,82 ± 0,22*
8+ ДСИП	5,30 ± 0,13	4,38 ± 0,11
12	5,93 ± 0,14*	5,09 ± 0,27*
12+ ДСИП	4,70 ± 0,22***	4,78 ± 0,31
16	5,53 ± 0,18*	6,22 ± 0,16*,**
16+ ДСИП	4,62 ± 0,16***	4,33 ± 0,33***
18	5,98 ± 0,18*	6,50 ± 0,38*
18+ ДСИП	4,50 ± 0,15***	5,17 ± 0,37***
20	6,18 ± 0,14*	6,30 ± 0,26*
20+ ДСИП	4,98 ± 0,14***	4,94 ± 0,25***
22	6,88 ± 0,27*,**	6,27 ± 0,50*
22+ ДСИП	5,05 ± 0,17***	5,10 ± 0,27***
24	6,74 ± 0,20*	7,43 ± 0,20*,**
24+ ДСИП	5,21 ± 0,14***	5,15 ± 0,22***

Примечание. Здесь и в табл. 3 различия статистически значимы по сравнению:

* — с 2 месячными животными ($p < 0,05$); ** — с животными предшествующей возрастной группы ($p < 0,05$); *** — с животными соответствующего возраста без введения ДСИП ($p < 0,05$).

Существуют данные о том, что избыток глюкозы действует как патогенетический и способствующий старению фактор [10].

Неэнзиматическое гликозилирование биологически важных молекул становится все более важной областью в изучении диабета и процесса нормального старения [8].

Количество гликозилированного гемоглобина находится в прямой зависимости от уровня глюкозы в крови и может, следовательно, свидетельствовать о состоянии углеводного обмена. Нами зарегистрировано повышение данного показателя у 8-месячных животных на 16,1 %, 12 — на 22,7 %, 16 — на 49,9 %, 18 — на 56,6 %, 20 — на 51,8 %, 22 — на 51,1 %, 24-месячных — на 79 %, по сравнению с 2-месячными крысами, при этом у 16 и 24-месячных возрастных групп уровень гликозилированного гемоглобина возрастает на 22,2 и 18,5 % и по отношению к предшествующей для них возрастной группе. У 4 и 6-месячных животных достоверных изменений уровня гликозилированного гемоглобина по сравнению с 2-месячными крысами не зарегистрировано (табл. 2).

Показанное нами повышение уровня гликозилированного гемоглобина вполне согласуется с описанным выше увеличением концентрации глюкозы в плазме крови крыс разного возраста, так как установлено, что скорость реакции неферментативного гликозилирования гемоглобина определяется концентрацией глюкозы в плазме крови [2].

Введение ДСИП животным разного возраста способствует снижению концентрации глюкозы в плазме крови 12-месячных животных на 20,8 %, 16 — на 16,5 %, 18 — на 24,8 %, 20 — на 19,4 %, 22 — на 26,6 %, 24-месячных — на 22,7 %, по сравнению с интактными крысами тех же возрастов. У 4, 6 и 8-месячных животных введение ДСИП не вызывает достоверных изменений данного показателя в плазме крови (табл. 2). Уровень гликозилированного гемоглобина под влиянием ДСИП также снижался: у 16-месячных крыс — на 30,4 %, 18 — на 20,5 %, 20 — на 21,6 %, 22 — на 18,7 %, 24-месячных — на 30,7 %, по сравнению с интактными животными тех же возрастных групп, при этом до 16-месячного возраста (у 4, 6 и 8-месячных крыс) достоверных изменений данного показателя на фоне введения ДСИП не зарегистрировано (табл. 2).

Возможно, ДСИП принимает участие в регуляции секреции и выброса гормонов поджелудочной железы — инсулина и глюкагона. Показано, что внутривенно введенный ³H-ДСИП способен накапливаться в периферических тканях, причем наибольшая радиоактивность обнаруживается в поджелудочной железе [9]. Есть данные о повышении уровня инсулина в крови на фоне введения ДСИП. При анализе возможного механизма регуляции ДСИП уровня глюкозы плазмы крови и, соответственно, гликозилированного гемоглобина, можно предположить, что действие ДСИП на плазматическую мембрану повышает активность белков-переносчиков глюкозы, тем самым увеличивая чувствительность клеток к действию инсулина, который и вы-

зывает перераспределение транспортных белков из цитоплазмы в мембрану.

Наши данные относительно регуляции ДСИП углеводного обмена при старении согласуются с данными других авторов. Пилотные исследования [11] установили положительный антидиабетический эффект ДСИП-содержащего препарата дельтаран. Показано, что у пожилых людей (средний возраст 66 лет) с сахарным диабетом, принимавших препарат дельтаран в течение 60 дней, уровень гликемии после пищевой нагрузки и доза ежедневно вводимого инсулина снижались.

Наряду с исследованием возрастных изменений углеводного обмена важное значение имеет изучение обмена липидов в онтогенезе.

Нами установлено, что содержание общих липидов в сыворотке крови 8-месячных крыс снижается на 36,5 %, 12 — на 40,1 %, 16 — на 35,6 % по отношению к 2-месячным животным. Концентрация общих липидов в сыворотке крови 4, 6 и 18-месячных животных достоверно не отличается от таковой у 2-месячных крыс. Содержание общих липидов в сыворотке крови 20, 22 и 24-месячных крыс возрастает на 21,3; 14,5 и 16,7 %, соответственно, по сравнению с группой 2-месячных животных, при этом содержание общих липидов в сыворотке крови 18 и 20-месячных крыс на 60,1 и 17,7 % выше по отношению к животным предшествующей возрастной группы (табл. 3). Таким образом, наиболее низкий уровень общих липидов в сыворотке крови характерен для взрослых животных, а у старых и молодых (растущих) животных этот показатель выше, что связано с возрастной гиперхолестеринемией.

Таблица 3. Содержание общих липидов, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови и холестероловый коэффициент атерогенности у крыс разного возраста и при введении ДСИП ($M \pm m$)

Возраст животных, мес	Общие липиды, г/л	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Коэффициент атерогенности
2	5,64 ± 0,08	2,00 ± 0,06	0,81 ± 0,03	1,50 ± 0,13
4	5,87 ± 0,19	3,54 ± 0,01*	1,56 ± 0,02*	1,27 ± 0,06
4 + ДСИП	5,19 ± 0,11	3,50 ± 0,06	1,53 ± 0,03	1,30 ± 0,05
6	5,81 ± 0,16	3,27 ± 0,07*	1,30 ± 0,03*,**	1,59 ± 0,08**
6 + ДСИП	6,30 ± 0,14	2,52 ± 0,04***	1,13 ± 0,03***	1,25 ± 0,07***
8	3,58 ± 0,10*,**	3,34 ± 0,14*	1,34 ± 0,06*	1,66 ± 0,10
8 + ДСИП	3,55 ± 0,12	2,30 ± 0,16***	1,01 ± 0,06***	1,29 ± 0,13***
12	3,38 ± 0,09*	3,76 ± 0,10*,**	1,37 ± 0,04*	1,76 ± 0,08
12 + ДСИП	3,30 ± 0,06	2,53 ± 0,14***	1,30 ± 0,03	0,95 ± 0,07***
16	3,63 ± 0,08*	4,34 ± 0,14*,**	1,17 ± 0,02*,**	2,71 ± 0,08*,**
16 + ДСИП	3,68 ± 0,09	2,91 ± 0,10***	1,10 ± 0,03	1,65 ± 0,06***
18	5,81 ± 0,03**,**	4,49 ± 0,09*	1,14 ± 0,03*	2,94 ± 0,19*
18 + ДСИП	5,64 ± 0,09	2,98 ± 0,07***	1,03 ± 0,04	1,90 ± 0,09***
20	6,84 ± 0,38*,**	3,94 ± 0,35*	1,01 ± 0,08*	2,86 ± 0,75*
20 + ДСИП	5,14 ± 0,21***	2,55 ± 0,12***	1,27 ± 0,08***	0,96 ± 0,19***
22	6,46 ± 0,20*	3,28 ± 0,39*	1,07 ± 0,08*	2,39 ± 0,50*
22 + ДСИП	5,12 ± 0,15***	2,22 ± 0,25***	1,40 ± 0,09***	0,74 ± 0,05***
24	6,58 ± 0,22*	3,58 ± 0,19*	0,95 ± 0,10	2,93 ± 0,38*
24 + ДСИП	5,07 ± 0,33***	2,71 ± 0,19***	1,38 ± 0,08***	0,96 ± 0,15***

ей у взрослых крыс и интенсивными пластическими перестройками растущего организма. Повышенный исходный липидный фон, очевидно, обусловлен изменчивостью липолитической активности стенок сосудов в зависимости от возраста. В раннем возрасте липолитическая активность понижена, что связано с недостаточностью развития ферментной системы. У взрослых животных она выше и вновь понижается у старых животных [6].

Проведенное исследование (табл. 3) показало, что с возрастом происходит повышение содержания общего холестерина в сыворотке крови крыс, установленное для всех исследованных возрастных групп. В сыворотке крови 4-месячных крыс концентрация общего холестерина на 77 %, 6 — на 63,5 %, 8 — на 67 %, 12 — на 88 %, 16 — на 117 %, 18 — на 124,5 %, 20 — на 97 %, 22 — на 64 % и 24-месячных — на 79 % выше по сравнению с таковой в сыворотке крови 2-месячных, при этом у 12 и 16-месячных животных уровень исследуемого показателя в сыворотке крови на 12,6 и 15,4 % соответственно, выше и по отношению к предшествующей возрастной группе. Таким образом, наибольшие изменения исследуемого показателя наблюдаются у 12, 16, 18, 20 и 24-месячных животных. Это связано, скорее всего, с тем, что на стадии снижения жизнедеятельности холестерин накапливается и выступает как ингибитор физиологических процессов, т.к. меньше расходуется на образование мембран (структурный фонд холестерина) и на пищеварительные и репродуктивные процессы (метаболический фонд).

ЛПВП — основная транспортная форма свободного холестерина в крови, антиатерогенный липопротеин.

Полученные данные об уровне ХС-ЛПВП в сыворотке крови крыс разного возраста (табл. 3) свидетельствуют о том, что содержание ХС-ЛПВП у 4-месячных животных на 92,6 %, 6 — на 60,5 %, 8 — на 65,4 %, 12 — на 69,1 %, 16 — на 44,4 %, 18 — на 40,7 %, 20 — на 24,7 % и 22-месячных — на 32,1 % выше по отношению к 2-месячным животным, у 24-месячных крыс уровень исследуемого показателя достоверно не отличается от такового у 2-месячных. Нужно отметить, что наибольшее значение исследуемого показателя зарегистрировано у 4-месячных животных, при этом у 6-месячных крыс уровень ХС-ЛПВП в сыворотке крови на 16,7 % ниже по отношению к предыдущей возрастной группе (4-месячных животным) и сохраняется на данном уровне у 8 и 12-месячных животных и вновь понижается у 16-месячных животных на 14,6 % по отношению к предыдущей возрастной группе, оставаясь на данном уровне у 18, 20, 22 и 24-месячных животных. Таким образом, повышение содержания ХС-ЛПВП в сыворотке крови крыс с возрастом имеет убывающий характер. Общий поток холестерина внутрь сосудистой стенки и из нее определяется соотношением ЛПНП и ЛПВП в межклеточной жидкости [4]. По соотношению показателей концентрации атерогенных (ЛПНП и ЛПОНП) и антиатерогенных липопротеинов (ЛПВП) можно судить о балансе между липидно-бел-

ковыми комплексами двух функционально различных классов. Рассчитанный таким образом интегральный тест получил широкую известность под названием холестеролового коэффициента атерогенности [2]. Проведенное нами исследование (табл. 3) показало, что в период от 4 до 16 мес постнатального развития у исследованных нами животных значение холестеролового коэффициента атерогенности достоверно не изменяется по сравнению с 2-месячными крысами. У 16, 18, 20, 22 и 24-месячных крыс значение холестеролового коэффициента атерогенности возрастает на 80,7; 96; 90,7; 59,3 и 95,3 % по отношению к 2-месячным животным, соответственно. Возрастная динамика коэффициента атерогенности обусловлена установленным нами повышением концентрации общего холестерина в сыворотке крови исследованных групп животных, вероятно, за счет повышения холестериновой фракции атерогенных ЛП, и зарегистрированного нами снижения уровня ЛПВП в сыворотке крови старых животных, по сравнению со взрослыми половозрелыми животными.

Регулярное подкожное введение ДСИП крысам с 2 месячного возраста не приводит к достоверному изменению содержания общих липидов в сыворотке крови 4, 6, 8, 12, 16 и 18-месячных животных, лишь у 20, 22 и 24-месячных крыс имеет место снижение исследуемого показателя на фоне введения ДСИП на 21,3; 20,7 и 22,9 %, соответственно, по отношению к интактным животным соответствующего возраста.

Введение ДСИП приводит к снижению содержания общего холестерина в сыворотке крови 6, 8, 12, 16, 18, 20, 22 и 24-месячных животных на 22,9; 31,1; 32,7; 32,9; 33,6; 35,3; 32,3 и 24,3 %, соответственно, по отношению к интактным животным той же возрастной группы. Концентрация ХС-ЛПВП в сыворотке крови 20, 22 и 24-месячных животных на фоне введения ДСИП на 25,7; 30,8 и 45,3 % выше, а у 6 и 8-месячных крыс на 13,1 и 24,6 % ниже по отношению к интактным животным соответствующей возрастной группы. В сыворотке крови 4, 12, 16 и 18-месячных животных введение ДСИП не приводит к достоверному изменению исследуемого показателя по отношению к крысам без введения ДСИП. Данные изменения в конечном итоге отражаются на величине коэффициента атерогенности. Введение ДСИП приводит к снижению значения холестеролового коэффициента атерогенности у 6, 8, 12, 16, 18, 20, 22 и 24-месячных крыс на 21; 22; 46; 39,1; 35,4; 66,4; 69 и 67,2 % соответственно, по отношению к интактным животным той же возрастной группы. У 4-месячных крыс достоверных изменений исследуемого показателя на фоне введения ДСИП не зарегистрировано.

ДСИП, по-видимому, принимает активное участие в регуляции липидного метаболизма. Продемонстрированный в нашем исследовании гипохолестеринемический эффект ДСИП объясняется тем, что, возможно, ДСИП влияет на активность липолитических ферментов, ферментов синтеза желчных кислот и стероидных

гормонов, выступая в роли регулятора транскрипции генов специфических областей ДНК, ответственных за образование этих ферментов, либо влияет опосредованно через гормональную систему. Совместная локализация ДСИП и катехоламинов в хромаффинных гранулах мозгового слоя надпочечников указывает на возможность взаимодействия ДСИП с катехоламинами. Нами ранее [1] показано увеличение содержания адреналина в ткани мозга крыс после введения ДСИП. Выброс катехоламинов, в свою очередь, вызывает существенные биохимические сдвиги, в том числе липолитический эффект в жировой ткани. Учитывая, что одной из теорий возрастного повышения уровня холестерина в сыворотке крови животных и человека является снижение секреции гормона роста в ходе старения организма, можно предположить, что гипохолестеринемический эффект ДСИП опосредован регуляцией секреции данного гормона. Показано дозозависимое увеличение секреции гормона роста в культуре клеток на фоне введения ДСИП. Кроме того, установлено, что ДСИП локализован в гипофизе с гормоном роста [7]. Снижение холестеролового коэффициента атерогенности у крыс при введении ДСИП свидетельствует об усилении транспорта холестерина из крови в печень или об уменьшении ЛПНП.

Таким образом, нами установлена выраженная гипогликемическая и липидкорректирующая способность ДСИП, на фоне введения которого исследованным животным зафиксировано снижение содержания глюкозы в плазме крови, гликозилированного гемоглобина в эритроцитах, общих липидов, общего холестерина в сыворотке крови и значения холестеролового коэффициента атерогенности у крыс разного возраста и, особенно, в позднем онтогенезе. Выявленные метаболические эффекты ДСИП при старении организма свидетельствуют о его геропротекторных свойствах, что позволяет прогнозировать его возможное применение с лечебно-профилактической целью для коррекции разнообразных метаболических нарушений, которые имеют место в процессе старения организма.

ВЫВОДЫ

1. Экзогенный дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП) при подкожном введении крысам в возрасте от 2 до 24 месяцев постнатального развития в дозе 100 мкг/кг массы тела животного курсами по 5 последовательных дней (ежемесячно) способствует нормализации возрастных изменений обмена углеводов — снижает уровень гликозилированного гемоглобина в эритроцитах крови исследованных животных.

2. На фоне введения ДСИП в сыворотке крови животных разного возраста отмечено снижение уровня общих липидов, общего холестерина, холестеролового коэффициента атерогенности и повышение холестерина липопротеинов высокой плотности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. И. Бондаренко, А. А. Кричевская, И. В. Шейкина и др., *Укр. биохим. журн.*, **62**(5), 34 – 38 (1990).
2. В. С. Камышников, *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*, МЕД-пресс-информ, Москва (2004).
3. В. А. Карпин, *Фундаментальные исследования*, № 8, 23 – 26 (2005).
4. О. К. Кульчицкий, Р. И. Потапенко, С. Н. Новикова, О. В. Нижанковская, *Проблемы старения и долголетия*, **13**(4), 502 – 509 (2004).
5. И. И. Михалева, Б. О. Войтенков, *Новые лекарственные препараты*, № 3, 6 – 20 (2007).
6. В. И. Янькова, И. Л. Иванова, *Рос. физиол. журнал им. И. М. Сеченова*, **89**(7), 828 – 836 (2003).
7. A. Bjartell, *Delta-sleep inducing peptide: a Mammalian regulatory peptide*. — Lund: Grahns Boktrycker (1990), p. 9 – 42.
8. F. S. Faccihini, N. W. Him, C. M. Reaven, R. A. Stoohs, *Free Radical Biol. Med.*, **29**, 1302 – 1306 (2000).
9. M. V. Graf, H. P. Lores, D. Gillessen, et al., *Experientia*, **37**(6), 625 – 627 (1981).
10. A. G. P. Kassi Eva, *J. Cell. Mol. Med.*, **12**, 1194 – 1198 (2008).
11. V. I. Odin, T. V. Belikova, E. S. Pushkova, N. A. Barr, *Adv. Gerontol.*, № 15, 101 – 114 (2004).
12. I. G. Popovich, B. O. Voitenkov, V. N. Anisimov, *Mech. Ageing Dev.*, **124**(6), 721 – 731 (2003).

Поступила 08.06.13

METABOLIC EFFECTS OF DELTA-SLEEP INDUCING PEPTIDE DURING PHYSIOLOGICAL AGEING OF THE ORGANISM

T. I. Bondarenko¹, E. A. Maiboroda¹, I. I. Mikhaleva², and I. A. Prudchenko²

¹ Department of Biochemistry and Microbiology, Southern Federal University, ul. Bol'shaya Sadovaya 105/42, Rostov-on-Don, 344006 Russia

² Laboratory of Peptide Chemistry, Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117871 Russia

Subcutaneous injection of delta-sleep inducing peptide (DSIP) to postnatal rats (aged from 2 to 24 months) during 5 consecutive days every months at a dose of 10 µg/100 g body weight favors normalization of the age-related changes in carbohydrate metabolism and shows hypoglycemic effect, as manifested by a decrease in the level of glycosylated hemoglobin in erythrocytes of test rats. The administration of DSIP in postnatal rats of different age also led to a decrease in serum total lipid level, total cholesterol level, and atherogenicity index and an increase in the level of high-density lipoprotein cholesterol.

Keywords: delta-sleep inducing peptide; ageing; ontogenesis; glucose; glycosylated hemoglobin; total lipids; total cholesterol; cholesterol of high-density lipoproteins; atherogenicity index; plasma/serum erythrocytes.