

Н. Д. Гончарова¹, Л. Г. Иванова¹, Т. Э. Оганян¹, А. А. Венгерин¹, В. Х. Хавинсон²

КОРРЕКЦИЯ ТЕТРАПЕПТИДОМ ПАНКРАГЕНОМ НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ У СТАРЫХ САМОК МАКАК РЕЗУСОВ

¹ Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, 354376 Адлер, Сочи, Весёлое-1, Россия; e-mail: ndgoncharova@mail.ru; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Цель исследования — сравнительное изучение влияния препарата «Панкраген» (Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург) на гормональную функцию поджелудочной железы в сравнении с широко используемым гипогликемическим препаратом — глимепиридом. В опытах использовали 9 старых (20–25 лет) клинически здоровых самок макак резусов (*Macaca mulatta*), пяти из которых в течение 10 дней вводили Панкраген (0,05 мг/сут внутримышечно на 1 животное), а четверым — глимепирид (4 мг/сут перорально на 1 животное). Взятые образцы крови у всех животных с последующим анализом в них уровня глюкозы, инсулина и С-пептида проводили до введения препаратов, на фоне введения и после их отмены как в начальных условиях, так и на фоне нагрузки экзогенной глюкозой. Курс Панкрагена и глимепирида приводил к снижению уровня глюкозы в крови в обеих группах старых животных в начальных условиях. Действие Панкрагена также сопровождалось нормализацией уровня инсулина и С-пептида в плазме крови, что свидетельствует о его восстанавливающем эффекте на нарушенную толерантность к глюкозе у старых животных. В то же время, курс глимепирида оказывал более выраженный и отсроченный гипогликемический эффект, а также приводил к стимуляции секреции С-пептида, существенно не влияя на секрецию инсулина. Полученные данные дают основание полагать, что Панкраген эффективен и безопасен в случае возрастного дисбаланса эндокринной функции поджелудочной железы и может быть применен при нарушенной толерантности к глюкозе у лиц пожилого возраста.

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

Одной из основных задач современной диабетологии является поиск препаратов, способных эффективно снижать уровень глюкозы в крови без риска развития гипогликемических состояний, что особенно важно при их использовании в пожилом возрасте. Выбор препаратов для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также лиц с

нарушенной толерантностью к глюкозе в пожилом возрасте часто осложняется полиморбидностью заболеваний, необходимостью одновременного приема нескольких лекарственных препаратов, а также высокой частотой острых сердечно-сосудистых осложнений вследствие гипогликемии, обусловленной сахароснижающей терапией [6]. В этой связи обращают на себя внимание экспериментальные и клинические данные о регулирующем влиянии пептидного препарата «Панкраген» (Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии) на функцию островкового аппарата поджелудочной железы (ОАПЖ) [4, 7–9, 14]. Так, у больных сахарным диабетом 2-го типа было выявлено, что курс Панкрагена приводит к снижению уровня глюкозы и инсулина натощак и в условиях глюкозотолерантного теста, а также к снижению индекса инсулинрезистентности [7]. В эксперименте на лабораторных приматах было продемонстрировано восстанавливающее действие Панкрагена на нарушенную при старении функцию ОАПЖ [4]. Сходство клинических испытаний и экспериментальных исследований на приматах позволило сделать заключение о возможности использования Панкрагена для лечения нарушенной толерантности к глюкозе у лиц пожилого и старческого возраста [4]. Однако остается не исследованным вопрос о характере осложнений, возникающих у индивидов пожилого возраста в процессе лечения Панкрагеном, в частности возможно ли возникновение гипогликемических состояний.

С учетом вышесказанного, представляет существенный интерес сравнительная оценка функции ОАПЖ у индивидов на фоне лечения Панкрагеном и современными сахароснижающими препаратами. Целью нашего исследования явилось сравнительное изучение влияния тетрапептида Панкрагена на гормональную функцию ОАПЖ в сравнении с

глимепиридом — препаратом из группы сульфониламочевины 2-го поколения — в эксперименте на лабораторных приматах старого возраста.

Материалы и методы

В опытах использовали 9 старых (20–25 лет) клинически здоровых самок макак резусов (*Macaca mulatta*), содержащихся в питомнике Научно-исследовательского института медицинской приматологии (Сочи). Животных обычно содержали в вольерах или клетках группами, а на время эксперимента отсаживали в индивидуальные метаболические клетки в изолированную комнату с естественным световым и температурным режимом (свет с 6.00 ч до 18.00 ч; температура от +22 до +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 4 раза на протяжении 14 дней у всех старых животных проводили взятие образцов крови натошак (в 9.00–9.30 утра) и однократно — глюкозотолерантный тест для оценки эндокринной функции поджелудочной железы в базальных условиях (фоновые показатели). Затем животным в течение 10 дней вводили препараты: 1-й группе старых животных (5 особей) — внутримышечно «Панкраген» (тетрапептид *Lys–Glu–Asp–Trp*, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург) в дозе 0,05 мг/сут на 1 животное в 9.00–9.30 ч утра, использовали инъекционную форму препарата (раствор в ампулах по 0,1 мг в 1 мл; серия 010206); 2-й группе старых животных (4 особи) — препарат сравнения «Глемаз» («Química Montpellier S.A., Vago Group Company», Аргентина) в дозе 4 мг/сут перорально на 1 животное. На протяжении всего периода введения препаратов и в восстановительный период у животных обеих групп 7 раз проводили взятие образцов крови натошак, а также на 10-й день введения препаратов и спустя 3 нед после их отмены — глюкозотолерантные тесты для оценки изменений эндокринной функции поджелудочной железы под воздействием препаратов.

Глюкозотолерантный тест выполняли как описано ранее [3, 4, 11–13]. 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 мин) 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 гормонального анализа.

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 [3, 4, 11–13]. Содержание инсулина и С-пептида определяли иммуноферментным методом 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 ответа 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 с помощью формулы трапеции, как было описано ранее [2].

Статистическую обработку результатов анализа проводили с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). В таблицах и рисунках представлены средние арифметические значения и среднеквадратичные ошибки средних арифметических значений ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

До введения препаратов концентрация исходного уровня глюкозы у старых животных 1-й и 2-й групп была практически одинаковой — соответственно, $3,4 \pm 0,4$ и $3,9 \pm 0,3$ ммоль/л. Значения уровня глюкозы у старых животных были сопоставимы с ранее нами опубликованными для молодых животных ($3,6 \pm 0,3$ ммоль/л), полученными в эксперименте, проходившем в идентичных условиях и с использованием таких же методик [4]. В ответ на

введение стандартной дозы глюкозы у старых животных в обеих группах величина подъема глюкозы через 5 мин была статистически значимо выше по сравнению с аналогичным подъемом уровня глюкозы, описанным ранее для молодых животных (соответственно, $10,4 \pm 0,6$ ммоль/л в 1-й группе и $11,4 \pm 0,6$ ммоль/л во 2-й группе при $7,9 \pm 0,6$ ммоль/л у молодых животных, $p < 0,01$). Кроме того, у старых животных обеих групп отмечали снижение скорости «исчезновения» экзогенной глюкозы из циркуляции в течение первых 5 мин после введения глюкозы по сравнению с аналогичным показателем у молодых животных (соответственно, $12,1 \pm 0,5$ % в мин в 1-й группе и $11,7 \pm 0,4$ % в мин во 2-й группе при $14,2 \pm 0,4$ % в мин у молодых животных, $p < 0,01$). Эти данные указывают на нарушение у старых животных толерантности к глюкозе, прежде всего в течение первых 5 мин после нагрузки организма глюкозой.

На фоне введения Панкрагена не отмечено значимых изменений уровня гликемии натощак ($3,5 \pm 0,3$ ммоль/л на фоне введения препарата по отношению к $3,4 \pm 0,4$ ммоль/л до его введения). В условиях глюкозотолерантного теста под действием Панкрагена (рис. 1, а) величина подъема концентрации глюкозы через 5 мин после введения стандартной дозы глюкозы была значимо ниже по сравнению с соответствующими значениями до начала курса данного препарата (соответственно, $8,7 \pm 0,3$ ммоль/л на фоне введения Панкрагена и $10,4 \pm 0,6$ ммоль/л до начала курса данного препарата, $p < 0,05$). Скорость «исчезновения» глюкозы

при этом статистически значимо увеличивалась ($p < 0,05$), табл. 1.

Введение глимепирида старым самкам макак резус приводило к снижению гликемии натощак по отношению к исходным значениям (соответственно, $2,9 \pm 0,2$ ммоль/л на фоне введения глимепирида против $3,5 \pm 0,3$ ммоль/л до начала курса данного препарата, $p < 0,05$) и по отношению к уровню гликемии в 1-й группе ($p < 0,05$). Динамика снижения гликемии в условиях глюкозотолерантного теста на фоне введения глимепирида (см. рис. 1, а) носила несколько иной характер, чем в группе, получавшей Панкраген: уровень глюкозы через 5 мин после нагрузки глюкозой был значимо выше по сравнению с таковым на фоне введения Панкрагена (соответственно $10,1 \pm 1,4$ ммоль/л на фоне введения глимепирида против $8,7 \pm 0,3$ ммоль/л на фоне введения Панкрагена, $p < 0,05$). Кроме того, отмечали статистически значимое снижение уровня глюкозы через 1 ч после введения стандартной дозы глюкозы (см. рис. 1, а). Статистически значимым было снижение площади под кривой изменения концентрации глюкозы на фоне введения глимепирида (табл. 2). В отличие от Панкрагена, глимепирид не оказывал влияния на скорость «исчезновения» глюкозы в течение первых 5 мин после введения стандартной дозы глюкозы (см. табл. 1).

Через 3 нед после отмены Панкрагена концентрация глюкозы в ответ на введение стандартной дозы глюкозы демонстрировала динамику, сходную с динамикой уровня глюкозы у этих животных на фоне введения Панкрагена (см. рис. 1, б).

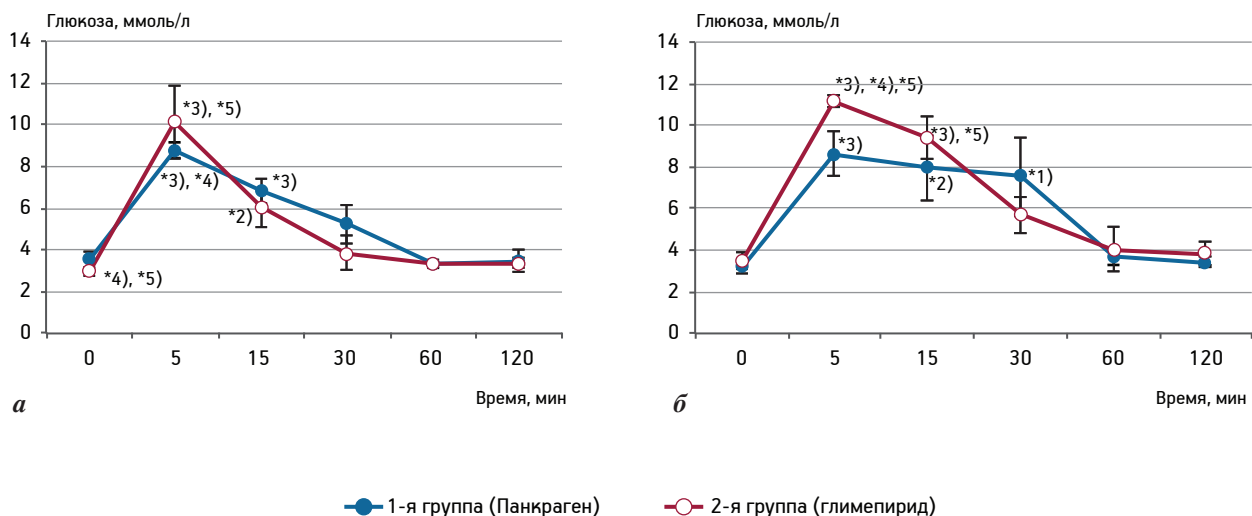


Рис. 1. Динамика уровня глюкозы в условиях глюкозотолерантного теста у самок макак резус обеих групп на 10-й день введения Панкрагена и глимепирида (а) и через 3 нед после отмены препаратов (б), $M \pm m$.

*¹) $p < 0,05$, *²) $p < 0,01$; *³) $p < 0,001$ — по отношению к соответствующим значениям до введения глюкозы; *⁴) $p < 0,05$ — по отношению к соответствующим значениям до введения Панкрагена или глимепирида; *⁵) $p < 0,05$; *⁶) $p < 0,01$ — межгрупповые различия

Скорость «исчезновения» стандартной дозы глюкозы из периферической крови в первые 5 мин после ее введения у самок макак резусов в период наблюдения, $M \pm m$

Период наблюдения	Скорость «исчезновения» стандартной дозы глюкозы через 5 мин после ее введения, % в мин	
	1-я группа (Панкраген)	2-я группа (глимепирид)
До введения препаратов	12,1±0,5	11,7±0,4
На фоне введения препаратов	13,6±0,2*	12,5±1,1
Через 3 нед после отмены препаратов	13,6±0,7*	11,9±0,3

* $p < 0,05$ — по сравнению с соответствующим значением до введения препарата

Динамика площади ответа под кривой изменений концентрации глюкозы в плазме крови в течение 120 мин после введения стандартной дозы глюкозы у самок макак резусов, $M \pm m$

Период наблюдения	Площадь ответа, ммоль/л в мин	
	1-я группа (Панкраген)	2-я группа (глимепирид)
До введения препаратов	680±50	860±50
На фоне введения препаратов	670±40	510±120*
Через 3 нед после отмены препаратов	750±80	790±140

* $p < 0,01$ — по сравнению с соответствующим значением до введения препарата

Скорость «исчезновения» глюкозы оставалась практически такой же, как и на фоне введения Панкрагена, и была статистически значимо выше по сравнению с аналогичным показателем в начальный период (см. табл. 1). После отмены глимепирида все изменения в динамике глюкозотолерантных тестов, а также в начальном уровне глюкозы нивелировались (см. рис. 1, б).

До введения препаратов значения концентрации инсулина в 1-й и 2-й группах не различались и проявляли тенденцию к повышению по отношению к соответствующим значениям у молодых животных (соответственно, 22 ± 7 мкМЕ/мл в 1-й группе и 14 ± 6 мкМЕ/мл во 2-й группе против 8 ± 2 мкМЕ/мл у молодых животных) [4]. В ответ на введение стандартной дозы глюкозы у старых животных в обеих группах величина подъема инсулина через 5 мин была статистически значимо выше по сравнению с аналогичным подъемом уровня инсулина у молодых животных (соответственно, 70 ± 16 мкМЕ/мл в 1-й группе и 53 ± 10 мкМЕ/мл во 2-й группе против 17 ± 3 мкМЕ/мл у молодых животных, $p < 0,01$). Полученные данные хорошо согласуются с результатами наших ранее опубликованных работ [3, 4, 11–13] и указывают на развитие относительной резистентности периферических тканей к инсулину у старых животных, а также с данными, приводимыми для человека [1, 10].

Курс Панкрагена приводил к некоторому снижению уровня инсулина натощак. В условиях глюкозотолерантного теста (рис. 2, а) отмечали статистически значимое снижение инсулина через 5 мин и тенденцию к снижению через 15 мин после введения стандартной дозы глюкозы. Курс глимепирида в целом по группе не приводил к существенным изменениям уровня инсулина натощак и на фоне глюкозотолерантного теста. Следует лишь отметить тенденцию к понижению уровня инсулина через 5 и 60 мин после введения стандартной дозы глюкозы.

Через 3 нед после отмены Панкрагена концентрация инсулина в крови носила сходный характер с аналогичными показателями на фоне введения препарата (см. рис. 2, б). После отмены глимепирида наблюдали неожиданное улучшение в ответной реакции поджелудочной железы на нагрузку глюкозой. В частности, регистрировали статистически достоверное снижение уровня инсулина через 5 мин после введения глюкозы по сравнению с аналогичным показателем у этих же животных до введения глимепирида (см. рис. 2, б).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нормализующем влиянии курса Панкрагена на уровень инсулина в плазме периферической крови у старых животных как натощак, так и в условиях нагрузки экзогенной глюкозой. Представленные результаты, в дополнение к дан-

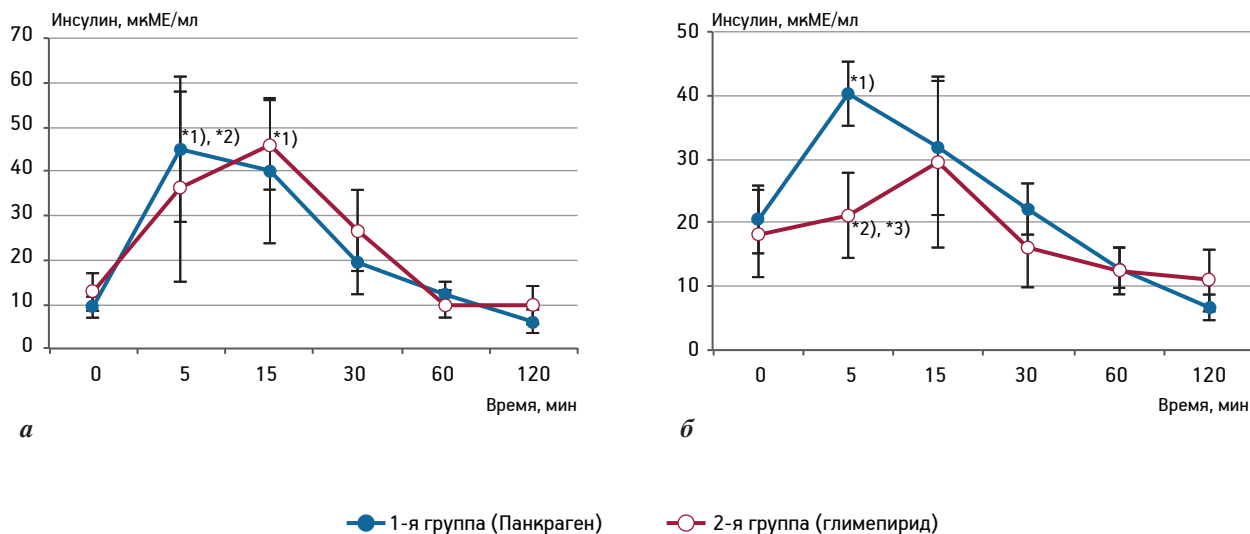


Рис. 2. Динамика уровня инсулина в условиях глюкозотолерантного теста у самок макак резусов обеих групп на 10-й день введения Панкрагена и глимепирида (а) и через 3 нед после отмены препаратов (б), $M \pm m$.

*1) $p < 0,05$ — по отношению к соответствующим значениям до введения глюкозы; *2) $p < 0,05$ — по отношению к соответствующим значениям до введения Панкрагена или глимепирида; *3) $p < 0,001$ — межгрупповые различия

ным по улучшению динамики уровня глюкозы в условиях глюкозотолерантного теста и увеличению скорости «исчезновения» глюкозы, указывают на способность Панкрагена восстанавливать развивающуюся при физиологическом старении инсулин-резистентность. По-видимому, это обусловлено, в первую очередь, повышением чувствительности периферических тканей к инсулину и β -клеток ОАПЖ к глюкозе. В отличие от Панкрагена, курс глимепирида не оказывал существенного влияния на уровень инсулина в плазме крови у старых животных, а также вызывал выраженное снижение уровня гликемии натощак и некоторое нарушение динамики уровня глюкозы.

Также была определена концентрация С-пептида в крови старых самок макак резусов. В пластинчатом комплексе β -клеток поджелудочной железы под действием эндопептидаз проинсулин расщепляется на С-пептид и собственно инсулин, которые высвобождаются в кровоток в эквивалентном количестве [5]. Клиренс С-пептида более медленный, чем инсулина, поэтому концентрация С-пептида в крови выше и стабильнее, что позволяет использовать этот показатель для оценки функции ОАПЖ [5]. До введения препаратов концентрация С-пептида в 1-й и 2-й группах значимо не различалась (табл. 3). На фоне введения Панкрагена отмечали статистически значимое снижение концентрации С-пептида через 5 мин после введения стандартной дозы глюкозы. Через 3 нед после отмены Панкрагена концентрация С-пептида не только полностью восстанавливалась, но и несколько превышала аналогичные показатели у этих

же животных в начальный период. Таким образом, на фоне введения Панкрагена динамика концентрации С-пептида носила сходный характер с динамикой концентрации инсулина в плазме крови у старых макак резусов, что также свидетельствует о нормализующем влиянии Панкрагена на функцию ОАПЖ.

Курс глимепирида приводил к повышению уровня С-пептида как натощак, так и через 5, 15 и 30 мин после введения стандартной дозы глюкозы (см. табл. 3). После отмены глимепирида концентрация С-пептида несколько понижалась как натощак, так и через 5 и 15 мин после введения стандартной дозы глюкозы. Кроме того, наблюдали тенденцию к снижению площади ответа по сравнению с аналогичными показателями у этих же животных на фоне введения глимепирида (см. табл. 3). Таким образом, при отсутствии существенного влияния на уровень инсулина эти данные все же могут указывать на возможность стимулирующего влияния глимепирида на секрецию проинсулина β -клетками ОАПЖ при одновременном отсутствии стимулирующего влияния на активность протеолитических ферментов, расщепляющих проинсулин на инсулин и С-пептид. Выявленные изменения в концентрации гормонов и глюкозы в результате курса глимепирида можно объяснить его стимулирующим влиянием на синтез проинсулина с нарушением трансформации последнего в инсулин и С-пептид.

**Динамика уровня С-пептида в условиях глюкозотолерантного теста у самок макак резусов обеих групп
в период наблюдения, $M \pm m$**

Группа животных	Концентрация С-пептида, мкМЕ/мл						Площадь ответа, мкМЕ/мл в мин
	до введения глюкозы	время после введения глюкозы, мин					
		5	15	30	60	120	
<i>До введения препаратов</i>							
1-я группа (Панкраген)	58±4	86±6 ^{*2)}	75±7	53±8	58±5	41±3	7750±410
2-я группа (глимепирид)	39±6	65±17	54±20	51±4	57±14	45±5	6855±1160
<i>На фоне введения препаратов</i>							
1-я группа (Панкраген)	46±8	66±7 ^{*3)}	68±12	70±11	58±3	35±6	7240±830
2-я группа (глимепирид)	57±9	95±46	100±33	70±15	58±8	45±8	9480±2240
<i>Через 3 нед после отмены препаратов</i>							
1-я группа (Панкраген)	57±6	94±10	95±10 ^{*1)}	69±10	73±8	45±3	9230±510
2-я группа (глимепирид)	42±11	69±17	86±33	69±12	55±11	49±8	8120±1340

^{*1)} $p < 0,05$, ^{*2)} $p < 0,01$ — по отношению к соответствующим значениям до введения глюкозы; ^{*3)} $p < 0,05$ — по отношению к соответствующим значениям до введения препарата

Заключение

Полученные данные подтверждают ранее сделанное нами заключение [3, 4, 11–13] о развитии возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы у лабораторных приматов. Десятидневный курс Панкрагена приводил к восстановлению у старых животных нарушенной толерантности к глюкозе путем повышения чувствительности периферических тканей к инсулину и β -клеток поджелудочной железы к глюкозе, с нормализацией уровня глюкозы, инсулина и С-пептида в плазме крови. В то же время, курс глимепирида оказывал более выраженный и отсроченный гипогликемический эффект, а также приводил к стимуляции секреции С-пептида, существенно не влияя на секрецию инсулина. В отличие от сбалансированного влияния Панкрагена, действие глимепирида менее физиологично в условиях возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы, что ограничивает применение глимепирида на стадии развития нарушенной толерантности к глюкозе. Полученные данные дают основание полагать, что Панкраген эффективнее и безопаснее в случае возрастного дисбаланса функции островкового аппарата поджелудочной железы и может быть применен при нарушенной толерантности к глюкозе у лиц пожилого возраста.

Литература

1. Аметов А. С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Пробл. эндокринолог. 2002. Т. 48. № 3. С. 31–37.

2. Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П. Полиморфизм реакции системы гипоталамус–гонады на длительное введение агониста люлиберина // Пробл. эндокринолог. 1989. Т. 35. № 2. С. 62–67.

3. Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х., Лапин Б. А. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб.: Наука, 2007.

4. Гончарова Н. Д., Иванова Л. Г., Оганян Т. Э. и др. Влияние тетрапептида Панкрагена на эндокринную функцию поджелудочной железы // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 4. С. 662–667.

5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг, 2003.

6. Дедов И. И., Шестакова М. Г. Сахарный диабет в пожилом возрасте. М., 2007.

7. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. и др. Перспективы применения Панкрагена для коррекции метаболических нарушений у людей пожилого возраста // БЭБиМ. 2011. Т. 151. № 4. С. 436–438.

8. Хавинсон В. Х. Влияние тетрапептида на биосинтез инсулина у крыс аллоксановым диабетом // БЭБиМ. 2005. Т. 140. № 10. С. 453–456.

9. Хавинсон В. Х., Севостьянова Н. Н., Дурнова А. О. и др. Тетрапептид стимулирует функциональную активность клеток поджелудочной железы при старении // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 680–684.

10. DeFronzo R. A. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. Kh., 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.

14. Khavinson V. Kh., 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.

N. D. Goncharova¹, L. G. Ivanova¹, T. E. Oganyan¹, A. A. Vengerin¹, V. Kh. Khavinson²

**CORRECTION OF IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE USING TETRAPEPTIDE (PANCRAGEN)
IN OLD FEMALE RHESUS MONKEYS**

¹ Research Institute of Medical Primatology, Veseloe-1, Sochi, Adler 354376; e-mail: ndgoncharova@mail.ru;

² St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., St. Petersburg 197110

The aim of the investigation was comparative study of the influence tetrapeptide Pancragen (St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg) on hormonal function of the pancreas compared to the effect of widely used hypoglycemic drug — glimepiride. The investigation involved 9 old (20–25 years) clinically healthy rhesus monkey females (*Macaca mulatta*). Five of them were injected with Pancragen (0,05 mg/animal per day during 10 days, intramuscularly) for 10 days; 4 animals received glimepiride (4 mg/animal per day during 10 days, *per os*). Blood samples were taken from all the animals with subsequent analysis of glucose, insulin and C-peptide levels; the manipulation was performed before administration of the drugs, on the background of their administration and after their withdrawal in basal conditions, as well as during glucose tolerance testing. Pancragen and glimepiride administration induced the decrease of blood glucose basal levels in both groups of old monkeys. Pancragen also normalized insulin and C-peptide levels suggesting its recovering effect on the disturbed tolerance to glucose in old animals. At the same time, glimepiride administration led to a more expressed and delayed hypoglycemic effect and C-peptide secretion stimulation without any significant effect on insulin secretion. The data suggest that Pancragen is effective and safe for correction of age-related imbalance of endocrine pancreatic function, and can be used for elderly patient with disturbed glucose tolerance.

Key words: *pancreas, aging, Pancragen, glimepiride, laboratory primates*