

Н.Д. Гончарова<sup>1</sup>, Л.Г. Иванова<sup>1</sup>, Т.Э. Оганян<sup>1</sup>, А.А. Венгерин<sup>1</sup>, В.Х. Хавинсон<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ ТЕТРАПЕПТИДА ПАНКРАГЕНА НА ЭНДОКРИННУЮ ФУНКЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СТАРЫХ ОБЕЗЬЯН

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медицинской приматологии РАМН, 354376 Сочи, Адлер, Веселое-1, Россия; e-mail: ndgoncharova@mail.ru; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

Выраженное увеличение числа лиц пожилого и старческого возраста в демографической структуре современного общества является одной из основных причин роста численности больных сахарным диабетом 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе. Цель исследования — изучение влияния Панкрагена (тетрапептида *Lys–Glu–Asp–Trp*) на эндокринную функцию поджелудочной железы у лабораторных приматов, самок макаков резусов, и оценка перспективности его использования для коррекции возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы. Введение стандартной дозы глюкозы старым животным сопровождалось снижением скорости «исчезновения» глюкозы, более высокими подъемами концентрации инсулина и С-пептида через 5 и 15 мин после введения глюкозы по сравнению с соответствующими значениями у молодых животных, выявленными в аналогичных экспериментах. Десятидневный курс Панкрагена (50 мкг/сут на одно животное, внутримышечно) приводил у большинства старых животных к снижению величин подъема концентрации инсулина и С-пептида в плазме крови через 5 и 15 мин после введения стандартной дозы глюкозы и увеличению скорости «исчезновения» глюкозы из циркуляции до уровня, наблюдаемого у молодых животных. Восстанавливающий эффект Панкрагена на функцию поджелудочной железы частично сохранялся через 3 нед после отмены препарата. Таким образом, Панкраген является перспективным препаратом для восстановления возрастных нарушений эндокринной функции поджелудочной железы у приматов.

**Ключевые слова:** островковый аппарат поджелудочной железы, старение, Панкраген, лабораторные приматы

В настоящее время сахарный диабет (СД) по праву называют «неинфекционной эпидемией». По данным Международной диабетической федерации, численность больных СД в мире достигает 382 млн человек, на территории Российской Федерации этот показатель составляет 10,9 млн больных [9]. Наиболее широкое распростране-

ние получил диабет 2-го типа, или инсулиннезависимый сахарный диабет (СД2), поражающий, главным образом, пожилых людей. Среди основных причин роста числа больных СД2 отмечают существенное увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в демографической структуре современного общества [3]. Клинические данные подтверждают, что при физиологическом старении для человека характерно повышение уровней глюкозы, инсулина и проинсулина в крови, понижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинрезистентность), а также снижение чувствительности  $\beta$ -клеток панкреатических островков к глюкозе [1, 3]. Перечисленные выше возрастные изменения являются патофизиологической основой развития СД2, который характеризуется более выраженной, чем у здоровых старых людей, резистентностью периферических тканей к инсулину, увеличением продукции глюкозы печенью и повреждением функции панкреатических  $\beta$ -клеток [3, 4]. В этой связи весьма актуальны как исследования эндогенных и экзогенных факторов возрастного снижения толерантности к глюкозе, так и поиски эффективных и безопасных средств нормализации чувствительности периферических тканей к инсулину и  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы к глюкозе.

Наиболее перспективной экспериментальной моделью для изучения данных вопросов являются лабораторные приматы, так как только для них, так же как и для человека, в отличие от лабораторных грызунов, характерно развитие спонтанного СД2 [8, 12]. Установлено также, что у обезьян, как и у человека, при физиологическом старении развиваются нарушения чувствительности периферических тканей к инсулину и  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы к глюкозе [2, 6, 7, 11]. Была продемонстрирована также перспективность

использования старых самок макак резусов в качестве животной модели для оценки эффективности препаратов, предназначенных для коррекции возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы [2, 5, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение в эксперименте на лабораторных приматах эффективности использования пептидного препарата «Панкраген», синтезированного в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии методом целенаправленного конструирования на основании анализа аминокислотного состава органопрепарата, выделенного из поджелудочной железы животных, для коррекции возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы [10].

### Материалы и методы

В опытах использовали 5 молодых половозрелых (6–8 лет) и 5 старых (20–25 лет) клинически здоровых самок макак резусов (*Macaca mulatta*), содержащихся в питомнике НИИ медицинской приматологии РАМН (Сочи) в вольерах или клетках с групповым содержанием. На время эксперимента животные были отсажены в индивидуальные метаболические клетки в изолированную комнату с естественным световым и температурным режимом (свет с 6.00 до 18.00 ч; температура 22–28 °С). Все этапы исследования проходили в летне-осеннее время (июль–сентябрь), когда для самок макак резусов не характерны овариальные циклы. Животные получали сбалансированное питание в виде брикетированного корма, изготавливаемого по технологии западногерманской фирмы «Altromin» (Германия), а также воду в неограниченном количестве и дополнительно свежие овощи и фрукты. В течение 4 нед животные проходили курс адаптации к условиям пребывания в метаболических клетках и процедуре взятия образцов крови.

После адаптации у всех 10 животных проводили глюкозотолерантный тест для оценки эндокринной функции поджелудочной железы в базальных условиях (фоновые показатели). Затем старым животным в течение 10 дней внутримышечно вводили тетрапептид Панкраген (*Lys–Glu–Asp–Trp*) в дозе 50 мкг/сут на одно животное в 9.00–9.30 ч утра. Использовали инъекционную форму препарата (раствор в ампулах по 100 мкг в 1 мл; серия 010206). На 10-й день введения Панкрагена и спустя 3 нед после его отмены также проводили глюкозотолерантный тест.

Глюкозотолерантный тест проводили, как описано ранее [2, 5–7]. Самкам макак резусов вводили стандартную дозу глюкозы (300 мг/кг м.т. внутривенно натошак). Образцы крови брали из локтевой или бедренной вены до введения глюкозы (0) и через 5, 15, 30, 60 и 120 мин после ее введения. Полученные образцы крови немедленно центрифугировали при температуре +4 °С и 2000 g, отделяли плазму, которую затем замораживали и хранили при температуре –70 °С до анализа концентрации гормональных маркеров функции островкового аппарата поджелудочной железы (инсулина и С-пептида).

Концентрацию глюкозы определяли в день взятия образцов крови глюкозооксидантным методом с использованием стандартных наборов реактивов («ВиталДиагностикс», Санкт-Петербург). Коэффициент вариации уровня глюкозы не превышал 5%. Для оценки толерантности к глюкозе рассчитывали показатель скорости «исчезновения» глюкозы из циркуляции в течение первых 5 мин после внутривенного введения стандартной дозы глюкозы, как было описано ранее [2, 5–7].

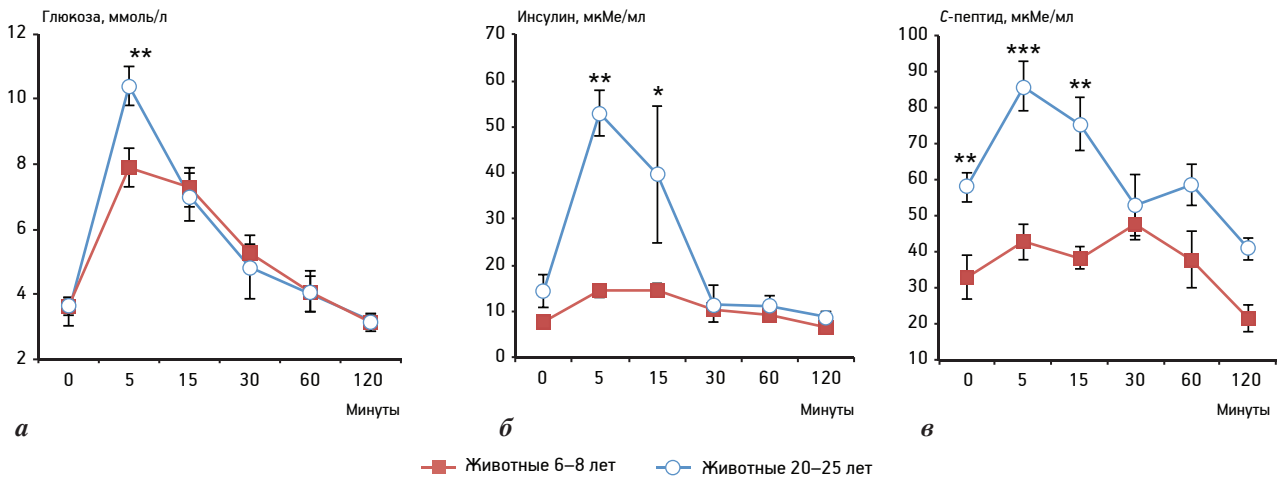
Содержание инсулина и С-пептида определяли иммуноферментным методом не позднее чем через 2 мес после взятия образцов крови с использованием коммерческих диагностических наборов («DSL», США). Коэффициент вариации значений инсулина и С-пептида в контрольной сыворотке самок макак резусов в пределах одной и разных реакций для каждого гормона не превышал, соответственно, 10 и 15%.

При оценке результатов глюкозотолерантного теста рассчитывали площадь под кривой изменения концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида в плазме крови в течение 120 мин в ответ на введение стандартной дозы глюкозы. Расчет площади ответа проводили как было описано ранее [2, 5–7].

Статистическую обработку результатов анализа проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Во всех таблицах представлены средние арифметические значения (*M*) и среднеквадратичные ошибки средних арифметических значений (*m*).

### Результаты и обсуждение

Результаты изучения глюкозотолерантных тестов, выполненных у животных в базальных условиях, приведены на рисунке. Как видно из приведенных данных, концентрация глюкозы у старых животных до введения стандартной дозы глюко-



Динамика уровня глюкозы, инсулина, С-пептида в ответ на введение стандартной дозы глюкозы (300 мг/кг м. т. внутривенно) у молодых и старых самок макак резусов в базальных условиях (до введения Панкрагена),  $M \pm m$ .

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  — по отношению к соответствующим значениям у молодых животных

зы была практически такой же, как и у молодых животных (см. рисунок, а). В ответ на введение стандартной дозы глюкозы как у молодых, так и у старых животных концентрация глюкозы в плазме крови резко возростала через 5 и 15 мин и возвращалась к исходным значениям через 60–120 мин (см. рисунок, а). У молодых животных величина подъема глюкозы через 5 мин была статистически значимо ниже по сравнению с аналогичным подъемом уровня глюкозы у старых животных ( $7,9 \pm 0,5$  против  $10,7 \pm 0,7$  ммоль/л, соответственно,  $p < 0,05$ ). Эти данные указывают на нарушение

у старых животных толерантности к глюкозе, прежде всего в течение первых 5 мин после нагрузки организма глюкозой. Действительно, скорость «исчезновения» экзогенной глюкозы из циркуляции в течение первых 5 мин после введения глюкозы у старых животных была значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем у молодых животных —  $12,1 \pm 0,5$  против  $14,2 \pm 0,4$  % в 1 мин, соответственно ( $p < 0,02$ ), табл. 1.

Исходные значения концентрации инсулина и С-пептида у старых животных проявляли тенденцию к более высоким значениям по сравнению с соответствующими значениями у молодых животных (см. рисунок, б, в). В ответ на нагрузку глюкозой у старых животных наблюдали более выраженный подъем концентрации инсулина и С-пептида через 5 мин и 15 мин после инъекции стандартной дозы глюкозы по сравнению с молодыми животными. Площади под кривыми изменений концентрации инсулина и С-пептида в крови в ответ на введение стандартной дозы глюкозы также были статистически значимо выше, чем у молодых животных. Так, площади под кривыми изменений концентрации инсулина и С-пептида у старых животных, соответственно, составляли  $4320 \pm 1150$  и  $8130 \pm 470$  против  $1410 \pm 170$  и  $4660 \pm 350$  мкМЕ/мл·мин у молодых животных ( $p < 0,05$ ).

Представленные данные по динамике концентрации инсулина и С-пептида в ответ на введение стандартной дозы глюкозы, дополнительно к характеру изменений концентрации глюкозы в крови, указывают на развитие нарушений толерантности к глюкозе у старых животных, обусловленной,

Таблица 1

Скорость «исчезновения» стандартной дозы глюкозы из периферической крови в первые 5 мин после ее введения у молодых и старых самок макак резусов до введения Панкрагена, а также у старых обезьян на фоне введения Панкрагена и через 3 нед после его отмены,  $M \pm m$  (% в 1 мин)

Возраст, лет	Скорость «исчезновения» стандартной дозы глюкозы через 5 мин после ее введения, % в 1 мин
<i>До введения Панкрагена</i>	
6–8	$14,2 \pm 0,4$
20–25	$12,1 \pm 0,5^*$
<i>На фоне введения Панкрагена</i>	
20–25	$13,6 \pm 0,2^{**}$
<i>Через 3 нед после отмены Панкрагена</i>	
20–25	$13,6 \pm 0,7^{**}$

\*  $p < 0,02$  — по сравнению с соответствующим значением у молодых животных; \*\*  $p < 0,05$  — по сравнению с соответствующим значением до введения Панкрагена

главным образом, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину. Полученные данные хорошо согласуются с результатами наших ранее опубликованных работ [2, 5–7], а также данными для человека [1, 4] и указывают на развитие при старении относительной резистентности периферических тканей к инсулину.

Результаты изучения глюкозотолерантных тестов у старых самок макак резусов на фоне введения Панкрагена представлены в табл. 2, 3, 4. Как видно из табл. 2, введение Панкрагена не приводило к значимым изменениям в исходном уровне глюкозы в крови. В условиях нагрузки организма экзогенной глюкозой отмечали выраженное понижение концентрации глюкозы через 5 мин после введения стандартной дозы глюкозы по сравнению с соответствующими значениями в базальных условиях, то есть до начала введения Панкрагена. Скорость «исчезновения» глюкозы также увеличи-

валась (см. табл. 1) и достигала соответствующих значений у старых животных ( $13,6 \pm 0,20$  против  $14,2 \pm 0,4$  % в 1 мин у молодых животных,  $\rho > 0,05$ ), иными словами, восстанавливалась нарушенная толерантность к глюкозе.

Курс Панкрагена приводил к некоторому снижению исходного уровня инсулина, а также к статистически значимому снижению его концентрации через 5 мин и тенденции к снижению через 15 мин после введения стандартной дозы глюкозы (см. табл. 3). Кроме того, отмечали тенденцию к снижению площади под кривой изменений концентрации инсулина (см. табл. 3).

На фоне введения Панкрагена отмечали тенденцию к снижению исходного уровня С-пептида, а также к статистически значимому снижению его концентрации через 5 мин и тенденции к снижению через 15 мин после введения стандартной дозы глюкозы (см. табл. 4). Площадь под кривой из-

Таблица 2

**Динамика уровня глюкозы в условиях глюкозотолерантного теста у старых самок макак резусов до введения Панкрагена, на 10-й день введения и через 3 нед после его отмены,  $M \pm t$**

Показатель, ммоль/л	До введения глюкозы	Время после введения глюкозы, мин					Площадь ответа, ммоль/л•мин
		5	15	30	60	120	
<i>До введения Панкрагена</i>							
Глюкоза	3,4±0,4	10,4±0,6 <sup>1)*, 3)*</sup>	7,0±0,7 <sup>3)*</sup>	4,8±0,9	4,0±0,5	3,1±0,1	680±50
<i>На 10-й день введения Панкрагена</i>							
Глюкоза	3,5±0,3	8,7±0,3 <sup>3)*, 5)*</sup>	6,8±0,5 <sup>3)*</sup>	5,2±0,8	3,3±0,1	3,4±0,4	670±40
<i>Через 3 нед после отмены Панкрагена</i>							
Глюкоза	3,1±0,3	8,6±0,9 <sup>3)*, 4)*</sup>	7,9±1,4 <sup>2)*</sup>	7,5±1,7	3,7±0,3	3,4±0,2	750±80

<sup>1)\*</sup>  $p < 0,01$  — по отношению к соответствующим значениям у молодых животных; <sup>2)\*</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>3)\*</sup>  $p < 0,001$  — по отношению к соответствующим значениям до введения глюкозы; <sup>4)\*</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>5)\*</sup>  $p < 0,01$  — по отношению к соответствующим значениям до введения Панкрагена

Таблица 3

**Динамика уровня инсулина в условиях глюкозотолерантного теста у старых самок макак резусов до введения Панкрагена, на 10-й день введения и через 3 нед после его отмены,  $M \pm t$**

Показатель, мкМЕ/мл	До введения глюкозы	Время после введения глюкозы, мин					Площадь ответа, мкМЕ/мл•мин
		5	15	30	60	120	
<i>До введения Панкрагена</i>							
Инсулин	14±3	53±5 <sup>2)*, 4)*</sup>	39±10 <sup>1)*, 3)*</sup>	12±4	11±2	9±1	3040±220
<i>На 10-й день введения Панкрагена</i>							
Инсулин	9±3	30±8 <sup>3)*, 5)*</sup>	27 ±10	19±9	11±3	7±3	2190±900
<i>Через 3 нед после отмены Панкрагена</i>							
Инсулин	17±5	38±6 <sup>3)*</sup>	21±1	20±5	13±4	5±1	2510±140

<sup>1)\*</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>2)\*</sup>  $p < 0,01$  — по отношению к соответствующим значениям у молодых животных; <sup>3)\*</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>4)\*</sup>  $p < 0,001$  — по отношению к соответствующим значениям до введения глюкозы; <sup>5)\*</sup>  $p < 0,05$  — по отношению к соответствующим значениям до введения Панкрагена

**Динамика уровня С-пептида в условиях глюкозотолерантного теста у старых самок макак резусов до введения Панкрагена, на 10-й день введения и через 3 нед после его отмены,  $M \pm m$**

Показатель, мкМЕ/мл	До введения глюкозы	Время после введения глюкозы, мин					Площадь ответа, мкМЕ/мл•мин
		5	15	30	60	120	
<i>До введения Панкрагена</i>							
С-пептид	58±4 <sup>1)*</sup>	86±6 <sup>2)*</sup>	75±7 <sup>1)*</sup>	53±8	58±6	41±3	7910±610
<i>На 10-й день введения Панкрагена</i>							
С-пептид	46±9	66±8 <sup>3)*</sup>	68±13	70±10	58±10	35±7	7240±920
<i>Через 3 нед после отмены Панкрагена</i>							
С-пептид	57±6	94±10	95±10	69±10	73±9	45±3	9230±570

<sup>1)\*</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>2)\*</sup>  $p < 0,001$  — по отношению к соответствующим значениям у молодых животных; <sup>3)\*</sup>  $p < 0,05$  — по отношению к соответствующим значениям до введения Панкрагена

менений концентрации С-пептида также проявляла тенденцию к снижению (см. табл. 4). Таким образом, динамика концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида в ответ на введение стандартной дозы глюкозы приобретала характер, сходный с реакцией островкового аппарата поджелудочной железы у молодых животных. Представленные результаты указывают на способность Панкрагена частично восстанавливать развивающуюся при физиологическом старении инсулинрезистентность.

Несмотря на однонаправленные изменения в динамике концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида в ответ на введение Панкрагена у большинства животных, следует отметить, что у одного животного (№ 3881) наблюдали отличия в реакции островкового аппарата поджелудочной железы на введение Панкрагена. Так, у этого животного, в ответ на введение стандартной дозы глюкозы, на 10-й день введения Панкрагена было отмечено не понижение уровней инсулина и С-пептида через 5 и 15 мин после ее введения, а, наоборот, их увеличение, более выраженное в отношении С-пептида. Так, концентрация инсулина и С-пептида в крови у этого животного, в ответ на введение стандартной дозы глюкозы на фоне введения Панкрагена, соответственно, составляла 105 и 330 мкМЕ/мл против 12 и 110 мкМЕ/мл до введения препарата. Следует отметить, что исходный уровень С-пептида у этого животного также был выше по сравнению с концентрацией этого пептида у других старых животных (110 против 46±9 мкМЕ/мл в целом по группе). При этом динамика концентрации глюкозы носила характер, сходный с характером изменений концентрации глюкозы в условиях глюкозотолерантного теста у остальных животных. Представленные данные указывают на дисфункцию β-клеток островкового аппарата поджелу-

дочной железы у данного животного в базальных условиях и способность Панкрагена восстанавливать нарушенную толерантность к глюкозе, главным образом, путем активации секреции инсулина с последующим увеличением транспорта глюкозы в ткани. При этом повышение секреции инсулина сопровождалось нарушениями трансформации проинсулина в инсулин. Сходные данные были выявлены и для лиц пожилого возраста с нарушенной толерантностью к глюкозе [3].

Положительный эффект Панкрагена в отношении восстановления нарушенной толерантности к глюкозе частично сохранялся и через 3 нед после прекращения введения Панкрагена (см. табл. 2, 3, 4). Так, концентрация глюкозы, в ответ на введение стандартной дозы глюкозы, через 3 нед после отмены Панкрагена демонстрировала динамику, сходную с динамикой уровня глюкозы у этих животных на фоне введения Панкрагена, и была сходной с динамикой концентрации глюкозы у молодых животных (см. табл. 2). Скорость «исчезновения» глюкозы оставалась практически такой же, как и на фоне введения Панкрагена, и была статистически значимо выше по сравнению с аналогичным показателем в базальный период — 13,6±0,8 против 12,1±0,5 % в 1 мин до введения Панкрагена,  $p < 0,05$  (см. табл. 1).

Концентрация инсулина в крови через 5 и 15 мин в ответ на введение стандартной дозы глюкозы в восстановительный период была ниже, чем у этих же животных до введения Панкрагена, и носила сходный характер с аналогичным показателем на фоне введения Панкрагена (см. табл. 3). В отличие от инсулина, концентрация С-пептида не только полностью восстанавливалась, но и несколько превышала аналогичные показатели у этих же животных в базальный период (см. табл. 4). У выше обсуждаемого животного № 3881 через

3 нед после отмены Панкрагена концентрация инсулина и С-пептида также возвращалась к исходным значениям, то есть таким, какие наблюдали до введения Панкрагена.

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования подтверждено ранее сделанное нами заключение [2, 5–7] о развитии в процессе физиологического старения у лабораторных приматов относительной инсулинрезистентности, сходной с аналогичным возрастным феноменом у человека. Десятидневный инъекционный курс Панкрагена приводил к восстановлению у старых самок макаков резусов нарушенной толерантности к глюкозе, главным образом путем повышения чувствительности периферических тканей к инсулину. Однако у отдельных животных с исходным нарушением функции  $\beta$ -клеток возможно устранение нарушенной толерантности к глюкозе путем стимулирующего влияния Панкрагена на секрецию проинсулина и инсулина с последующим повышением транспорта глюкозы в периферические ткани. Восстанавливающий эффект Панкрагена на функцию поджелудочной железы у старых животных частично сохранялся и через 3 нед после отмены препарата. Полученные данные дают основание полагать, что Панкраген может быть перспективным средством для коррекции возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы и у лиц пожилого возраста.

### Литература

1. Аметов А. С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Пробл. эндокринологии. 2002. Т. 48. № 3. С. 31–37.
2. Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х., Лапин Б. А. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб.: Наука, 2007.
3. Bryhni B., Arnesen E., Jenssen T. G. Associations of age with serum insulin, proinsulin and the proinsulin-to-insulin ratio: a cross-sectional study // BMC Endocr. Dis. 2010. Vol. 10. Article 21. doi:10.1186/1472-6823-10-21.
4. DeFronzo From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Diabetes. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.
5. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. K., Lapin B. A. Peptide correction of age-related hormonal dysfunction of the pancreas in monkeys // Bull. Exp. Biol. Med. 2004b. Vol. 138. № 1. P. 80–83.
6. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. K., Lapin B. A. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // Exp. Geront. 2005. Vol. 40. P. 51–57.
7. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Oganyan T. E., Lapin B. A. Age-associated changes in hormonal function of the pancreas and regulation of blood glucose in monkeys // Bull. Exp. Biol. Med. 2004a. Vol. 137. № 3. P. 280–283.
8. Harwood H. J., Listrani P., Wagner J. D. Nonhuman primates and other animal models in diabetes research // J. Diabetes Sci. Technol. 2012. Vol. 6. № 3. P. 503–514.
9. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
10. Khavinson V. K., Malinin V. V., Grigoriev E. I., Ryzhak G. A. Tetrapeptide regulating blood glucose level in diabetes mellitus: US Patent N 7,491,703 17.02. 2009.
11. Tigno X. T., Gerzanich G., Hansen B. C. Age-related changes in metabolic parameters of nonhuman primates // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2004. Vol. 59. № 11. P. 1081–1088.
12. Wagner J. D., Cann J. A., Zhang L., Harwood H. J. Diabetes and obesity research using nonhuman primates // Nonhuman primates in biomed. res. (2nd ed.). 2012. Vol. 2. P. 699–732.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 662–667

N. D. Goncharova<sup>1</sup>, L. G. Ivanova<sup>1</sup>, T. E. Oganyan<sup>1</sup>, A. A. Vengerin<sup>1</sup>, V. Kh. Khavinson<sup>2</sup>

#### IMPACT OF TETRAPEPTIDE PANCRAGEN ON ENDOCRINE FUNCTION OF THE PANCREAS IN OLD MONKEYS

<sup>1</sup> Research Institute of Medical Primatology, RAMS, Sochi 354376; e-mail: ndgoncharova@mail.ru;

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

Significant increase of the elderly in the demographic structure of a modern society is one of the main reasons for increase in the number of patients with diabetes type 2 and impaired glucose tolerance. The purpose of this research was to study impact of Pancragen (tetrapeptide *Lys-Glu-Asp-Trp*) on endocrine function of the pancreas of non-human primates, female rhesus monkeys, and to elucidate the possibility of its use for correction age-related dysfunction of pancreatic islet apparatus. In old animals after the glucose administration (standard dose) in control period, a reduced glucose «disappearance» rate and a higher values of insulin and C-peptide peaks (5 and 15 min after the glucose injection) were observed in comparison with young animals in similar experiments. Pancragen administration (50  $\mu$ g/animal per day during 10 days, intramuscularly) to old monkeys caused markedly increased the glucose «disappearance» rate, normalized the plasma insulin and C-peptide dynamics in response to glucose administration. The recovering effect of Pancragen on the function of the pancreas partially remained 3 weeks after discontinuation of the drug. Thus, Pancragen is a promising factor for restoring the age-related endocrine dysfunction of primates.

**Key words:** islet apparatus of the pancreas, aging, Pancragen, non-human primates

2014 • ТОМ 27, № 4

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 4 2014  
Том 27  
Vol. 27

# Успехи GERONTOLOGII

Advances in Gerontology

Молекулярные и физиологические  
механизмы старения

Факторы окружающей среды  
и старение

Диагностика, клиническая картина  
и лечение заболеваний у пожилых

Проблемы геронтостоматологии

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

