

Н.М. Тимофеева<sup>2</sup>, В.Х. Хавинсон<sup>1</sup>, В.В. Малинин<sup>1</sup>, А.А. Никитина<sup>2</sup>, В.В. Егорова<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА ЛИВАГЕНА НА АКТИВНОСТЬ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И НЕПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: vwm@gerontology.ru; <sup>2</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Установлено, что ливаген (Lys-Glu-Asp-Ala) является малогидролизируемым пептидом. Ливаген не гидролизуется пептидгидролазами тонкой кишки даже в малой степени. В условиях *in vitro* ливаген снижает активность глицил-L-лейциндипептидазы в тонкой кишке на 50%. После применения *per os* ливагена крысам в течение 2 нед активность пищеварительных ферментов у молодых животных уменьшается, а у старых — возрастает. Следует отметить, что активность ферментов у старых крыс после применения ливагена в большинстве случаев приближается к уровню активности у молодых животных контрольной группы.

**Ключевые слова:** ливаген, пептиды, тонкая кишка, почка, печень, пищеварительные ферменты, старение.

Одной из приоритетных задач современной геронтологии является профилактика ускоренного старения и возрастной патологии, направленная на увеличение продолжительности жизни и сохранение активного долголетия человека. Проблема приобретает особую остроту в связи с быстрым ростом населения пожилого и старческого возраста в большинстве развитых стран планеты, а также в России [8].

Разработка эффективных геропротекторных средств становится все более актуальной в связи с расширением диапазона неблагоприятных воздействий на организм человека и связанным с этим преждевременным старением. Особенность адаптационных перестроек при воздействии факторов, вызывающих ускоренное старение, заключается в том, что они формируются на фоне возрастных изменений нейрогуморальной регуляции и снижения синтеза тканеспецифических белков; в конечном счете это приводит к снижению резервных возможностей организма, аккумуляции продуктов катаболизма, прогрессированию деструктивных процессов, нарушению функций клеток и развитию заболеваний [9].

Изучение процессов возрастной инволюции органов и тканей организма выявило снижение продукции в них физиологически активных веществ пептидной природы и интенсивности синтеза белка, что позволило сделать вывод о важной роли пептидов в регуляции механизмов старения. Пептидная регуляция физиологических функций организма осуществляется при участии тканеспецифических пептидов, поддерживающих кле-

точный гомеостаз. Старение сопровождается снижением синтеза и секреции регуляторных пептидов, а также ослаблением чувствительности к ним клеток-мишеней, поэтому разработка и изучение геропротекторных средств пептидной природы в качестве регуляторов процесса старения представляется перспективной [8, 9].

Несмотря на то, что многие из выделенных пептидных комплексов уже нашли широкое применение в медицинской практике при лечении различных заболеваний, их действие на пищеварительную систему изучено крайне незначительно.

Ранее при исследовании пептидных геропротекторов — вилона и эпیتالона — было установлено, что после применения *per os* у молодых и старых крыс этих препаратов (по отдельности) в течение 2 нед активность пищеварительных ферментов в ряде пищеварительных и непищеварительных органов существенно повышалась, особенно у старых животных [10, 11].

К числу перспективных синтетических пептидов, обладающих выраженной биологической активностью, относится тетрапептид ливаген (Lys-Glu-Asp-Ala). При изучении действия ливагена на кинетику синтеза белка в монослойной культуре гепатоцитов старых крыс было установлено восстановление под влиянием пептида интенсивности и ритма белкового синтеза в клетках [1].

В данной работе исследовалось действие ливагена на пищеварительную систему крыс в опытах *in vivo*, а также на активность широкого спектра гидролаз пищеварительных и непищеварительных органов в опытах *in vitro*. Ранее было показано, что изученные в отношении их действия на пищеварительную систему пептиды — вилон и эпیتالон — относятся к числу малогидролизируемых. Исследование возможности расщепления ливагена в пищеварительных и непищеварительных органах — желудок, тонкая кишка, сыворотка крови, селезенка, почка, печень — было выполнено предварительно.

### Материал и методы исследования

С целью изучения возможности расщепления ливагена в различных отделах желудочно-кишечного

тракта, печени, почках, селезенке, сыворотке крови были проведены опыты на крысах-самцах Вистар массой 160–180 г. Гомогенаты слизистой оболочки желудка и тонкой кишки получали после ее соскабливания специальным шпателем и добавления изотонического раствора NaCl из расчета 9 мл к 1 г слизистой оболочки. Гомогенизация проводилась при 0° С в течение 2 мин в специальном гомогенизаторе со скоростью 1000 об./мин. Гомогенаты других тканей после их размельчения получали аналогичным образом. Для получения сыворотки кровь центрифугировали при 3000 об./мин в течение 20 мин.

Гидролиз ливагена (4 мМ раствор, приготовленный на изотоническом растворе NaCl с pH 7,0) определяли по приросту аланина с помощью оксидазы L-аминокислот [13]. О гидролизе ливагена судили по приросту аланина (мкмоль), образующегося за 1 мин, в расчете на 1 г ткани или мл сыворотки крови.

Для изучения действия ливагена на активность пищеварительных ферментов в пищеварительных и непещеварительных органах в условиях *in vitro* были проведены опыты на 6 крысах-самцах Вистар массой 160–180 г. Активность сахаразы (КФ 3.2.1.48), мальтазы (КФ 3.2.1.20), щелочной фосфатазы (КФ 3.1.3.1), аминопептидазы М (КФ 3.4.11.2) и глицил-L-лейциндипептидазы (КФ 3.4.13.2) определяли в гомогенатах слизистой оболочки различных отделов тонкой кишки, печени и почек в отсутствии препарата (контроль) или в присутствии ливагена. Активность сахаразы определялась модифицированным методом Нельсона [6], мальтазы — глюкозооксидазным методом [14], аминопептидазы М — методом Фарра и др. [15], щелочной фосфатазы — с использованием в качестве субстрата р-нитрофенилфосфата натрия, дипептидазы — по приросту глицина [7]. Все субстраты, как и гомогенаты тканей, готовились на изотоническом растворе NaCl с pH 7,0. Для изучения действия ливагена на активность перечисленных ферментов раствор этого препарата, приготовленный на изотоническом растворе NaCl (pH 7,0), добавляли к соответствующим субстратам непосредственно перед инкубацией с гомогенатами ферментативно активных тканей в соотношении 1:1 (конечное содержание ливагена 1 мг в 10 мл). Активность выражалась в мкмольх продуктов гидролиза, образующихся за 1 мин, в расчете на 1 г ткани. Влияние ливагена на активность выражалось в процентах торможения (–) или стимуляции (+), рассчитанных по отношению к контролю.

Для изучения действия ливагена на одноименные гидролазы пищеварительных и непещеварительных органов в условиях *in vivo* были проведены опыты на 24 крысах Вистар разного возраста, разделенных на две группы: 1) самцы молодые в возрасте 3 мес, массой 180±10 г; 2) самцы старые в возрасте 15 мес, массой 500±15 г. Каждую из групп делили на две подгруппы: 1) животные получали стандартный пищевой рацион в течение 2 нед (контроль); 2) животные, содержащиеся в аналогичных условиях, получали дополнительно в течение такого же срока по 1 таблетке ливагена (0,1 мг) ежедневно (опыт). Животные всех групп имели свободный доступ к воде и взвешивались до и после окончания эксперимента.

В гомогенатах слизистой оболочки двенадцатиперстной, тощей, подвздошной, толстой кишки, а также в гомогенатах ткани печени и почек определяли активность сахаразы, мальтазы, щелочной фосфатазы, аминопептидазы М и глицил-L-лейциндипептидазы и содержание белка [19]. Активность ферментов (см.

выше) выражали в мкмольх продуктов гидролиза, образующихся в 1 мин в расчете на 1 г влажной массы ткани и в процентах к активности в контроле. Данные всех трех серий экспериментов обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

**1. Гидролиз ливагена в различных отделах желудочно-кишечного тракта и непещеварительных органах.** Исследование возможности расщепления ливагена в пищеварительных и непещеварительных органах крыс (желудок, тощая кишка, подвздошная кишка, сыворотка крови, селезенка, почка, печень) проводили в условиях *in vitro* с помощью оксидазы-L-аминокислот для определения образующейся при гидролизе ливагена конечной аминокислоты — аланина. Установлено, что в гомогенатах слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки и в подвздошной кишке ливаген практически не гидролизуеться. В гомогенатах ткани желудка, селезенки, почек и печени обнаружена низкая активность фермента, гидролизующего ливаген. В почках эта величина составила  $1,68 \pm 0,28$  мкмоль/мин/г ткани, в печени —  $1,14 \pm 0,14$  мкмоль/мин/г ткани, в желудке —  $1,80 \pm 1,30$  мкмоль/мин/г ткани, в селезенке —  $0,83 \pm 0,21$  мкмоль/мин/г ткани. В сыворотке крови не обнаружено аланина, образующегося при гидролизе ливагена и определяемого с помощью оксидазы L-аминокислот.

Полученные данные позволяют заключить, что ливаген, как и изученные ранее вилон и эпیتالон, относится к числу мало гидролизующихся, резистентных к гидролизу пептидов. Особое внимание обращает на себя тот факт, что ливаген не гидролизуеться пептидгидролазами тонкой кишки даже в малой степени.

**2. Влияние ливагена на активность пищеварительных ферментов в опытах *in vitro*.** Ливаген не расщепляется в тонкой кишке, но нельзя исключить возможность его влияния в нерасщепленном виде на активность пищеварительных ферментов не только тонкой кишки, но и одноименных гидролаз других органов. Как было показано А.М. Уголевым [4, 5], существует взаимное влияние различных компонентов многокомпонентной пищевой смеси при ее поступлении в тонкую кишку, приводящее в ряде случаев к ускорению или замедлению их гидролиза. Учитывая вышеизложенное, была предпринята попытка исследовать влияние различных пептидных препаратов, используемых в качестве геропротекторов, на активность целого ряда пищеварительных ферментов, осуществляющих мембранный и внутриклеточный гидролиз различных субстратов. При исследовании действия ливагена на активность пищеварительных ферментов тонкой кишки и одноименных ферментов печени и почек в условиях *in vitro* обнаружено преимущественное влияние этого препарата на активность глицил-L-лейциндипептидазы (табл. 1). Под действием ливагена резко снижалась активность гли-

Таблица 1

**Влияние ливагена на активность пищеварительных ферментов различных отделов кишечника, почек и печени молодых (3 мес) крыс *in vitro* (в % от контроля)**

Фермент	Двенадцатиперстная кишка	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Почки	Печень
Сахараза	-21±8	-11±9	-17±16	+2±2	-2±2,5
Мальтаза	-2±1	-2±2	-1±2	+3±5	+13±10
Щелочная фосфатаза	+14±6	-20±11	+13±11	+6±23	+38±30
Аминопептидаза М	-8±2	-8±8	-5±5	+4±8	+6±4
Глицил-L-лейцин-дипептидаза	-81±5	-83±4	-70±5	-82±5	-79±5

Примечание: стимуляция активности — «+»; торможение — «-».

цил-L-лейциндипептидазы во всех отделах тонкой кишки, в печени и почках (на 70–90%,  $p < 0,05$ ). По-видимому, торможение активности дипептидазы под действием ливагена обусловлено конкурентным взаимодействием концевых аминокислот молекулы ливагена с аминокислотами, входящими в состав глицил-L-лейцина, являющегося субстратом при определении активности глицил-L-лейциндипептидазы.

3. Влияние ливагена на активность пищеварительных ферментов в опытах *in vivo*. После применения ливагена *per os* не наблюдалось изменений массы тела у животных обеих опытных групп по сравнению с контрольными животными соответствующего возраста, как и при кормлении вилонем и эпителином [10, 11]. Масса тела молодых крыс-самцов после применения ливагена

составляла  $203 \pm 10$  г (контрольных —  $204 \pm 9$  г), а старых —  $510 \pm 11$  г (контрольных —  $513 \pm 24$  г). Также не отмечено изменений массы слизистой оболочки разных отделов кишки и содержания белка в исследованных органах у молодых и старых самцов по сравнению с контрольными животными. Однако обращает на себя внимание более низкий уровень белка во всех отделах кишечника у старых крыс и контрольной, и опытной групп по сравнению с молодыми животными (табл. 2).

После применения ливагена у молодых самцов наблюдалось значительное снижение активности мальтазы во всех исследованных отделах тонкой кишки, в толстой кишке, а также в печени и почках. Кроме того, снижалась активность щелочной фосфатазы в двенадцатиперстной кишке и печени. В тощей и подвздошной киш-

Таблица 2

**Влияние ливагена на активность ферментов (мкмоль/мин/г ткани) и содержание белка (мг/г ткани) в различных отделах кишечника, почках и печени молодых (3 мес) и старых (15 мес) крыс**

Фермент	Возраст крыс, мес	Серия	Двенадцатиперстная кишка	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Толстая кишка	Почки	Печень
Сахараза	3	Контроль	12,6±0,68	14,8±0,94	6,24±0,62	0,88±0,21	0,58±0,32	2,91±1,26
		Ливаген	11,5±2,16	11,5±2,09	6,38±1,24	0,71±0,29	0,56±0,29	2,72±1,34
	15	Контроль	11,8±1,5	12,0±1,7	6,1±0,8	1,1±0,3	1,0±0,4	4,4±1,4
		Ливаген	19,7±1,8*	16,7±2,3	7,3±1,9	2,3±0,6	1,3±0,2	5,8±1,5
Мальтаза	3	Контроль	74,1±3,19	80,8±2,0	41,1±0,6	5,8±0,53	40,1±3,2	2,7±0,14
		Ливаген	42,0±6,8*	44,8±8,92*	28,5±3,63*	4,06±0,42*	22,2±2,85*	1,37±0,47*
	15	Контроль	51,1±9,6	36,6±5,7	26,3±9,3	3,6±0,8	20,7±3,2	2,4±0,5
		Ливаген	81,6±9,0*	103,0±9,3*	43,2±5,2	9,6±2,3*	30,9±2,7*	1,8±0,4
Щелочная фосфатаза	3	Контроль	26,9±1,81	9,61±1,9	2,34±0,4	0,58±0,05	4,38±0,26	0,36±0,07
		Ливаген	18,9±1,85*	5,38±1,17	1,49±0,2	0,45±0,08	4,03±0,73	0,17±0,04*
	15	Контроль	19,4±1,3	10,7±0,9	2,4±0,4	0,3±0,02	3,7±0,3	0,3±0,05
		Ливаген	18,5±1,7	9,0±1,8	1,9±0,3	0,4±0,05	3,4±0,3	0,16±0,03*
Аминопептидаза	3	Контроль	5,64±1,04	11,0±1,16	11,2±0,99	1,7±0,19	28,2±2,69	1,92±0,41
		Ливаген	4,74±0,85	6,9±1,18*	6,2±1,36*	1,36±0,11	20,7±3,4	2,05±0,33
	15	Контроль	9,1±0,5	10,0±0,9	10,0±1,0	1,1±0,1	22,3±1,5	1,9±0,2
		Ливаген	7,0±0,9	12,1±1,0	9,1±0,9	2,11±0,24*	25,8±2,2	1,97±0,24
Глицил-L-лейциндипептидаза	3	Контроль	53,7±9,3	77,2±6,3	65,4±8,2	25,1±5,7	226,9±34,6	49,4±6,6
		Ливаген	25,3±3,4*	43,1±5,9*	44,2±3,8*	15,8±2,0	125,5±9,4*	29,9±1,3*
	15	Контроль	139,7±24,9	172,9±52,3	129,5±24,6	19,1±5,0	314,4±20,5	67,8±10,8
		Ливаген	120,6±10,1	166,0±19,5	135,5±10,3	36,7±5,1*	362,0±67,0	65,7±7,9
Белок	3	Контроль	147±10	163±10	140±10	137±11	192±18	274±19
		Ливаген	140±15	164±7	146±6	138±11	170±13	247±29
	15	Контроль	119±10	121±10	88±5	90±6	170±14	203±9
		Ливаген	91±11	06±11	91±2	92±5	173±14	222±24

\* $p < 0,05$  по сравнению с показателем в контроле.

ке отмечено снижение активности аминопептидазы М. Активность дипептидазы уменьшалась во всех отделах тонкой кишки, а также в почках и печени (табл. 2).

В отличие от молодых животных применение рег ос ливагена у старых крыс в течение 2 нед либо не приводило к изменению активности ферментов, либо вызывало её увеличение. Так, активность сахаразы и мальтазы в двенадцатиперстной кишке повышалась примерно на 60%, активность мальтазы в тощей и толстой кишке возрастала почти в 3 раза, а в почках — на 50%. В толстой кишке увеличивалась также активность аминопептидазы М и глицил-L-лейцилдипептидазы (почти в 2 раза). В то же время, имело место снижение активности щелочной фосфатазы в печени на 53%, как и у молодых животных (табл. 2).

### Заключение

В наших экспериментах наблюдался лишь незначительный гидролиз ливагена под влиянием ферментов гомогенатов ткани желудка, селезенки, печени и почек. Практически не обнаружен гидролиз препарата ливагена в гомогенатах слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки и в подвздошной кишке. Также ливаген не расщепляется в сыворотке крови.

По нашему мнению, наиболее важным выводом является то, что исследуемый препарат ливаген относится к группе малогидролizuемых или резистентных к гидролизу пептидов. Принято считать [2–4], что гидролиз малых пептидов осуществляется либо на поверхности мембран щеточной каймы энтероцитов (мембранное пищеварение), либо внутри энтероцитов за счет цитозольных три- и дипептидаз (внутриклеточное пищеварение). В кровеносную систему при этом поступают свободные аминокислоты. Однако некоторые ис-

следователи утверждают, что возможно проникновение ряда резистентных к гидролизу пептидов (глицилглицин, пролинсодержащие пептиды, глицил-саркозин, карнозин и др.) в кровеносную систему и даже выведение их с мочой [16–18]. Продемонстрировано также, что возможно проникновение через базолатеральную мембрану энтероцитов дипептидов, состоящих из фенилаланина и аланина [12, 20], т. е. пептиды, содержащие аланин, могут всасываться в интактном виде.

Вероятно, ливаген, подобно ранее исследованным нами вилону и эпیتالону, всасывается в основном в интактном виде, оказывая воздействие на различные органы и ткани организма, и не играет существенной нутритивной роли.

В данной работе представлены результаты исследования активности пищеварительных ферментов тонкой и толстой кишки, а также печени и почек молодых и старых крыс после применения рег ос в течение 2 нед ливагена.

Установлено, что после применения ливагена у молодых животных активность ферментов в большей степени снижалась, а у старых — увеличивалась (табл. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что активность ферментов у старых крыс при этом часто приближается к уровню активности у молодых животных контрольной группы. Причем, отмеченные эффекты у животных этих двух групп во многих случаях достоверно различались, о чем свидетельствуют данные, представленные в табл. 3.

Следовательно, анализ полученных результатов позволяет заключить, что ливаген, подобно исследованному ранее вилону и эпیتالону [10, 11], относящихся к группе малогидролizuемых пептидов, оказывает влияние на активность пищеварительных ферментов

Таблица 3

**Влияние ливагена на активность ферментов и содержание белка в различных отделах кишечника, почках и печени молодых (3 мес) и старых (15 мес) крыс (в % к активности у контрольных животных соответствующего возраста)**

Фермент	Возраст крыс, мес	Двенадцатиперстная кишка	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Толстая кишка	Почки	Печень
Сахараза	3	91±17	78±14	102±20	81±33	97±50	93±46
	15	167±15*	139±19*	120±31	209±55	130±20*	132±34
Мальтаза	3	57±9	55±11	69±9	70±7	55±7	51±17
	15	160±18*	281±25*	164±20*	267±64*	149±13*	75±17
Щелочная фосфатаза	3	70±7	56±12	64±9	78±14	92±17	47±11
	15	95±9	84±17	79±13	133±17*	92±8	53±10
Аминопептидаза М	3	84±15	63±11	55±12	80±6	73±12	107±17
	15	77±10	121±10*	91±9*	192±22*	116±10*	104±13
Глицил-L-лейцилдипептидаза	3	47±6	56±8	68±6	63±8	55±4	61±3
	15	86±7*	96±11*	105±8*	192±27*	115±21*	97±12*
Белок	3	95±10	101±4	104±4	101±8	89±7	90±11
	15	76±9	88±9	103±2	102±6	102±8	109±12

\*p&lt;0,05 по сравнению с показателем у молодых крыс.

желудочно-кишечного тракта, а также на активность аналогичных гидролаз печени и почек. Как и в случае вилона и эпیتالона, обнаружены различия в действии ливагена на ферментные системы в зависимости от возраста животных. По-видимому, резистентные к гидролизу пептидные препараты, в частности, ливаген, всасываются в основном в интактном виде и участвуют в интермедиарном обмене, чем и объясняется их действие на активность исследованных ферментов. Как вилон и эпیتالон, ливаген оказывает, по-видимому, более благоприятное действие на активность ферментов у старых животных. Это приводит к улучшению нутритивных функций тонкой кишки и трофически-барьерных функций толстой кишки, печени и почек, что может способствовать нормализации различных метаболических реакций стареющего организма.

Таким образом, результаты изучения действия ливагена, как и проведенных ранее исследований других пептидных препаратов [1, 8–11], свидетельствуют о геропротекторных свойствах этих веществ, что обусловлено их нормализующим воздействием на основные системы поддержания гомеостаза организма и регуляцией механизмов старения.

### Литература

- Бродский В.Я., Хавинсон В.Х., Золотарев Ю.А. и др. Ритм синтеза белка в культурах гепатоцитов крыс разного возраста. Норма и действие пептида ливагена // Изв. АН. Сер. биол.—2001.—№ 5.—С. 517–521.
- Тимофеева Н.М. Роль пептидаз в ассимиляции белков // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова.—1993.—Т. 79, № 6.—С. 1–18.
- Тимофеева Н.М., Иезуитова Н.Н., Громова Л.В. Современные представления о всасывании моносахаридов, аминокислот и пептидов в тонкой кишке млекопитающих // Успехи физиол. наук.—2000.—Т. 31, № 4.—С. 24–37.
- Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма.—Л.: Наука, 1985.—544 с.
- Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология.—СПб.: Наука, 1991.—271 с.
- Уголев А.М., Иезуитова Н.Н. Определение активности инвертазы и других дисахаридаз // Исследование пищеварительного аппарата у человека.—Л.: Наука, 1969.—С. 192–194.
- Уголев А.М., Тимофеева Н.М. Определение пептидазной активности // Исследование пищеварительного аппарата у человека.—Л.: Наука, 1969.—С. 178–181.
- Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение.—СПб.: Наука, 2003. — 223 с.
- Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Механизмы геропротекторного действия пептидов // Бюл. exper. биол.—2002.—Т. 133, № 1.—С. 4–10.
- Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Тимофеева Н.М. и др. Влияние эпیتالона на активность ферментов желудочно-кишечного тракта молодых и старых крыс // Бюл. exper. биол.—2002.—Т. 133, № 3.—С. 337–339.
- Хавинсон В.Х., Тимофеева Н.М., Малинин В.В. и др. Влияние вилона на активность пищеварительных ферментов у крыс разного возраста // Бюл. exper. биол.—2001.—Т. 131, № 6.—С. 690–693.
- Bronk J.R., Lister N., Helliwell P.A. Stereospecificity of dipeptide transport in rat small intestine, in vitro // J. Physiol.—1993.—Vol. 467.—P. 189.
- Caspary W.F. Intestinale peptidhydrolasenaktivitat in menschlichen dunndarmbiopsiematerial - eine einfache bestimmungsmethode // Klin. Wochenschr.—1974.—Bd. 52, № 7.—S. 341–344.
- Dahlqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases // Analyt. Biochem.—1964.—Vol. 7.—P. 18–25.
- Farr W., Rehfeld N., Reichelt D., Haschen R.J. Vergleichende untersuchungen zur bestimmung der aminosauarearylaminidase in serum // Z. Med. Labortech.—1968.—Bd. 9, № 2.—S. 78–86.
- Gardner M.L.G. Intestinal assimilation of intact peptides and proteins from the diet - neglected field? // Biol. Rev.—1984.—Vol. 59.—P. 289–331.
- Gardner M.L.G., Illingworth K.M., Kelleher J., Wood D. Intestinal absorption of the intact peptide carnosine in man, and comparison with intestinal permeability to lactulose // J. Physiol.—1994.—Vol. 439.—P. 411–422.
- Koeln L.L. Movement of plasma free, erythrocyte free, peptide and serum protein amino acids across the gastrointestinal tract and liver of calves // Ph.D. Dissertation Virginia Polytechnic Institute and State Univ.—Blacksburg., 1982.—20 p.
- Lowry O.H., Rosenbrough N.Y., Farr A.L. et al. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem.—1951.—Vol. 193.—P. 265–275.
- Syces A.P. Uptake and hydrolysis of dipeptides by isolated rings of rat small intestine // J. Physiol.—1993.—Vol. 467.—P. 186.

Adv. Gerontol.—2005.—Vol. 16.—P. 92–96

*N.M. Timofeeva<sup>2</sup>, V.Kh. Khavinson<sup>1</sup>, V.V. Malinin<sup>1</sup>, A.A. Nikitina<sup>2</sup>, V.V. Egorova<sup>2</sup>*

#### EFFECT OF PEPTIDE LIVAGEN ON ACTIVITY OF DIGESTIVE ENZYMES IN GASTROINTESTINAL TRACT AND NON-DIGESTIVE ORGANS IN RATS OF DIFFERENT AGES

<sup>1</sup> Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the North West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 197110, Saint Petersburg, Dynamo Prospect, 3, e-mail: vvm@gerontology.ru;

<sup>2</sup> I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, 199034, Saint Petersburg, Makarov embankment, 6

It is stated that Livagen (Lys-Glu-Asp-Ala) is a weakly hydrolyzed peptide. Peptide hydrolases of small intestine do not hydrolyze Livagen even to a small extent. Under in vitro conditions Livagen reduces glycil-L-leucinedipeptidase activity in small intestine by 50%. After two weeks of Livagen administration per os in rats the digestive enzymes activity in young animals reduces, while in old animals it increases. It should be mentioned that the activity of enzymes in old rats after Livagen administration in the majority of cases approaches to the level of the activity in young animals of control group.

**Key words:** livagen, peptides, small intestine, kidney, liver, digestive enzymes, aging.

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

# Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Динамика продолжительности  
жизни

Молекулярные и  
физиологические механизмы  
старения

Профилактика  
преждевременного старения

Патогенез и терапия  
заболеваний у пожилых

Организация гериатрической  
помощи

Рецензии

Advances in Gerontology

2005  
ВЫПУСК  
VOLUME 16