

УДК 616-092:543.645.6

ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩИЙ ПЕПТИД: ОТДЕЛЬНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ

© Белых А.Е., Бобынцев И.И.

Кафедра патофизиологии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: bobig@mail.ru

В обзоре обобщены результаты исследований физиологических эффектов дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) за почти сорокалетний период от момента его открытия, свидетельствующие о его высокой физиологической активности и полифункциональном характере биологических эффектов. Представлены данные о происхождении и локализации, деградации и транспорте пептида в организме, проведен анализ его взаимодействия с нейромедиаторами головного мозга и регуляторными системами организма. Показаны механизмы нейротропного, антиоксидантного, мембраностабилизирующего, стресс-лимитирующего и других эффектов ДСИП. Обращено внимание на противоречивые и дискуссионные данные литературы о некоторых механизмах и особенностях действия пептида.

Ключевые слова: дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП), регуляторные пептиды, антиоксидантная система, свободнорадикальное окисление, стресс-лимитирующая система, стресс.

DELTA SLEEP-INDUCING PEPTIDE: SEVERAL BIOLOGICAL EFFECTS AND MECHANISMS OF THEIR DEVELOPMENT

Belykh A.E., Bobyntsev I.I.

Pathophysiology Department of Kursk State Medical University, Kursk

The review summarizes the results of studies of physiological effects of delta sleep-inducing peptide (DSIP) for a nearly forty-year period since its discovery that proves its high physiological activity and multifunctional nature of biological effects. The review provides the data about the origin and localization, degradation and transport of the peptide in a body. The interaction with the brain neurotransmitters and body regulatory systems has been analyzed. The mechanisms of neurotropic, antioxidant, membrane-stabilizing, stress-limiting and other effects of DSIP are shown. A particular attention is drawn to controversial and debated literature data about some mechanisms and features of the peptide action.

Keywords: delta sleep-inducing peptide, DSIP, regulatory peptides, antioxidant system, free radical oxidation, stress-limiting system, stress.

История изучения дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) насчитывает почти сорок лет, однако до настоящего времени многие аспекты его биологических эффектов и механизмов их реализации имеют малоизученный и одновременно явно противоречивый характер. Известно, что ДСИП является нонапептидом с молекулярной массой 848,98 Да и имеет формулу Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu [77]. По своей структуре ДСИП не может быть отнесен ни к одному из ныне существующих пептидных семейств. Важно отметить, до сих пор не выявлены белок-предшественник ДСИП, кодирующий его ген, а также специфические рецепторы ДСИП и кодирующие их гены [22, 67]. Так, некоторые авторы предполагают наличие гомолога ДСИП, кодируемого геном JMJD1B и отличающегося остатками только двух аминокислот, который может являться предшественником белковых эндогенных пептидов с ДСИП-подобной активностью [67]. Возможно существование ДСИП в составе по меньшей мере трех высокомолекулярных предшественников неизвестной структуры [22].

Также известно, что ДСИП может обратимо и специфично связываться с большой белковой молекулой в плазме и спинномозговой жидкости [42, 58]. Наличие подобных белков-носителей может оказывать существенное воздействие на реализацию биологических свойств ДСИП, способствуя его активации или инактивации, взаимодействию с клетками-мишенями, охране от протеаз и т.д., а также вносить вклад в развитие других характеристик, например, конформационных изменений и диссоциации образовавшегося комплекса, в зависимости от условий среды и состояния организма [13]. Биохимические исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что молекула ДСИП крайне лабильна и при введении *in vivo* быстро разрушается. Период ее полужизни в организме не превышает нескольких минут [22]. Молекула ДСИП, принимая различные свернутые конформации, распадающиеся после отщепления остатка триптофана, может находиться как в нативной форме, так и фосфорилированной и гликозилированной [22, 44, 73].

Говоря о вопросах инактивации ДСИП следует отметить, что относительно деградации

данного пептида известно не много. Обнаружена аминопептидаза ДСИП [55, 64], под действием которой наблюдается быстрое высвобождение N-концевого триптофана и последующего аланина, а также серина, что указывает на расщепление нейтральной эндопептидазой связи Ala-Ser и последующего воздействия на фрагмент Ser-Gly-Glu аминопептидазы. Поэтому, возможно, продукты протеолиза ДСИП и обуславливают его биологические эффекты [13, 22].

Локализация ДСИП-подобной иммунореактивности характеризуется значительными межвидовыми различиями. Методом иммунофлюоресценции у различных видов животных данный вид иммунореактивности был обнаружен в районе диагональной связки Брока, вентральной перегородки и передних областей гипоталамуса; меньше – в вентролатеральной части гипоталамуса; единичные очаги – в треугольном ядре перегородки [49]. Также установлено, что ДСИП-подобная иммуно-реактивность часто встречается в областях гонадотропин-рилизинг-гормонподобной реактивности, колокализуется с окситоцином-нейрофизином-1 [22], меланинконцентрирующим гормоном [90], тиреотропным гормоном [45], пептидами секреторных клеток желудочно-кишечного тракта (гастрин/холецистокинин, секретин, РУУ (пептид тирозин-тирозин)/глицентин) [22]. ДСИП-подобная иммунореактивность была обнаружена в меланокортикотропах промежуточной доли гипофиза и в большой субпопуляции кортикотропов зона tuberalis дистальной части [49]. ДСИП-подобный материал в гипофизе был найден в субпопуляции клеток с адренкортикотропином и альфа-меланотропином [52]. Подобная локализация пептида позволяет предполагать его модулирующую роль в функционировании различных отделов гипоталамо-гипофизарной системы [49], реализующуюся по ауто- или паракринному механизму [90].

Частая совместная локализация ДСИП-подобной и гонадотропин-рилизинг-гормон-подобной иммунореактивности установлена в мозге человека [91]. Кроме того, ДСИП колокализован в гипофизе с гормоном роста и вызывает в культуре клеток дозозависимое увеличение его секреции [44], что может являться механизмом гипохолестеринемического эффекта пептида при старении за счет регуляции выделения данного гормона [8].

С помощью методов автордиографии, радиоиммунного анализа и иммуноцитохимии была установлена локализация меченого ДСИП непосредственно в нейронах (но не глиальных клетках) ствола мозга [54], на мембранных

структурах гипофиза и эпифиза, с наибольшей степенью сродства к последнему [13, 58]. У человека гипофиз, вероятно, не является местом синтеза ДСИП плазмы крови, учитывая снижение количества ДСИП-подобной иммунореактивности в плазме крови больных синдромом Иценко-Кушинга [22, 53].

Для понимания механизмов реализации эффектов экзогенного пептида важным вопросом является возможность его проникновения в мозг через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Установлено, что пептид преодолевает его как специфически в области дна IV желудочка, так и путем пассивной диффузии [22, 43, 56] и достаточно равномерно распределяется в структурах мозга [19, 98]. Прохождению молекул пептида через ГЭБ способствует его амфифильное строение: N-концевые аминокислоты гидрофобны, а C-концевая – гидрофильна [28], что может позволять проникать через ГЭБ в свободном виде.

Важное значение для реализации биологических эффектов ДСИП имеет его взаимодействие с основными нейромедиаторными системами организма. Так, ДСИП и катехоламины совместно локализованы в хромоаффинных гранулах мозгового слоя надпочечников, где ДСИП-подобная иммунореактивность связана с клетками, содержащими норадреналин [45, 52]. Введение пептида вызывает у крыс увеличение содержания адреналина в тканях мозга, печени (с максимумом концентрации через 3 часа) и надпочечников (наибольшее повышение – через 1 час) [6]. Двусторонняя адреналэктомия сопровождается увеличением уровней иммунореактивности ДСИП в плазме и гипофизе через пять суток [45], а гиперкортизолизм (у больных синдромом Кушинга) – уменьшением ДСИП в плазме [53], что позволяет рассматривать пептид как активный регулятор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в частности, адренергической системы [13, 45].

В то же время имеются данные, что внутрибрюшинное введение ДСИП приводит в коре больших полушарий крыс к достоверному снижению уровня адреналина и повышению содержания норадреналина и серотонина без изменения концентрации дофамина. Учитывая тормозную функцию норадренергической системы в коре, эти данные свидетельствуют активации ДСИП тормозных процессов в структурах мозга [71]. Подтверждением данного эффекта пептида является и активация синапсов тормозного типа в сенсомоторной коре, сопровождавшаяся расширением синаптической щели аксосоматических синапсов, появлением

пула мелких аксонных окончаний, формирующих контакты на телах пирамидных нейронов, уменьшением среднего значения профилей пресинапсов. При этом ДСИП также способен незначительно уменьшать интенсивность синаптической трансмиссии в коре, что ультраструктурно проявлялось сужением синаптической щели и уменьшением размеров шипикового аппарата. Данные эффекты могут обуславливать способность ДСИП участвовать в процессах структурной модуляции синаптической пластичности и перестройки межнейронных взаимоотношений, определяя адаптацию функций нервной ткани к внешним условиям. В частности, в условиях гипотермии предварительное введение ДСИП вызывает угнетение нейротрансмиссии в возбуждающих аксошиповых контактах и появление большого числа тормозных десмосомовидных контактов при самосогревании [29, 65, 75]. Участие ДСИП в формировании тормозных процессов подтверждается и способностью повышать сниженную в условиях холодного стресса концентрацию тормозного медиатора и нейромодулятора гомокарнозина в мозге в 3,3 раза по сравнению с контрольными животными [5, 13].

Есть данные о стимуляции выработки основного тормозного медиатора — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и продопаминергическом действии ДСИП [15].

Наличие на концевом участке молекулы ДСИП глутаминовой кислоты способствует реализации его эффектов посредством блокирования возбуждающего действия глутамата за счет снижения чувствительности «быстрых» ионотропных NMDA-рецепторов глутаматергической системы мозга и последующего нивелирования глутаматной стрессиндуцированной эксайтотоксичности. Влияния пептида на AMPA/каинатные глутаматные и ГАМК-рецепторы не было установлено [86, 88]. Однако при этом известно, что адаптогенные эффекты ДСИП в условиях гипербарооксигенации реализуются через дифференцированное изменение баланса нейромедиаторных аминокислот — ГАМК, глутаминовой и аспарагиновой [63], а сам пептид вызывает существенную дозозависимую потенциацию ГАМК-активируемых токов, а также блокаду NMDA-активируемых токов в нейронах [60]. Предотвращение ингибирования пептидом экспрессии c-Fos при введении антагониста NMDA-рецепторов дизоцилпина также подтверждает возможность ДСИП реализовывать свои эффекты через NMDA-рецепторы [89].

В ряде исследований показана способность ДСИП снижать базальный уровень АКТГ и блокировать его выброс после введения кортиколиберина [36, 50, 72, 77]. Однако имеются работы, в которых ингибирующая активность ДСИП в отношении секреции КТРГ, АКТГ и кортизола [81, 96], а также вазопрессина [50] не была выявлена.

Высокая биологическая активность ДСИП может быть обусловлена его способностью оказывать существенное разнообразное влияние на мембраны клеток. Выраженный мембраностабилизирующий эффект пептида показан в отношении нейрональных (синаптических, митохондриальных и миелинизированных), эритроцитарных и лейкоцитарных мембран в результате пролонгированного влияния ДСИП на суточную динамику концентраций катехоламинов и серотонина в коре и подкорковых структурах, а также фазных изменений в равновесии про- и антиоксидантных систем [2].

Кроме того, ДСИП повышал структурную упорядоченность белок-липидной фазы мембран эритроцитов в результате увеличения степени погружения белков в липидный бислой и/или снижения степени их агрегации и увеличения микровязкости зон белок-липидных контактов, а также обуславливал дополнительный отрицательный заряд на поверхности [10, 13, 40, 41]. В то же время пептид увеличивал подвижность элементов мембран эритроцитов предположительно за счет вытеснения ряда мембранных белков [33].

Кроме того, учитывая данные о воздействии некоторых пептидов на плазматическую мембрану с образованием ионных каналов непосредственно молекулой пептида при ее внедрении в липидный матрикс [35, 97], а также отдельные сообщения о прямом воздействии полипептидов, например, на Na^+ - и Ca^{2+} -каналы [35, 93], в том числе — о регуляции ДСИП активности Ca^{2+} -, Mg^{2+} -, Na^+ -, K^+ -АТФаз [27], нельзя исключать и подобную возможность реализации механизма действия ДСИП [13].

Известно, что эффекты пептида могут реализовываться уже на уровне генетического аппарата. В физиологических условиях ДСИП повышает экспрессию гена c-Fos, являющегося маркером активности нейронов, в различных отделах лимбической системы, которые играют триггерную роль в развитии эмоциональных реакций на стресс и формируют их нейромедиаторную интеграцию, что вызывает активацию комплекса сомато-вегетативных проявлений. В то же время пептид вызывает снижение стресс-индуцированной экспрессии

данного гена у крыс, преимущественно обладающих предрасположенностью к эмоциональному стрессу [85]. Последнее обстоятельство способствует усилению стрессорезистентности за счет подавления синтеза АКТГ и, как следствие, глюкокортикостероидов, выступающих в качестве главного фактора стрессорного ответа [86-89].

Введение экзогенного ДСИП крысам разного возраста ежемесячно курсами по 5 дней приводит к увеличению экспрессии генов СОД 1 (Sod1) и глутатионпероксидазы 1 (Gpx1) в мозге и ядродержащих клетках крови, экспрессия которых снижается при физиологическом старении организма [62]. Также показано участие в регуляции активности генетического аппарата на уровне транскрипции аналогов ДСИП [78, 80, 92] и его возможность снижать частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей [74].

В селезенке мышей ДСИП активирует рибонуклеотидредуктазу (фермент, играющий ключевую роль в синтезе ДНК) и, как следствие, может увеличивать синтез белка [76], что также подтверждается фактом блокирования его влияния на количество Fos-позитивных клеток в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса ингибитором белкового синтеза циклогексимидом [87].

Участие ДСИП в регуляции экспрессии генов раннего ответа, способствующих изменению программы клеточного ответа вплоть до включения защитных механизмов, позволяет предположить, что антистрессорное действие ДСИП определяется не только его непосредственным влиянием на конкретный фермент, но и целым каскадом запускаемых им биохимических реакций [19].

В настоящее время в литературе имеется значительный объем данных о физиологических эффектах ДСИП и его влиянии на развитие и течение целого ряда патологических процессов. В частности, после однократного введения ДСИП на 5-е сутки в системе кроветворения наблюдался выброс в кровяное русло повышенного количества стойких к гемолизу молодых эритроцитов, изменения в крови уровня важнейших вазоактивных веществ (серотонина и гистамина), относящихся к системе регуляции микроциркуляции [2]. У крыс внутрибрюшинное введение ДСИП в дозе 60 нмоль/кг предотвращало вызванное иммобилизационным стрессом увеличение уровня бета- и гамма-глобулиновых фракций крови, поддерживая их уровень вблизи контрольных значений, а также вызывало уменьшение числа лимфоцитов и

моноцитов, регенеративный сдвиг в лейкоцитарной формуле [21].

Действие пептида на иммунную систему представляется неоднозначным. Так, ДСИП в миокарде интактных мышей увеличивал содержание ИЛ-6 на 40%, не влияя на содержание ИЛ-1 и ИЛ-2. В гипоталамусе введение ДСИП вызывало почти трехкратное увеличение ИЛ-6 по сравнению с интактными животными, тогда как при этом в гипоталамусе пептид не влиял на уровень ИЛ-6, но увеличивал содержание ИЛ-1 [1]. Введение ДСИП интактным крысам и после холодового воздействия повышало активность миелопероксидазы в нейтрофилах крови [13].

С использованием электронной микроскопии установлена активация ядерного и белоксинтезирующего аппарата нервных клеток сенсомоторной коры после введения ДСИП [75]. Увеличение синтеза РНК и белка в нервных клетках после внутрибрюшинного введения ДСИП интактным животным показано также в других исследованиях [30, 31, 9].

ДСИП способен оказывать влияние на терморегуляцию гомойотермных животных. В условиях нормотермии внутрибрюшинное введение пептида в дозе 120 мкг/кг ведет к снижению ректальной температуры крыс с наибольшим отклонением от исходного уровня через 55 минут. В условиях выхода из 2,5-часовой гипотермии ДСИП замедляет процесс самосогревания по сравнению с контролем, особенно на начальных этапах (в течение первого часа) [32]. Однако также известно, что ДСИП вызывал повышение ректальной температуры у крыс, содержащихся в при +20...+22°C; а у крыс, содержащихся при температуре 0...+4°C – в зависимости от дозы снижал, нормализовал или вообще не влиял на ректальную температуру, не приводя к гипотермическому эффекту [13, 95].

Достаточно противоречивыми представляются также данные литературы об участии ДСИП в регуляции сна, согласно которым эффекты пептида варьируют в широком диапазоне – от способности к его подавлению до, наоборот, гипногенной активности [22, 23, 28].

При физической нагрузке (30-минутное плавание у крыс) действие пептида направлено на поддержание работоспособности животного, путем удлинения длительности периода, в течение которого не развивалось утомление [26]. У интактных крыс ДСИП способствует повышению резистентности организма благодаря развитию состояния «преадаптации» путем фазной смены в течение первых суток после инъекции различных стадий реакции тренировки и активации [2].

ДСИП и его аналоги могут выступать в качестве факторов эндогенной стабилизации возбудимости головного мозга, обладающих мощной противоэпилептической и антиконвульсантной активностью [82, 83]. Экспериментально установлено, что введение ДСИП в дозе 120 мкг/кг перед моделированием экспериментальной формы эпилепсии препятствовало развитию судорожного состояния, нормализуя активность ферментов МАО А (субстрат – преимущественно серотонин и норадреналин) и МАО Б (субстрат – преимущественно дофамин) в ряде отделов головного мозга [19]. Аналогичный нормализующий эффект в отношении указанных ферментов, а также ацетилхолинэстеразы был обнаружен в мозге линейных крыс Вистар и Август в дозе 60 мкг/кг массы тела на фоне системного введения амфетамина, что дает основание предполагать роль пептида как адаптогена межцентральных отношений при патологии ЦНС [16]. При моделировании гиперактивности дофаминергической системы у крыс Вистар ДСИП способен увеличивать активность моноаминоксидазы и глутаматдегидрогеназы в различных структурах мозга (активность этих ферментов не изменяется в структурах сенсомоторной коры), не влияя на ацетилхолинэстеразу и аминоксипептидазу [79]. В то же время при холодовом стрессе пептид не оказывал влияние на концентрацию ни одной из форм моноаминоксидазы в митохондриальной фракции мозга, но предотвращал изменения субстратной специфичности МАО типа А, способствуя повышению содержания в тканях моноаминов, которые могут проявлять двойственную роль (как гормонов, так и медиаторов) в механизмах экстренной адаптации [4, 13].

Введение пептида предрасположенным к стрессу животным в условиях отрицательного эмоционального состояния, вызванного стимуляцией вентромедиального гипоталамуса, оказывает протективное действие на нейроны дорсального гиппокампа за счет уменьшения их активности. Напротив, у крыс, не получавших пептид, в соответствующих зонах наблюдалось повышение частоты импульсации. При этом у животных, обладающих устойчивостью к стрессорам, под действием пептида характерным являлось увеличение чувствительности аналогичных нейронов после стимуляции эмоциогенных зон гипоталамуса [17]. При стимуляции латерального гипоталамуса ДСИП также уменьшил чувствительность нейронов дорсального гиппокампа [61]. Данные явления могут лежать в основе «регуляторного

экранизирующего эффекта», объясняющего подавление реакций мозговых структур на восприятие внешних сенсорных стимулов через перестройку нейромедиаторных систем [20]. Отмеченная перестройка может проявляться как активацией серотонинергической системы (при снижении активности дофаминергической) [51], так и повышением концентрации дофамина (за счет ингибирования МАО типа Б) [13, 4].

Предварительная инъекция ДСИП предотвращает появление вызванных гипотермией грубых нарушений ультраструктуры сенсомоторной коры. Данные свойства реализуются преимущественно за счет кариотропного действия пептида, уменьшения количества рибосом при сохранности цистерн эндоплазматической сети, что свидетельствует о прекращении активного биосинтеза и высокой экономичности функционирующих структур. Косвенно эти факты могут говорить о реализации пролонгированных эффектов ДСИП через его влияние на геном [29, 65, 75].

В условиях гипотермии пептид предотвращает изменения в содержании норадреналина, адреналина и дофамина, повышая уровень ДОФА и серотонина в коре больших полушарий крыс. После самосогревания же происходит повышение ДОФА, серотонина и норадреналина [71].

Известны данные об анальгетических эффектах ДСИП за счет усиления связывания мет-энкефалина с опиатными рецепторами [36, 77, 94]. Пептид в концентрациях 10^{-10} , 10^{-9} М стимулирует высвобождение мет-энкефалина у крыс в синапсосамах ствола мозга, гипоталамуса, коры, гиппокампа и таламуса (но не в стриатуме). Данный эффект обусловлен способностью ДСИП напрямую влиять на нервные окончания мет-энкефалинсодержащих нейронов, где происходит поглощение Ca^{2+} с последующим включением Ca^{2+} -зависимых механизмов высвобождения описанного нейропептида [68].

ДСИП оказывал влияние на высвобождение мелатонина, которое не изменялось после введения β -адреноблокатора пропранолола, α_1 -адреноблокатора празозина и антагониста опиоидных рецепторов налоксона, что свидетельствует о возможности реализации данного эффекта без участия норадренергической и опиоидной систем [70]. В то же время увеличение секреции мелатонина в ответ на введение ДСИП полностью устранялось предварительным введением ингибитора аминоксипептидаз фенантролина, что указывает на реализацию данного стимулирующего эффекта пептида с участием триптофана, высвобождающего в ходе его деградации [69].

ДСИП обладает липидокорригирующим эффектом, выражающимся в его способности к снижению уровня общих липидов, общего холестерина, холестеролового коэффициента атерогенности при повышении холестерина антиатерогенных липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови животных разных возрастов. Эти данные объясняются исследователями участием пептида, в том числе, в регуляции транскрипции генов специфических областей ДНК, ответственных за образование липолитических ферментов, ферментов синтеза желчных кислот и стероидных гормонов, а также усилением транспорта холестерина из крови в печень [8].

Известны данные о стресс-лимитирующих эффектах пептида [36, 46, 57, 72, 94]. Показано, что адаптогенные свойства ДСИП при различных стрессорных состояниях проявляются при его превентивном введении. При этом пептид способствует замене и переводу стресс-реакции на более эффективные и экономичные адаптационные стратегии. Его нормализующее действие в значительной степени реализуется в отношении тех показателей, которые претерпевают наибольшие изменения при моделировании патологического состояния [18, 19, 28].

Введение ДСИП интактным крысам создает в мозге состояние «преадаптации» за счет увеличения активности серотонинергической системы при одновременном снижении количества норадреналина и дофамина. Эффекты пептида при остром болевом стрессе не однозначны в различных отделах мозга животных, однако общая тенденция преимущественной активации серотонинергической стресс-лимитирующей системы сохранялась [3]. Указанные эффекты подтверждаются в условиях гипоксии и физической нагрузки, при которых введение ДСИП в дозе 120 мкг/кг оказывает влияние на регуляцию соотношения катехоламинов и серотонина в отделах мозга, ответственных за развитие стресс-реакции и адаптации [26]. Эти данные могут также свидетельствовать о гомеостатической роли пептида и его нейромодулирующем и антистрессорном эффектах.

Участие ДСИП в стресс-лимитирующих механизмах может быть обусловлено возможностью оказывать влияние на процессы свободнорадикального окисления. Предполагается, что ДСИП не обладает прямой антирадикальной активностью и его эффекты опосредованы активацией системы антиоксидантной защиты [9, 34]. К механизмам антиоксидантных эффектов

дельта-сон индуцирующего пептида можно отнести его способность влиять на активность НАДН-дегидрогеназы как одного из главных источников образования супероксидного анион-радикала. При старении пептид выступает в роли стабилизатора уровня данного фермента, снижая его содержание в митохондриальной фракции мозга крыс до некоторого стационарного уровня (обеспечивающего при этом достаточную выработку АТФ и нормальное функционирование клеток) или, наоборот, повышая концентрацию данной дегидрогеназы, например, в сердечной мышце и печени в те периоды, когда наблюдается максимальное снижение ее активности. Функция других ферментов электрон-транспортной цепи митохондрий, например, сукцинатдегидрогеназы, как минимум, не нарушается или так же поддерживается [7].

Пептид способен препятствовать окислительной модификации белков в ходе физиологического старения. Его подкожное введение в дозе 100 мкг/кг массы тела снижает содержание в различных тканях (печень, селезенка, скелетные мышцы) карбонильных групп, служащих показателями интенсификации окислительных процессов. Уменьшение прогрессирующего снижения содержания SH-групп, являющихся наиболее чувствительными к воздействию активных форм кислорода, азота и хлора, также служит свидетельством ограничения окислительной модификации белков. Более того, ДСИП в физиологических условиях способен снижать в крови уровень глюкозы, выступающей в качестве модифицирующего аминокислоты и нуклеиновые кислоты агента. Как следствие, введение пептида снижает процессы гликозилирования, например, гемоглобина. Данные факты, помимо прочего, позволяют предположить наличие у ДСИП как способности участвовать в регуляции секреции инсулина и глюкагона (о чем косвенно может говорить его накопление в поджелудочной железе при внутривенном введении [59]), так и возможности влияния на активность белков-переносчиков мембраны клеток [48].

В то же время описан и гипергликемический эффект ДСИП, когда введение пептида увеличивало на протяжении трех суток ранее сниженный вследствие холодового стресса уровень глюкозы в крови крыс. Предполагается, что данный эффект может быть опосредован увеличением концентрации катехоламинов, угнетающих высвобождение инсулина на фоне усиления продукции глюкагона через стимуляцию α -адренергических рецепторов в островках Лангерханса [13].

Отдельного внимания заслуживают данные о способности ДСИП стабилизировать мембраны клеток. В частности, известно, что развивающаяся в ходе старения инактивация мембраносвязанных белков и появление своеобразных пор ведет к нарушению текучести и проницаемости мембран и, как следствие, к увеличению пептидгидролазной активности в растворимой цитоплазматической фракции мозга, сердечной мышцы и печени. Поэтому снижение выхода кислых пептидгидролаз в этих условиях на фоне подкожного введения ДСИП может свидетельствовать о его стабилизирующем влиянии на мембраны лизосом. Помимо непосредственных антиоксидантных эффектов пептида, данные свойства можно объяснить его положительным влиянием на содержание восстановленного глутатиона, активирующего сульфгидрильные группы аденилатциклазы и, тем самым, повышающего внутриклеточный уровень цАМФ, который принимает непосредственное участие в обеспечении стабильности мембран лизосом. На фоне этого в тканях печени, сердца и мозга ДСИП избирательно усиливает внутрилизосомальную активность кислых пептидгидролаз, обеспечивающих защитную аутофагию, деградацию aberrantных белков и эффективное удаление «дефектных» субклеточных частиц, которые снижают адаптационные способности, запускают проапоптотические пути и приводят к гибели клетки [25].

Стабилизация структур мембран животных под влиянием ДСИП также показана при холодном стрессе [24, 47]. В условиях последнего пептид способен угнетать секрецию и периферические эффекты катехоламинов [6, 47]. В то же время некоторые авторы говорят о несостоятельности ДСИП при предотвращении последствий патологического действия низкой температуры на клеточные мембраны нейронов и эритроцитов, а также миелина. Инъекция ДСИП не способна лимитировать возникновение гидропических изменений (острый отек и набухание), уменьшение подвижности белков, нарушение транспортных процессов, агрегации синаптических везикул [66].

Мембраностабилизирующий эффект ДСИП при воздействии холода проявляется в нормализации структурной организации мембран эритроцитов, предотвращении накопления полярных соединений в глубинных слоях и модификации поверхностного слоя мембран эритроцитов крыс. Это может быть важным механизмом компенсаторно-приспособительных изменений в ответ на действие стресса, так как в мембраносвязанном состоянии наблюдается активация многих ферментативных систем,

выполняющих большое количество функций внутри клетки [10, 13, 40, 41].

Предварительное введение пептида способно снижать, а в некоторых случаях и предотвращать индуцированную гипокинезией, гипоксией или физической нагрузкой активацию процессов ПОЛ в мозге и крови крыс [26, 47]. В стандартных условиях однократное внутрибрюшинное введение ДСИП в дозе 120 мкг/кг вызывало уменьшение содержания продуктов перекисного окисления (первичных – диеновые конъюгаты, и вторичных – шиффовы основания) в мозге, печени и эритроцитах крыс на фоне увеличения антиоксидантной емкости тканей за счет ферментативных (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидазная система) и неферментативных (мочевина, мочевая кислота, восстановленный глутатион) компонентов. При этом ДСИП не изменял активность прооксидантного фермента ксантиноксидазы, являющегося источником супероксидного анион-радикала, но снижал ее увеличенную при холодном стрессе активность и не влиял на уровни церулоплазмينا и ряда низкомолекулярных азотсодержащих метаболитов, входящих в систему антиоксидантной защиты, в плазме крови [11-13, 38-39, 47].

В условиях стандартного светового режима (12 часов свет – 12 часов темнота) ДСИП вызывал у мышей повышение общей антиоксидантной активности головного мозга и супероксиддисмутазы печени. При пятидневном световом стрессе, заключающемся в отсутствие периодов темноты при содержании животных, подкожное введение ДСИП вело к снижению хемолюминесценции и повышению общей антиоксидантной активности печени. Представляется интересным, однако, что под действием ДСИП активность фермента антиоксидантной защиты глутатион-пероксидазы печени как при стандартном освещении, так и в условиях стресса существенно снижалась (на 82% и 69% соответственно) [14]. Данный парадокс при этом трактуется авторами не как признак снижения уровня антиоксидантной активности в тканях, в силу параллельно наблюдающегося повышения активности других компонентов той же системы (в данном случае – супероксиддисмутазы). Возможно, в данном случае имеет место феномен истощения некоторых компонентов ферментативной системы при активно текущих процессах утилизации активных форм кислорода, ранее описанный, например, для СОД и каталазы [84].

Напротив, на примере холодного стресса имеются данные об определенном превалировании «глутатионового механизма» в эффектах

ДСИП за счет его наиболее мощного стимулирующего эффекта на активность глутатионпероксидазной системы (включающей глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу и восстановленный глутатион) тканей крысы. При этом в мозге, печени и эритроцитах крыс ДСИП способствовал скоординированности функций ферментов антиоксидантной системы и нормализовал ее состояние, что проявлялось также в значительном повышении ранее сниженной активности супероксиддисмутазы и каталазы. В этих же условиях пептид вызывал снижение внеклеточных механизмов ферментативной и неферментативной антиоксидантной защиты, уменьшая в плазме крови уровни церулоплазмينا, мочевины и мочевой кислоты. Концентрация упомянутых метаболитов азотистого обмена также снижалась и в тканях [11-13, 37-39, 47].

Таким образом, за многолетнюю историю изучения ДСИП накоплен значительный объем информации, свидетельствующий о его высокой физиологической активности и полифункциональном характере биологических эффектов. Подобный спектр активности является характерным для регуляторных пептидов. В то же время ряд описанных эффектов пептида имеет противоречивый характер, а предполагаемые механизмы их реализации не во всех случаях представляются достаточно обоснованными и подтвержденными данными из различных источников. В связи с этим видится целесообразным проведение дальнейших исследований по выяснению не только роли пептида в регуляции физиологических процессов, но и возможности коррекции целого ряда важных процессов при различных патологических реакциях организма. С учетом клинического опыта использования фармакологических препаратов, созданных на основе ДСИП, в качестве нейротропных средств и описанных в данном обзоре антиоксидантных и мембраностабилизирующих эффектов по прежнему весьма актуальным представляется применение пептида для нивелирования стрессиндуцированных сдвигов в органах и тканях при различных видах стрессорного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян Л.М., Захарян Г.В., Мелконян М.М. Изменение содержания иммуноцитоклинов в сердце мышей в условиях воздействия шума и при введении дельта-сон индуцирующего пептида // Georgian Med News. – 2008. – № 5 (158). – С. 45-48.
2. Альперович Д.В., Лысенко А.В., Михалева И.И., Менджерцицкий А.М. Преадаптация организма к действию неблагоприятных факторов путем введения эндогенного адаптогена – дельта-сон индуцирующего пептида // Нейрохимия. – 1999. – Т. 16, № 1. – С. 29-36.
3. Белякова Е.И., Колмакова Т.С. Влияние пептида дельта-сна на моноаминергические системы мозга крыс в начальный период ноцицептивного воздействия // Нейрохимия. – 2007. – Т. 24, № 2. – С. 156-160.
4. Бондаренко Т.И., Кричевская А.А., Горошинская И.А. Влияние пептида дельта-сна на активность моноаминоксидаз и содержание гистамина в мозгу и крови крыс при действии холодового стресса // Нейрохимия. – 1986. – Т. 5, № 4. – С. 408-412.
5. Бондаренко Т.И., Кричевская А.А., Папакина И.Г. Влияние пептида дельта-сна на содержание гомокарнозина в мозгу крыс при действии холодового стресса // Физиол. журн. СССР. – 1989. – Т. 75, № 12. – С. 1788-1790.
6. Бондаренко Т.И., Кричевская А.А., Шейкина И.В., Кирюхина Е.В. Влияние пептида дельта-сна на содержание адреналина в тканях крыс в норме и при действии холодового стресса // Укр. биохим. журн. – 1990. – Т. 62, № 5. – С. 34-38.
7. Бондаренко Т.И., Кутилин Д.С., Михалева И.И. Влияние пептида дельта-сна на активность ферментов электрон-транспортной цепи митохондрий разных тканей крыс при старении организма // Успехи геронтологии. – 2014. – Т. 27, № 3. – С. 496-502.
8. Бондаренко Т.И., Майборода Е.А., Михалева И.И., Прудченко И.А. Метаболические эффекты дельта-сон индуцирующего пептида при физиологическом старении // Эксперим. и клин. фармакология. – 2013. – Т. 76, № 9. – С. 22-26.
9. Бондаренко Т.И., Майборода Е.А., Михалева И.И., Прудченко И.А. Механизм реализации геропротекторной активности дельта-сон индуцирующего пептида // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 1. – С. 80-92.
10. Бондаренко Т.И., Милютин Н.П., Михалева И.И., Носкова Н.В. Мембраностабилизирующий эффект дельта-сон индуцирующего пептида при стрессе // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1998. – Т. 126, № 9. – С. 325-327.
11. Бондаренко Т.И., Милютин Н.П., Шустанова Т.А., Михалева И.И. Регуляторное влияние дельта-сон индуцирующего пептида на активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах и тканях крыс при холодовом стрессе // Рос. физиол. журнал. – 1999. – Т. 85, № 5. – С. 671-679.
12. Бондаренко Т.И., Шустанова Т.А., Милютин Н.П., Михалева И.И. Регуляция дельта-сон индуцирующим пептидом перекисного окисления липидов в мозге крыс при холодовом стрессе // Нейрохимия. – 1999. – Т. 16, № 3. – С. 218-226.
13. Бондаренко Т.И., Шустанова Т.А. Молекулярные эффекты дельта-сон индуцирующего пептида в регуляции гомеостаза при стрессе // Вопросы

- биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – Т. 8, № 12. – С. 45-63.
14. *Войтенков В.Б., Попович И.Г., Арутюнян А.В., Опарина Т.И., Прокопенко В.М.* Влияние пептида дельта-сна на свободнорадикальные процессы в головном мозгу и печени мышей при различных световых режимах // *Успехи геронтологии.* – 2008. – Т. 21, № 1. – С. 53-55.
 15. *Войтенков В.Б., Попович И.Г., Забежинский М.А., Михалева И.И.* Влияние препарата пептида дельта-сна «Дельтаран» на продолжительность жизни, физиологические показатели и канцерогенез у мышей // *Успехи геронтологии.* – 2009. – Т. 22, № 4. – С. 646-654.
 16. *Герштейн Л.М., Доведова Е.Л., Хрусталева Д.А.* Морфохимическая характеристика структур мозга крыс после воздействия дельта-сон индуцирующего пептида на фоне хронического введения амфетамина // *Морфология.* – 2004. – № 3. – С. 74-77.
 17. *Григорчук О.С., Умрюхин П.Е.* Влияние пептида дельта-сна на активность нейронов дорсального гиппокампа в условиях стимуляции вентромедиального гипоталамуса // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* – 2012. – № 1. – С. 8-14.
 18. *Доведова Е.Л., Ашмарин И.П.* Действие пептида дельта-сна на активность моноаминоксидаз и ацетилхолинэстеразы в субклеточных фракциях из различных образований мозга крыс // *Бюл. эксперим. биол. мед.* – 1982. – Т. 93, № 5. – С. 56-58.
 19. *Доведова Е.Л., Ещенко Н.Д.* Действие дельта-сон индуцирующего пептида на метаболизм моноаминов при экспериментальной эпилепсии // *Вестник СПбГУ. Серия 3: Биология.* – 2011. – № 2. – С. 68-74.
 20. *Доведова Е.Л., Хрусталева Д.А.* Активность ферментов обмена некоторых биогенных аминов в структурах мозга крыс линии Август при действии пептида дельта-сна // *Нейрохимия.* – 2005. – № 1. – С. 44-48.
 21. *Казанджян Р.В., Саргсян А.С.* Исследование эффекта дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) на содержание белковых фракций и лейкоцитов в крови крыс в условиях иммобилизационного стресса // *Нейрохимия.* – 2000. – № 2. – С. 126-130.
 22. *Ковальзон В.М., Стрекалова Т.В.* Дельта-сон индуцирующий пептид – тридцать лет спустя // *Нейрохимия.* – 2006. – Т. 23, № 4. – С. 276-282.
 23. *Ковальзон В.М., Фесенко Г.Н., Калихевич В.Н., Ардемасова З.А., Королева С.В., Ашмарин И.П.* «Скрытые» свойства нейропептидов: гипногенная активность трипептидного комплекса DSIP + NPY + ANP // *Нейрохимия.* – 2006. – Т. 23, № 1. – С. 63-66.
 24. *Кричевская А.А., Бондаренко Т.И., Крупеникова Е.Ю., Михалева И.И.* Влияние пептида дельта-сна на состояние мембран мозга при действии холодного стресса // *Физиол. журнал СССР.* – 1986. – № 6. – С. 843-845.
 25. *Кутилин Д.С., Бондаренко Т.И., Михалева И.И.* Влияние дельта-сон индуцирующего пептида на состояние мембран лизосом и интенсивность лизосомального протеолиза в разных тканях крыс при физиологическом старении организма // *Успехи геронтологии.* – 2014. – Т. 27, № 3. – С. 488-495.
 26. *Лысенко А.В., Альперович Д.В., Ускова Н.И., Менджерщицкая Л.Г., Михалева И.И.* Сравнительное изучение эффективности применения дельта-сон индуцирующего пептида для коррекции функционально-метаболических сдвигов в условиях гипоксии и физической нагрузки // *Нейрохимия.* – 1999. – Т. 16, № 1. – С. 37-44.
 27. *Лысенко А.В., Менджерщицкий А.М.* Изменение активности Ca^{2+} -зависимых протеиназ и АТФаз при коррекции функционального состояния дельта-сон индуцирующим пептидом // *Успехи физиол. наук.* – 1994. – Т. 25, № 3. – С. 87-90.
 28. *Лысенко А.В., Менджерщицкий А.М.* Свойства и механизмы реализации эффектов пептида, индуцирующего дельта-сон // *Успехи совр. биологии.* – 1995. – Т. 115, вып. 6. – С. 729-739.
 29. *Мацониис А.Э., Павлов И.Ю., Пашаева Д.Э., Менджерщицкий А.М., Повилайтите П.Е.* Рекомбинация ультраструктуры неокортекса зимоспящих в процессе адаптации к гипотермии // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* – 1996. – Т. 122, № 11. – С. 582-589.
 30. *Менджерщицкий А.М., Лысенко А.В., Ускова Н.И., Мацониис А.Э., Самецкий Е.А.* Соотношение нейромедиаторных аминокислот при сравнительном анализе стресспротекторных эффектов ДСИП и пирасетама // *Вопр. мед. химии.* – 1995. – № 5. – С. 16-19.
 31. *Менджерщицкий А.М., Ускова Н.И., Лысенко А.В., Самецкий Е.А.* Исследование механизма противосудорожного эффекта дельта-сон индуцирующего пептида в условиях повышенного давления кислорода // *Физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* – 1996. – Т. 82, № 1. – С. 59-64.
 32. *Павлов И.Ю., Мацониис А.Э., Менджерщицкий А.М., Кураев Г.А., Михалева И.И., Загинишин Р.Х., Повилайтите П.Е.* Влияние неокиоторфина и дельта-сон индуцирующего пептида на ректальную температуру крыс в норме, при гипотермии и в период самосогревания // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* – 1998. – № 7. – С. 113-115.
 33. *Рихирева Г.Т., Голубев И.Н., Копыловский С.А., Прудченко И.А., Михалева И.И.* Взаимодействие дельта-сон индуцирующего пептида с клеточными мембранами *in vitro* // *Биоорганич. химия.* – 1999. – Т. 25, № 5. – С. 334-340.
 34. *Рихирева Г.Т., Маклецова М.Г., Менджерщицкий А.М., Вартанян Л.С., Гуревич С.М., Лозовская Е.Л., Копыловский С.А., Рылова А.В., Михалева И.И., Прудченко И.А.* Изменение интенсивности свободнорадикальных реакций в органах крыс при гипокинетическом стрессе и защите дельта-сон индуцирующим пептидом и его тирозинсодержащим аналогом // *Известия РАН.* – 1993. – № 2. – С. 243-256.

35. Рыбальченко В.К., Могилевич Б.Р., Островская Г.В. Роль липидного матрикса плазматической мембраны в процессе передачи информации регуляторными пептидами // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1993. – Т. 115, № 5. – С. 477-478.
36. Стрекалова Т.В. Дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП): проблемы эндогенного происхождения и биологической активности // Нейрохимия. – 1998. – Т. 15, № 3. – С. 227-238.
37. Шустанова Т.А., Бондаренко Т.И., Милютинна Н.П., Михалёва И.И. Особенности регуляции дельта-сон индуцирующим пептидом свободнорадикальных процессов в тканях и мембранах эритроцитов интактных животных и при стрессе // Успехи физиологических наук. – 2003. – № 1. – С. 31-44.
38. Шустанова Т.А., Бондаренко Т.И., Милютинна Н.П., Михалева И.И. Регуляция дельта-сон индуцирующим пептидом свободнорадикальных процессов в тканях крыс при холодовом стрессе // Биохимия. – 2001. – Т. 66, № 6. – С. 632-639.
39. Шустанова Т.А., Бондаренко Т.И., Милютинна Н.П. Свободнорадикальный механизм развития холодового стресса у крыс // Рос. физиол. журн. – 2004. – Т. 90, № 1. – С. 73-82.
40. Шустанова Т.А., Милютинна Н.П., Бондаренко Т.И. Влияние дельта-сон индуцирующего пептида на структурное состояние мембран эритроцитов крыс при холодовом стрессе // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т. 128, № 9. – С. 317-320.
41. Шустанова Т.А., Милютинна Н.П., Бондаренко Т.И. Влияние дельта-сон индуцирующего пептида на структурное состояние и поверхностный заряд мембран эритроцитов крыс в норме и при холодовом стрессе в опытах *in vivo* и *in vitro* // Биологические мембраны. – 2001. – Т. 18, № 4. – С. 275-281.
42. Banks W.A., Kastin A.J., Coy D.H. Delta sleep-inducing peptide crosses the blood-brain-barrier in dogs: some correlations with protein binding // Pharmacol Biochem Behav. – 1982. – Vol. 17, N 5 – P. 1009-1014.
43. Banks W.A. Peptides and the blood-brain barrier // Peptides. – 2015. – Vol. 72, N 16-19. doi: 10.1016/j.peptides.2015.03.010.
44. Bjartell A. Delta-sleep inducing peptide: a Mammalian regulatory peptide. – Lund: Grahns Boktrycker, 1990. – P. 9-42.
45. Bjartell A., Sundler F., Ekman R. Immunoreactive delta sleep-inducing peptide in the rat hypothalamus, pituitary and adrenal gland: effects of adrenalectomy // Horm Res. – 1991. – Vol. 36, N 1-2. – P. 52-62.
46. Bogolepov N.N., Popova E.N., Koplík E.V., Krivitskaya G.N., Sudakov K.V. Structural-functional organization of neurons in the cerebral cortex of rats with different levels of resistance to emotional stress in conditions of exposure to delta sleep-inducing peptide // Neurosci Behav Physiol. – 2004. – Vol. 34, N 6. – P. 611-616.
47. Bondarenko T.I., Milyutina N.P., Shustanova T.A., Mikhaleva I.I. The effects of delta sleep-inducing peptide on the intensity of lipid peroxidation and xanthine oxidase activity in rat tissues during cold stress // Neurosci Behav Physiol. – 2001. – Vol. 31, N 1. – P. 83-86.
48. Bondarenko T.I., Sorokina I.A., Mayboroda E.A., Durkanaeva O.A., Kutilin D.S., Mikhaleva I.I. Effect of delta sleep-inducing peptide on oxidative modification of proteins in rat tissues and blood during physiological aging // Bull Exp Biol Med. – 2012. – Vol. 153, N 3. – P. 371-374.
49. Charnay Y., Léger L., Golaz J., Sallanon M., Vallet P.G., Guntern R., Bouras C., Constantinidis J., Jouvet M., Tissot R. Immunohistochemical mapping of delta sleep-inducing peptide in the cat brain and hypophysis. Relationships with the LHRH system and corticotropes // J Chem Neuroanat. – 1990. – Vol. 3, N 5. – P. 397-412.
50. Chiodera P., Volpi R., Capretti L., Giacalone G., Caffarri G., Davoli C., Nigro E., Coiro V. Different effects of delta-sleep-inducing peptide on arginine-vasopressin and ACTH secretion in normal men // Horm Res. – 1994. – Vol. 42, N 6. – P. 267-272.
51. Dovedova E.L., Khrustalev D.A., Khudoerkov R.M. Effect of delta-sleep-inducing peptide on activity of enzymes of biogenic amine metabolism in the brain of Wistar and August rats / Bull Exp Biol Med. – 2005. – Vol. 140, N 5. – P. 514-516.
52. Ekman R., Bjartell A., Ekblad E., Sundler F. Immunoreactive delta sleep-inducing peptide in pituitary adrenocorticotropin/alpha-melanotropin cells and adrenal medullary cells of the pig // Neuroendocrinology. – 1987. – Vol. 45, N 4. – P. 298-304.
53. Friedman T.C., Garcia-Borreguero D., Hardwick D., Aukete C.N., Doppman J.L., Dorn L.D., Barker C.N., Yanovski J.A., Chrousos G.P. Decreased delta-sleep and plasma delta-sleep-inducing peptide in patients with Cushing syndrome // Neuroendocrinology. – 1994. – Vol. 60, N 6. – P. 626-634.
54. Hösli E., Schoenenberger G.A., Hösli L. Autoradiographic localization of binding sites for the delta sleep-inducing peptide ([3H]DSIP) on neurons of cultured rat brainstem // Brain Res. – 1983. – Vol. 279, N 1-2. – P. 374-376.
55. Huang J.J., Lajtha A. The degradation of a nonpeptide, sleep-inducing peptide, in rat brain: comparison with enkephalin break down // Chem. Pathol. Pharmacol. – 1978. – Vol. 19, N 2. – P. 191-192.
56. Inoué S. Biology of Sleep Substances. – Boca Raton, Florida : CRC Press, 1989. – 216 p.
57. Gershtein L.M., Dovedova E.L. Regulation by delta-sleep-inducing peptide of the neurochemical changes in the brain associated with dopaminergic system hyperactivity // Neurochem Res. – 1999. – Vol. 24, N 9. – P. 1135-1141.
58. Graf M.V., Kastin A.J. Delta sleep-inducing peptide (DSIP)-like material exists in peripheral organs of rats in large dissociable forms // Proc Soc Exp Biol Med. – 1984. – Vol. 177, N 1. – P. 197-204.
59. Graf M.V., Lorez H.P., Gillissen D., Tobler H.I., Schoenenberger G.A. Distribution and specific binding of 3H-DSIP // Experientia. – 1981. – Vol. 37, N 6. – P. 625-627.

60. Grigor'ev V.V., Ivanova T.A., Kustova E.A., Petrova L.N., Serkova T.P., Bachurin S.O. Effects of delta sleep-inducing peptide on pre- and postsynaptic glutamate and postsynaptic GABA receptors in neurons of the cortex, hippocampus, and cerebellum in rats // *Bull Exp Biol Med.* – 2006. – Vol. 142, N 2. – P. 186-188.
61. Grigorchuk O.S., Umriukhin P.E. Neuronal activity in the dorsal hippocampus after lateral hypothalamus stimulation: effects of delta-sleep-inducing peptide // *Bull Exp Biol Med.* – 2012. – Vol. 153, N 5. – P. 614-616.
62. Kutilin D.S., Bondarenko T.I., Kornienko I.V., Mikhaleva I.I. Effect of delta sleep-inducing peptide on the expression of antioxidant enzyme genes in the brain and blood of rats during physiological aging // *Bull Exp Biol Med.* – 2014. – Vol. 157, N 5. – P. 616-619. doi: 10.1007/s10517-014-2628-4.
63. Lysenko A.V., Alperovich D.V., Uskova N.I., Mendzheritsky A.M. Metabolic features of the adaptive effect of delta-sleep inducing peptide and piracetam under hyperoxic conditions. // *Biochemistry (Mosc).* – 1999. – Vol. 64, N 6. – P. 652-657.
64. Marks N., Stern F., Kastin A.J., Coy D.H. Degradation of delta sleep inducing peptide (DSIP) and its analogs by brain extracts // *Brain Res Bull.* – 1977. – Vol. 2, N 6. – P. 491-493.
65. Matsionis A., Pavlov I., Kuraev G., Mendzheritsky A., Povilaitite P. Morphometric analysis of synaptic plasticity of sensorimotor cortex under neuropeptidic correction of hypo- and hyperoxic damages // *International Journal of Developmental Neuroscience.* – 1996. – Vol. 14, N 51. – P. 84-84(1). DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0736-5748\(96\)80331-5](http://dx.doi.org/10.1016/0736-5748(96)80331-5)
66. Matsionis A.E., Pavlov I.Yu., Mendzheritskaya L.G., Povilaitite P.E. Comparative Analysis of Morphological and Functional Reactions of Sensomotor Cortex Synapses to Hypoxic and Hyperoxic Exposure in Rats // *Hypoxia Medical Journal.* – 1997. – Vol. 5, N 1. – P. 7-10.
67. Mikhaleva I.I., Prudchenko I.A., Ivanov V.T., Voitenkov V.B. JmjC-domain-containing histone demethylases of the JMJD1B type as putative precursors of endogenous DSIP // *Peptides.* – 2011. – Vol. 32, N 4. – P. 826-831. doi: 10.1016/j.peptides.2011.01.006.
68. Nakamura A., Sakai K., Takahashi Y., Shiomi H. Characterization of Delta-Sleep-Inducing Peptide-Evoked Release of Met-Enkephalin from Brain Synaptosomes in Rats // *Journal of Neurochemistry.* – 1991. – Vol. 57. – P. 1013-1018. – doi: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08251.x
69. Ouichou A., Pévet P. Implication of Tryptophan in the Stimulatory Effect of Delta-Sleep-Inducing Peptide on Indole Secretion from Perfused Rat Pineal Glands // *Neurosignals.* – 1992. – Vol. 1, N 2. – P. 78-87. – doi: 10.1159/000109313.
70. Ouichou A., Zitouni M., Raynaud F., Simonneaux V., Gharib A., Pévet P. Delta-Sleep-Inducing Peptide Stimulates Melatonin, 5-Methoxytryptophol and Serotonin Secretion from Perfused Rat Pineal Glands // *Neurosignals.* – 1992. – Vol. 1, N 2. – P. 65-77. – doi: 10.1159/000109312
71. Pavlov I., Matsionis A., Kuraev G., Mendzheritsky A., Povilaitite P. Adaptation to hypothermia in hibernating and non-hibernating rodents: the realization of two different strategies // *International Journal of Developmental Neuroscience.* – 1996. – Vol. 14, N 51. – P. 85-85(1). DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0736-5748\(96\)80333-9](http://dx.doi.org/10.1016/0736-5748(96)80333-9)
72. Pollard B.J., Pomfrett C.J. Delta sleep-inducing peptide // *Eur J Anaesthesiol.* – 2001. – Vol. 18, N 7. – P. 419-422.
73. Polverini E., Casadio R., Neyroz P., Masotti L. Conformational changes of neuromedin B and delta sleep-inducing peptide induced by their interaction with lipid membranes as revealed by spectroscopic techniques and molecular dynamics simulation. // *Arch Biochem Biophys.* – 1998. – Vol. 349, N 2. – P. 225-235.
74. Popovich I.G., Voitenkov B.O., Anisimov V.N., Ivanov V.T., Mikhaleva I.I., Zabezhinski M.A., Alimova I.N., Baturin D.A., Zavarzina N.Y., Rosenfeld S.V., Semenchenko A.V., Yashin A.I. Effect of delta-sleep inducing peptide-containing preparation Deltaran on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice // *Mech Ageing Dev.* – 2003. – Vol. 124, N 6. – P. 721-731.
75. Povilaitite P., Matsionis A., Pavlov I., Kuraev G., Mendzheritsky A. Morphological basis of delta-sleep inducing peptide antistressory action: ultrastructural changes of axospinous synapses // *International Journal of Developmental Neuroscience.* – 1996. – Vol. 14, N 51. – P. 85-85(1). DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0736-5748\(96\)80332-7](http://dx.doi.org/10.1016/0736-5748(96)80332-7)
76. Rikhireva G.T., Pulatova M.K., Sharigin V.L., Makletsova M.G., Mikhaleva I.I. Mechanism of biological effect of the delta-sleep-inducing peptide includes activation of deoxyribonucleotide synthesis // *Biology Bulletin.* – 2009. – Vol. 36, N 4. – P. 388-392.
77. Schoenenberger G.A. Characterization, properties and multivariate functions of delta-sleep-inducing peptide (DSIP) // *Eur Neurol.* – 1984. – Vol. 23, N 5. – P. 321-345.
78. Seidel G., Adermann K., Schindler T., Ejchart A., Jaenicke R., Forssmann W.G., Rösch P. Solution structure of porcine delta sleep-inducing peptide immunoreactive peptide A homolog of the shortsighted gene product // *J Biol Chem.* – 1997. – Vol. 272, N 49. – P. 30918-30927.
79. Sergutina A.V., Gershtein L.M. Neurochemical characteristics of the effects of delta sleep-inducing peptide in Wistar rats with hyperactivity of the dopaminergic system // *Bull Exp Biol Med.* – 2000. – Vol. 130, N 11. – P. 1074-1076.
80. Sillard R., Schulz-Knappe P., Vogel P., Raida M., Bensch K.W., Forssmann W.G., Mutt V. A novel 77-residue peptide from porcine brain contains a leucine-zipper motif and is recognized by an antiserum to delta-sleep-inducing peptide // *Eur J Biochem.* – 1993. – Vol. 216, N 2. – P. 429-436.
81. Späth-Schwalbe E., Schäfer A., Uthgenannt D., Born J., Fehm H.L. Delta-sleep-inducing peptide does not affect CRH and meal-induced ACTH and cortisol

- secretion // Psychoneuroendocrinology. – 1995. – Vol. 20, N 3. – P. 231-237.
82. *Stanojlović O., Hrnčić D., Radosavljević T.* Endogeni antikonvulzanti - neuropeptid Y i delta peptid spavanja // Medicinski pregled. – 2008. – Vol. 61, N. 5-6. – P. 252-255.
 83. *Stanojlović O.P., Zivanović D.P., Mirković S.D., Mikhaleva I.I.* Antiepileptic activity of delta sleep-inducing peptide and its analogue in metaphit-provoked seizures in rats // Seizure. – 2005. – Vol. 14, N 4. – P. 240-247.
 84. *Sohal R.S.* Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process // Free Radic Biol Med. – 2002. – Vol. 33, N 1. – P. 37-44.
 85. *Sudakov K.V., Umryukhin P.E., Koplík E.V., Anokhin K.V.* Expression of the c-fos gene during emotional stress in rats: the clocking effect of delta sleep-inducing peptide // Neurosci Behav Physiol. – 2001. – Vol. 31, N 6. – P. 635-640.
 86. *Umryukhin P.E., Anokhin K.V., Raevskii K.S.* Dizocilpine blocks the effects of delta sleep-inducing peptide-induced suppression of c-fos gene expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats // Neurosci Behav Physiol. – 2004. – Vol. 34, N 5. – P. 501-503.
 87. *Umriukhin P.E.* Cycloheximide prevents inhibition of expression of immediate early gene c-fos in paraventricular nuclei of rat hypothalamus produced by delta sleep-inducing peptide // Bull Exp Biol Med. – 2002. – Vol. 134, N 3. – P. 218-220.
 88. *Umriukhin P.E.* Delta sleep-inducing peptide blocks excitatory effects of glutamate on rat brain neurons. // Bull Exp Biol Med. – 2002. – Vol. 134, N 1. – P. 5-7.
 89. *Umriukhin P.E., Koplík E.V., Sudakov K.V.* Dizocilpine and cycloheximide prevent inhibition of c-Fos gene expression by delta sleep-inducing peptide in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats with different resistance to emotional stress // Neurosci Lett. – 2012. – Vol. 506, N 2. – P. 184-187. doi: 10.1016/j.neulet.2011.11.001.
 90. *Vallarino M., Feuilloley M., Yon L., Charnay Y., Vaudry H.* Immunohistochemical localization of delta sleep-inducing peptide (DSIP) in the brain and pituitary of the cartilaginous fish *Scyliorhinus canicula* // Peptides. – 1992. – Vol. 13, N 4. – P. 645-652.
 91. *Vallet P.G., Charnay Y., Bouras C.* Distribution and colocalization of delta sleep-inducing peptide and luteinizing hormone-releasing hormone in the aged human brain: an immunohistochemical study // J Chem Neuroanat. – 1990. – Vol. 3, N 3. – P. 207-214.
 92. *Vogel P., Mägert H.J., Cieslak A., Adermann K., Forssmann W.G.* hDIP--a potential transcriptional regulator related to murine TSC-22 and *Drosophila* shortsighted (shs)--is expressed in a large number of human tissues // Biochim Biophys Acta. – 1996. – Vol. 1309, N 3. – P. 200-204.
 93. *Yanagawa Y., Abe T., Satake M., Odani S., Suzuki J., Ishikawa K.* A novel sodium channel inhibitor from *Conus geographus*: purification, structure, and pharmacological properties // Biochemistry. – 1988. – Vol. 27, N 17. – P. 6256-6262.
 94. *Yehuda S., Carasso R.L.* DSIP--a tool for investigating the sleep onset mechanism: a review // Int J Neurosci. – 1988. – Vol. 8, N 3-4. – P. 345-353.
 95. *Yehuda S., Kastin A.J., Coy D.H.* Thermoregulatory and locomotor effects of DSIP: paradoxical interaction with d-amphetamine // Pharmacol Biochem Behav. – 1980. – Vol. 13, N 6. – P. 895-900.
 96. *Yon L., Feuilloley M., Charnay Y., Vaudry H.* Immunohistochemical localization of delta sleep-inducing peptide-like immunoreactivity in the central nervous system and pituitary of the frog *Rana ridibunda* // Neuroscience. – 1992. – Vol. 47, N 1. – P. 221-240.
 97. *Zhang S., Holmes T., Lockshin C., Rich A.* Spontaneous assembly of a self-complementary oligopeptide to form a stable macroscopic membrane / Proc Natl Acad Sci U S A. – 1993. – Vol. 90, N 8. – P. 3334-3338.
 98. *Zlokovic B.V., Segal M.V., Davson H.* Autoradiographic investigations of DSIP distribution in rat brain // Peptides. – 1988. – Vol. 9. – P. 533-538.