

УДК 616.476.612.017.1

ПЕПТИДЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА© 2002 г. В. Х. Хавинсон¹, И. М. Кветной¹, И. П. Ашмарин²¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Исследованы механизмы поддержания гомеостаза с учетом данных о роли пептидов в регуляции межклеточных взаимодействий. Установлено, что пептиды, вырабатываемые клетками в различных органах и тканях, играют роль информационных молекул, поддерживающих целостность многоклеточного организма и обеспечивающих тонкую координацию процессов жизнедеятельности. Разнообразие пептидов и широта их биологического действия позволяют рассматривать пептидергическую регуляцию как основной тип химической регуляции гомеостаза. Высказано предположение о возможности проведения целенаправленного синтеза коротких пептидов с заданными биохимическими свойствами для коррекции физиологических процессов, нарушенных при развитии заболеваний.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема изучения механизмов поддержания гомеостаза занимает особое место в современной биологии и медицине: достижения в этой области позволяют успешно решать вопросы диагностики, лечения и профилактики многих заболеваний. Регуляция гомеостаза представляет собой сложную многоуровневую систему, включающую нейроэндокринные, иммунные, клеточные и молекулярные механизмы. Деятельность этой системы направлена на поддержание целостности многоклеточного организма и обеспечивает тонкую координацию процессов биосинтеза, обмена и воспроизведения генетической информации. Современные возможности биологии и медицины позволяют изучать процессы регуляции гомеостаза на клеточном и молекулярном уровнях, что создает предпосылки для более глубокого понимания физиологических механизмов и разработки новых средств коррекции патологических состояний.

Многочисленные исследования, проведенные в последние два десятилетия, убедительно показали, что основные системы, ответственные за поддержание гомеостаза в многоклеточном организме (нервная, эндокринная и иммунная), имеют единый механизм химической регуляции, ключевые звенья которого – продукция и секреция целого ряда клеточных медиаторов: пептидных гормонов и цитокинов (интерлейкинов, хемокинов, факторов роста и других молекул). Объединенные общим названием “регуляторные пептиды”, они осуществляют аутокринную, эндокринную, нейрокринную и паракринную сигнальную передачу информации [14, 17].

Регуляторные пептиды в высшей степени полифункциональны и плейотропны [8–10], что и

определяет их важную роль в организме. Ашмариным была предложена гипотеза, согласно которой регуляторные пептиды совместно с другими веществами образуют “функционально непрерывную совокупность – континуум”, обеспечивающий реализацию процессов жизнедеятельности [9]. Спектр регуляторных пептидов чрезвычайно широк. В справочном руководстве Гомазкова [11] представлена детальная информация о более чем 300 биологически активных пептидах и их аналогах. К настоящему времени можно с уверенностью утверждать, что регуляторные пептиды играют ключевую роль в поддержании гомеостаза, так как именно они в первую очередь определяют основные параметры формирования компенсаторно-приспособительных реакций организма на стрессорное воздействие и нарушения гомеостатического баланса. Установлено, что этот эффект достигается благодаря хорошо скоординированной реализации одной из наиболее существенных функций регуляторных пептидов – их способности к оптимальному и в высшей степени мобильному сочетанию синтеза и/или рилинга соответствующего пептида в нужном месте и в нужное время (правило “что – где – когда”) [10, 12].

Современный период развития биомедицины ознаменован значительными достижениями в области создания лекарственных средств на основе природных эндогенных пептидов, а также в изучении их клинической эффективности и обосновании целесообразности применения в комплексной терапии различных заболеваний и патологических состояний. В связи с этим разработка новых синтетических пептидных биорегуляторов и изучение механизмов их действия представляются актуальной теоретической и практической задачей.

Настоящий обзор посвящен одной из наиболее острых проблем современной биологии и медицины – исследованию роли основных регуляторных пептидов в механизмах регуляции гомеостаза (в норме и патологии) и разработке путей коррекции гомеостатических процессов их синтетическими аналогами.

ПЕПТИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ДИФFUЗНАЯ НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

Согласно современным представлениям основу нейроэндокринного механизма биологической регуляции гомеостаза составляет тесно координированное функциональное взаимодействие между эндокринной и нервной системами, которое базируется на общем типе получения и переноса информации на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях. Появление радиоиммунологических методов и быстрое развитие иммуногистохимии привели к обнаружению чрезвычайно важного и совершенно неожиданного феномена: одни и те же биогенные амины и пептидные гормоны были идентифицированы в нейронах и эндокринных клетках [75]. В работах [18, 35, 69, 75] идентифицировали физиологически активные вещества, действующие внутри нервной системы как нейротрансмиттеры и нейрогормоны, и действующие локально или дистантно – как гормоны внутри эндокринной APUD-системы¹. Полученные данные позволяют объединить аминергические/пептидергические нейроны и апудоциты в универсальную диффузную нейроэндокринную систему – ДНЭС. Локализованные практически во всех органах, продуцирующие биологически активные вещества, клетки ДНЭС осуществляют регуляцию гомеостаза посредством секреции гормонов эндокринным, паракринным, эпикринным, нейрокринным, нейроэндокринным и амфикринным путями. Подробно рассмотреть роль всех пептидных гормонов, синтезируемых клетками ДНЭС, в рамках данной статьи невозможно, поэтому остановимся только на биологических эффектах наиболее значимых из них.

Вещество Р. Одним из первых пептидов, обнаруженных одновременно в кишечнике и мозге, было вещество (или субстанция) Р [65]. Вещество Р идентифицировано также в слюнных железах и надпочечниках, но наибольшее содержание его регистрируется во всех отделах желудочно-кишечного тракта, особенно в двенадцатиперстной и тощей кишках [53]. Иммуногистохимическими

методами показано, что иммунореактивностью к веществу Р обладают нейроны ауэрбаховского и мейсснеровского сплетений кишечника и энтерохромаффинные клетки (ЕС-клетки) двенадцатиперстной и толстой кишок [74]. Основные биологические эффекты вещества Р сводятся к сильному спазмогенному действию на все сегменты пищеварительного тракта, временному снижению кровяного давления за счет периферической вазодилатации при внутривенном и внутриартериальном введении и седативному действию (в связи с чем вещество Р предположительно считают физиологическим транквилизатором). Повышение концентрации этого пептида связывается также с формированием болевых ощущений [61].

Гастрин и холецистокинин. Под названием “гастрин” известна большая группа кишечных гормонов, образующих “семейство” гастрин – гастрин, холецистокинин (ХЦК) и их молекулярные варианты. Описаны гастрины Γ_{34} , Γ_{17} , Γ_5 или пентагастрин, отличающиеся по своим биологическим свойствам и распределению. Биологическое действие молекулы гастрин обеспечивает пептид, локализованный в С-концевом участке гормона [37]. Гастрин синтезируется в G-клетках слизистой оболочки антрального отдела желудка в виде предшественника, из которого под действием специфических протеолитических ферментов последовательно образуются циркулирующие в крови формы Γ_{34} и Γ_{17} . Пентагастрин – концевой олигопептид Γ_{34} или Γ_{17} , обладающий максимальной биологической активностью. Гастрин является первым гормоном желудочно-кишечного тракта, который был синтезирован и использован для экспериментальных исследований.

Изучено несколько молекулярных вариантов холецистокинина – ХЦК₃₃ и более короткие формы. Биологическая активность этого гормона, так же как и гастрин, связана с С-терминальным фрагментом, состоящим из 8 аминокислотных остатков (ХЦК₈), причем последние 5 идентичны 5 аминокислотным остаткам молекулы гастрин. Иммуногистохимическое исследование гастрин с СООН-терминальной специфической антисывороткой позволило обнаружить гастрин- или ХЦК-подобные пептиды не только в эндокринных клетках, но также и в нервных волокнах желудочно-кишечного тракта, гипоталамусе, сером веществе головного мозга (III и IV слои коры больших полушарий, нейроаденогипофиз) [14, 76, 81]. В то время как гастрин усиливает размножение клеток в слизистой оболочке желудка, ХЦК стимулирует пролиферацию в экзокринной части поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишке и желчном пузыре [8, 37].

Соматостатин. Соматостатин – антагонист гормона роста – получил свое название в соответствии с оказываемым им эффектом. Он подавляет

¹ APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, Pearse, 1969) – серия эндокринных клеток (апудоцитов), способных поглощать предшественники моноаминов, декарбоксилировать их и синтезировать на этой основе биогенные амины или пептидные гормоны. К настоящему времени идентифицировано более 60 типов апудоцитов, локализованных в различных органах.

ет очень многие соматические функции (особенно в желудочно-кишечном тракте) и элементы поведения, ингибирует выход соматотропина и ряда других регуляторных пептидов (по этой причине его называют "пангибином", "всеобщим ингибитором") [9]. Соматостатин впервые был изолирован из бычьего гипоталамуса [55]. Радиоиммунологическим методом соматостатин был обнаружен также в желудке и в поджелудочной железе, причем в тех же концентрациях, что и в гипоталамусе [66]. Иммуногистохимические исследования показали, что соматостатин локализован в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса (там он, по-видимому, синтезируется и транспортируется в каудальном направлении), в нервных волокнах нейрогипофиза, D-клетках слизистой оболочки антрального отдела желудка и поджелудочной железы, а также в тонких нервных волокнах стенки кишечника и щитовидной железе [62]. В стенке кишечника соматостатинсодержащие нервные волокна преобладают в межмышечном и подслизистом сплетениях. Тесно прилегая к телам нервных клеток, они формируют сеть в слизистой оболочке. Нередко эти волокна находят также в мышечной оболочке [66]. Зарегистрировано присутствие соматостатина в крови [59]. При этом более высокий уровень его содержания в портальной вене и венах, оттекающих от желудка, указывает на короткий период жизни этого пептида. Таким образом, соматостатин может освобождаться из D-клеток слизистой оболочки и оказывать паракринное действие или попадать в системную циркуляцию, выступая при этом как типичный гормон.

Инсулин. Основным местом продукции инсулина являются островки Лангерганса (поджелудочная железа), в составе которых находится до 60–70% секретирующих его B-клеток [33]. Помимо поджелудочной железы, инсулин обнаружен в ткани слюнных желез [15], эпителии гортани человека и собак, головном мозге, печени, сердце, почках, плазме крови крыс после их декапитации, а также у людей, умерших от инфаркта миокарда. Присутствие иммунореактивного инсулина в экстрактах внепанкреатических тканей и биологических жидкостях предполагает множественность мест его образования. Однако в настоящее время нет достаточно веских оснований считать, что инсулин секретируется где-либо еще, кроме поджелудочной железы, хотя этот вопрос остается открытым.

Тканевыми мишенями для инсулина являются жировая ткань, мышцы, печень. Его главная функция – регуляция уровня содержания сахара (глюкозы) в крови путем стимуляции поглощения глюкозы клетками и накопления ее в виде гликогена. Инсулин также подавляет образование аминокислот и снижает их концентрацию в

экстрацеллюлярной жидкости. Он оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферацию клеток [58, 63, 70].

Глюкагон. Пептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков, содержит 14 аминокислот, позиционно идентичных с секретинном, что дает основание предполагать наличие общего наследственного гена для этих двух пептидов. Глюкагон и секретин стимулируют секрецию инсулина, ингибируют желудочную секрецию и гастроинтестинальную подвижность. Ввиду сходства структуры и вызываемых эффектов эти пептиды вместе с вазоактивным интестинальным пептидом (ВИП) и гастроингибирующим пептидом (ГИП) объединены в семейство секретина [37].

Подобно инсулину, глюкагон через портальную систему достигает печени, которая является для него главным органом-мишенью и наряду с жировой тканью содержит большое количество рецепторов к глюкагону. В печени глюкагон вызывает распад гликогена путем активации аденилатциклазной системы и каскада реакций, усиливающих продукцию АМФ, гликогенолиз происходит при очень низкой концентрации гормона. Глюкагон также стимулирует образование кетонных тел и липолиз жировой ткани, ингибирует синтез ДНК, увеличивает экскрецию Mg, Ca и фосфатов, Na, K и хлоридов. Он тормозит секрецию соляной кислоты в желудке, стимулирует желчеотделение, а также секрецию гормона роста, инсулина и соматостатина [56, 58]. Помимо поджелудочной железы, глюкагонподобная иммунореактивность была зарегистрирована в слизистой оболочке желудка и кишечника многих видов млекопитающих, включая человека [35].

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). Первоначально ВИП был выделен из двенадцатиперстной кишки свиньи. Как уже упоминалось, он структурно связан с секретинном и глюкагоном. ВИП широко представлен во всех отделах желудочно-кишечного тракта: от пищевода до прямой кишки [77]. ВИП обнаружен также в спиртовом экстракте ткани центральной нервной системы (ЦНС) и симпатических ганглиев собак. Большая часть (94%) ВИП, экстрагируемого из мозга человека и свиньи, идентична чистому вазоактивному интестинальному пептиду [78].

Иммуногистохимическими методами показано, что ВИП локализован в D1-клетках ДНЭС, в тонких нервных волокнах пластинки слизистой и подслизистой оболочек, а также в телах нейронов ауэрбаховского сплетения желудочно-кишечного тракта. В стенке кишечника и желудка многие нервные волокна, содержащие ВИП, по-видимому, достигают мышечного слоя. По данным электронной микроскопии и иммуногистохимии, ВИП нервных волокон представлен в пептидергических (тип P) нейросекреторных гранулах, впервые

описанных Баумгартеном с соавторами [52]. Среди волокон, содержащих вещество P и энкефалины, наибольшее количество составляют ВИП положительных волокон. По фармакологическому действию ВИП относят к числу нейропептидов с выраженным вазодилатационным эффектом [67].

Бомбезин. Пептид, выделенный в 1971 г. из кожи лягушек, позднее был обнаружен в желудочно-кишечном тракте (наибольшая концентрация – в антральном отделе желудка и проксимальных участках двенадцатиперстной кишки), а также в легких и мозге человека, собак и крыс [81, 84]. Иммуногистохимические исследования показали, что бомбезин локализован в тонких нервных волокнах подслизистой оболочки на всем протяжении кишечника, а также в некоторых эндокринных клетках слизистой оболочки. Высокое содержание бомбезина обнаружено в терминалах и аксонах нейронов гипоталамуса и лимбических отделах коры мозга [60]. Бомбезин-подобная иммунореактивность выявлена также в легких эмбрионов и новорожденных человека. Установлено, что бомбезин в желудочно-кишечном тракте стимулирует выброс гастрина, процессы секреции в поджелудочной железе, двигательную активность кишечника и опорожнение желчного пузыря. В легких он действует как бронхоконстриктор. Кроме того, бомбезин сокращает гладкую мускулатуру матки и мочевыделительной системы, а также вызывает сужение сосудов почки, тем самым активизируя ренин-ангиотензиновую систему, приводя к повышению артериального давления [37]. Он обладает мощным гипотермическим действием (без гипотензивного) и умеренно ингибирует пищевое поведение [8].

Нейротензин. Изолирован в 1973 г. из бычьего гипоталамуса [57]. В мозге нейротензин обнаружен главным образом в гипоталамусе и базальных ганглиях. Несмотря на то, что нейротензин был впервые выделен из мозга, максимальные его количества обнаружены в кишечнике (особенно в подвздошной кишке). По-видимому, он может “высвобождаться” в кровь и действовать как “классический гормон” [35], являясь, судя по всему, гипотензивным гормоном. Нейротензин также стимулирует сокращение мускулатуры желудочно-кишечного тракта, подавляет вызванную пентагастрином секрецию соляной кислоты в желудке, стимулирует выброс глюкагона и ингибирует высвобождение инсулина [8, 35].

Эндорфины и энкефалины. Эти пептиды относят к группе эндогенных опиатов. Их открытие стало возможным благодаря появлению высокочувствительных методов обнаружения опиатных рецепторов мозга [72]. Первыми были выделены из мозга свиньи и охарактеризованы два пептида, состоящие из 5 аминокислотных остатков: метионин- и лейцин-энкефалины. Затем были обнаружены и другие пептиды, схожие по своему действию с экзогенными наркотиками. Эта группа пептидов получила название “эндорфины” – эндогенные морфины. Биохимические исследования показали, что характерная для большинства эндорфинов аминокислотная последовательность содержится в С-терминальной части пептида γ -липопептина (γ ЛП), состоящего из 91 аминокислотного остатка. Самым большим представителем пептидов этого класса является β -эндорфин, в состав которого входят от 61 до 91 аминокислотной последовательности γ ЛП. Энкефалин содержит 61–65 аминокислотных последовательностей [64, 80].

Локализация энкефалинов, имеющих короткую молекулу (5 аминокислотных остатков) и более длинные молекулы эндорфинов, резко отличается. Энкефалины широко представлены в желудочно-кишечном тракте, где они концентрируются в антральном отделе желудка и проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. С помощью иммуногистохимических методов энкефалиноподобная реактивность выявлена в эндокринных клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, телах нейронов межмышечного сплетения, тонких нервных волокнах подслизистой оболочки антрального отдела желудка и мышечной оболочки, а также в симпатических ганглиях и нервных волокнах некоторых периферических органов [48, 79].

Эндорфины локализованы главным образом в гипоталамусе, таламусе, среднем мозге, передней и средней долях гипофиза. В желудочно-кишечном тракте эндорфинов пока не обнаружено. Эндорфины, распространенные в ЦНС, по-видимому, участвуют в осуществлении контроля над болью и эмоциями.

ЦИТОКИНЫ

Цитокины представляют собой простые пептиды, или гликопротеины, с молекулярной массой 15–60 кД. Цитокины в основном вырабатываются в активированных клетках иммунной системы и лишь частично продуцируются и другими клетками (фибробластами, эндотелиоцитами и др.) [20]. Цитокины не проявляют антигенной специфичности. Они выполняют функции медиаторов межклеточных взаимодействий в иммунных реакциях, процессах гемопоэза, в развитии воспаления и других жизненно важных компонентах системы гомеостаза.

По преобладающей направленности действия цитокины принято разделять на группы. Четкой классификации пока не выработано; границы между группами достаточно условны. Среди множества цитокинов в последнее время обычно выделяют следующие основные группы [20, 47]:

- интерлейкины (IL1 – IL23), участвующие в процессах взаимодействия лейкоцитов;
- интерфероны (INF- α , β , γ), обладающие противовирусной активностью;
- факторы некроза опухоли (TNF α и γ);
- колониестимулирующие факторы – гемопоэтические цитокины (гранулоцитарно-макрофагальный CSF, макрофагальный CSF, гранулоцитарный CSF), эритропоэтины, лейкозингибирующий фактор, фактор стволовых клеток SCF – плеiotропный фактор роста, действующий на кроветворные клетки, начиная с уровня стволовых;
- хемокины – хемотаксические цитокины, участвующие во многих иммунных и воспалительных реакциях в качестве хемоаттрактантов и активаторов специфических лейкоцитов;
- факторы роста: цилиарный нейротропный фактор – фактор роста и дифференцировки клеток нервной системы; семейство эпидермальных факторов роста; факторы роста фибробластов; гепатоцитарный фактор роста; инсулиноподобный фактор роста; фактор роста нервов; фактор роста, происходящий из тромбоцитов; трансформирующий фактор роста бета (полифункциональный полипептид – иммуносупрессор).

Среди цитокинов, не вошедших в перечисленные группы, большой интерес представляют онкостатин М (OSM, плеiotропный цитокин, действующий на рост и дифференцировку многих типов клеток), эндотелиальный фактор (PD-ECGF, специфический митогенный фактор для эндотелиальных клеток; действует и на другие клетки), фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF, в последнее время охарактеризован как нейрогормон с цитокиновой способностью, направленной на активацию макрофагов), и фактор, активирующий тромбоциты (PAF; действует на тромбоциты и некоторые другие клетки организма). Последние три цитокина продуцируются в тромбоцитах.

Характеристики свойств и действия отдельных цитокинов подробно освещены в литературе [19, 46], и их детальное рассмотрение не входит в задачи данного обзора. Более важным представляется проанализировать общие закономерности функционирования цитокиновой системы.

Цитокины могут осуществлять свое действие разными способами: аутокринным (на клетки, их же продуцирующие), паракринным (на клетки микроокружения) и эндокринным (на дистантно расположенные клетки). Для реализации эффектов цитокинов необходимо наличие специфических рецепторов на поверхности клеток-мишеней.

Характерная особенность цитокинов – способность действовать не автономно, а системно: если какая-то клетка-продуцент начинает выработку цитокинов, тем самым она “запускает” цепь по-

следующих цитокиновых реакций в других клеточных элементах [20].

К наиболее важным параметрам действия системы цитокинов относят следующие [47]:

- индуцибельность;
- локальность функционирования (в норме);
- избыточность;
- взаимосвязанность и взаимодействие компонентов.

Индукцибельность. Продукция цитокинов в ответ на действие стимулирующих факторов генетически детерминирована. Это означает, что необходимым условием для экспрессии цитокина является получение генами соответствующего сигнала, возникающего при активации клетки. Следовательно, можно предположить, что в иммунной системе, находящейся в состоянии покоя, цитокины практически не должны вырабатываться. Неблагоприятные внешние факторы (для моноцитов, макрофагов, стромальных клеток – это микроорганизмы; для лимфоцитов – специфические антигены) индуцируют экспрессию цитокинов и таким образом включают механизм защиты организма. По происхождению цитокины подразделяют на две частично перекрывающиеся группы: монокины (цитокины моноцитов, макрофагов и близкие к ним цитокины стромальных и эпителиальных клеток) и лимфокины (цитокины лимфоцитов).

Для реализации ответа клетки на воздействие цитокина необходимо наличие на ее поверхности рецепторов, соответствующих данному цитокину, в количестве, достаточном для передачи сигнала внутрь клетки. На клетках, находящихся в состоянии покоя, таких рецепторов обычно бывает недостаточно для возникновения ответной реакции, или же в их составе отсутствуют компоненты, необходимые для обеспечения такой реакции. Под влиянием индуктора количество поверхностных рецепторов увеличивается до нужного уровня – клетка становится восприимчивой к цитокиновому стимулу и реагирует на него.

Локальность функционирования. Сугубо локальный характер действия цитокинов обусловлен двумя причинами: 1) проникающие во внутреннюю среду организма чужеродные агенты обычно сосредоточиваются в некотором микрообъеме, где происходит синхронная активация клеток-продуцентов цитокинов и клеток-мишеней соответственно; 2) активация генов цитокинов носит временный характер, причем характерный период совпадения экспрессии цитокинов и соответствующих им рецепторов строго детерминирован.

При нормальном развитии событий цитокины, вырабатываемые в ходе иммунных реакций, в кровотоке практически не поступают. Даже при

введении в кровь экзогенных цитокинов почки успевают справляться с их выведением. Однако при патологических состояниях (хронические воспалительные процессы, развитие опухолей) концентрация цитокинов в сыворотке крови и патологическом очаге заметно возрастает. Регуляторные механизмы функционирования нормального гомеостаза обеспечивают локальность действия цитокинов в пределах места их выработки, но в случае системных нарушений иммунной реактивности ситуация меняется [47].

Избыточность. Избыточность системы цитокинов заключается в том, что каждый тип иммунокомпетентных клеток может вырабатывать несколько цитокинов, а каждый вид цитокинов, в свою очередь, может продуцироваться несколькими разными типами клеток. Кроме того, все цитокины обладают полифункциональностью, причем с выраженным перекрытием их эффектов. Это обеспечивает устойчивость цитокиновой системы и ее адекватное реагирование практически при любых обстоятельствах.

Взаимосвязанность и взаимодействие компонентов. Одна из характерных особенностей системы цитокинов – взаимовлияние ее компонентов. Выражается это в том, что одни цитокины могут индуцировать или усиливать выработку других (ингибирующие эффекты на этом уровне проявляются реже), или повышать экспрессию цитокиновых рецепторов. Взаимосвязи между цитокинами на уровне проявления функциональных эффектов носят сложный характер и весьма разнообразны. В процессах взаимодействий цитокинов имеют место как синергизм, так и антагонизм, что в зависимости от конкретной ситуации может приводить, в частности, к доминированию одной из форм иммунного ответа (клеточной или гуморальной) [47]. Межцитокиновые взаимодействия играют очень важную роль как в норме, так и в развитии иммунных и воспалительных реакций. Цитокиновые взаимодействия могут приводить к аддитивным, антагонистическим или синергическим эффектам в поддержании таких физиологических функций, как питание, температурный режим и сон, а также в проявлениях анорексии, повышении температуры и нарушении сна при острых и хронических заболеваниях. Эти взаимодействия обеспечивают соответствие сигналов, сходство путей передачи сигнала и/или отрицательные прямые-обратные связи в пределах цитокиновой системы, а также среди нескольких систем. Взаимодействие цитокинов с нейротрансмиттерами, пептидами/нейропептидами и другими гормонами также влияет на действие цитокинов. Интерактивные химические каскады, с участием цитокинов совместимы с гомеостатическими физиологическими механизмами, а также с мультигуморальными, плейотропными и

дополнительными неблагоприятными процессами, возникающими при острых и хронических заболеваниях [83].

Открытие того, что цитокины, ранее рассматривавшиеся исключительно как пептиды иммунного происхождения, эндогенны для мозга и проявляют центральные эффекты, вывело изучение взаимосвязей между нервной и иммунной системами на принципиально новый уровень. Совсем недавно было обнаружено, что иммунные клетки являются периферическими источниками специфических для мозга пептидов с иммуномодулирующим действием [68]. По данным [54], активация нейронов цитокинами может осуществляться непосредственно или через простагландины. Цитокины и другие продукты иммунных клеток способны модулировать работу, дифференциацию и выживаемость нервных клеток, в то время как выработка нейротрансмиттеров и нейропептидов оказывает определяющее влияние на иммунный ответ. Цитокины и их рецепторы экспрессируются нейронами и действуют на них в ЦНС как в норме, так и при патологии. Избыточная экспрессия цитокинов в мозге является важным фактором в патогенезе нейротоксических и нейродегенеративных заболеваний. Поэтому можно считать, что периферические и центральные компартменты цитокинов, по-видимому, интегрированы, и их действия могут взаимно усиливать или ингибировать друг друга. Однако надо всегда принимать во внимание, что в пространственно-временном аспекте они регулируются по-разному. В современной литературе рассматриваются новые концепции регуляции связей между цитокиновым балансом и нейродегенерацией, включая взаимодействия клеток между собой, реакции на уровне рецепторов и системные нейроиммунные взаимодействия, что побуждает к дальнейшему выяснению комплексов и каскадов возможных взаимодействий между цитокинами и ЦНС [82]. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью выяснения взаимоотношений нервного и гуморального путей переноса сигнала и роли этих механизмов в регуляции гомеостаза.

ЦИТОМЕДИНЫ

Цитомедины – пептидные комплексы, участвующие в регуляторных процессах – были впервые обнаружены в различных органах и тканях в начале 70-х годов XX века Хавинсоном и Морозовым [23]. Сам термин (от греческого *cytos* – клетка и латинского *mediator* – посредник) был предложен ими позднее – в 1981 году [26]. Впервые эти соединения были выделены из гипоталамической области мозга, эпифиза и тимуса, а вскоре – из сосудистой стенки. Метод выделения подробно описан в работе [26]. Он универсален для любых органов и тканей. Впоследствии цитомедины удалось идентифицировать практически во всех ор-

ганах и тканях [22]. В основу названий отдельных цитомединов положена их тканевая принадлежность. Так, например, цитомедин из эпителиальной области назвали эпителиамин, из тимуса – тималин, из эндотелия сосудов – эндотелиин, из сердца – кордиалин, и т.п. Установлено, что цитомедины представляют собой комплексы щелочных полипептидов с относительно небольшой молекулярной массой (обычно не более 10 кД). Показано, что полипептидные фракции, входящие в состав каждого цитомединового комплекса (таких фракций бывает 2–3 десятка), характеризуются однотипными (но не одинаковыми!) свойствами, что, по-видимому, гарантирует высокую биологическую эффективность и надежность этой регуляторной системы (при “выпадении” какой-либо фракции есть возможность ее замены другой – обладающей аналогичным эффектом).

Уже в первых экспериментальных исследованиях было обнаружено, что цитомедины, выделенные из эпифиза и тимуса (эпителиамин и тималин), обладают противоопухолевым действием [1, 3, 7]. Изучение цитомединового тимуса показало, что они имеют самое непосредственное отношение к регуляции иммунных процессов. Так, например, введение тималина тимэктомизированному животному восстанавливало содержание Т-лимфоцитов и стимулировало гуморальный иммунный ответ [24–26]. Было показано также, что цитомедины тимуса, костного мозга и лимфоцитов регулируют соотношение Т- и В-лимфоцитов в организме [26], тем самым в значительной мере определяя статус межклеточных взаимоотношений в системе иммунитета. Получены также данные о влиянии цитомединов на гуморальное звено системы иммунитета [22]. В настоящее время иммуномодулирующие свойства цитомединов изучены достаточно подробно [21, 22, 26, 41].

К важнейшим свойствам цитомединов относится способность ингибировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), которая позволяет им выступать в роли природных антиоксидантов. Последнее имеет большое значение в реализации эндогенных механизмов противоопухолевой защиты и замедлении старения организма. Известно, что процесс старения организма включает в себя как снижение иммунного статуса, так и возрастание риска возникновения новообразований. Согласно современным представлениям, между процессами старения и развитием последствий воздействия ионизирующей радиации много общего: оба процесса активизируют ПОЛ, что в конечном итоге подавляет сопротивляемость организма различным неблагоприятным факторам и повышает частоту возникновения новообразований. Исходя из этого, цитомедины можно рассматривать как естественные природные иммуно-, геро- и радиопротекторы.

Поразительным на первый взгляд представляется множественный характер физиологических реакций, вызываемых цитомединами. Однако несложный математический анализ позволяет понять происхождение этой множественности. Ранее уже упоминалось, что цитомедины, подобно другим пептидным биорегуляторам, воздействуют непосредственно на рецепторы, т.е. выступают как истинные трансмиттеры. Следует иметь в виду, что возникающая триггерная реакция может вовлечь в этот процесс некоторое количество вторичных и даже третичных посредников, причем каждая новая ступень этого каскада может увеличивать количество вариантов возможных эффектов в геометрической прогрессии. А ведь один и тот же вторичный посредник в условиях разных типов клеток способен вызывать совершенно различные эффекты, вплоть до прямо противоположных. Даже неполный анализ этих закономерностей позволяет получить представление об огромном количестве физиологических эффектов, осуществляемых цитомединами [31].

Механизм действия цитомединов окончательно не установлен. Наиболее вероятным представляется воздействие молекул пептидов на рецепторы клеток-мишеней, локализованные на их цитоплазматической мембране. Однако есть основания предположить существование непосредственного (не рецепторного) влияния цитомединов на клетки-мишени через ионные каналы. При анализе механизма действия цитомединов следует учитывать также данные о том, что их влияние на клетки тесно связано со множеством других молекулярных механизмов жизнедеятельности клеток и опосредовано соотношением циклических нуклеотидов, регуляцией активности кальмодулина и таких важных клеточных ферментов, как аденилатциклаза, фосфодиэстераза и Ca^{2+} -зависимая протеинкиназа [22, 26, 28].

Резюмируя вышеописанные свойства цитомединов, можно сформулировать краткую характеристику этих соединений как биорегуляторов системы гомеостаза:

- цитомедины представляют собой комплекс регуляторных полипептидов (с молекулярной массой от 2 до 10 кДа), обладающих чрезвычайно широким спектром биологических эффектов. Различные фракции цитомединового комплекса способны выполнять аналогичные функции, что обеспечивает биологическую надежность регуляторных свойств цитомединов;

- цитомедины обладают неспецифическими (общими для всех соединений этого класса) и специфическими (характерными для каждого комплекса) свойствами. К неспецифическим относятся: модуляция процессов иммунитета и неспецифической резистентности организма, нормализация

функций системы гемостаза, антиоксидантные эффекты, стимуляция репаративных процессов. Необходимо отметить, что наиболее эффективно цитомедины действуют на соответствующий "матричный" орган, т.е. тот, из которого они были выделены. Основные специфические свойства цитомединов имеют характерные особенности, обусловленные их локализацией.

Результаты многолетних исследований позволили сформулировать концепцию, согласно которой эффективность цитомединов максимальна в отношении того органа, из которого они выделены [28]. На основании фактов, свидетельствующих о повсеместном и постоянном наличии цитомединов практически во всех клетках, тканях и органах, была также предложена новая модель развития патологических процессов, в механизмах которых нарушения цитомединовой регуляции играют ключевую роль [28]. Соответственно, коррекция таких нарушений путем стимуляции синтеза цитомединов в организме или дополнительного поступления их извне, как правило, приводит к регрессии патологического процесса и нормализации пораженных функций. При этом важно подчеркнуть, что цитомедины представляют собой естественные продукты жизнедеятельности клеток [22]. Это обстоятельство особенно существенно при анализе сферы применения цитомединов в клинике. Очевидно, что феномен постоянного генетически детерминированного (естественного) присутствия этих веществ в нормально функционирующем организме гарантирует безопасность их применения, по крайней мере, в физиологических концентрациях.

Идея клинического применения цитомединов логически продолжила вышеизложенное направление. Было предположено, что цитомедины – природные соединения с уникально широким спектром физиологического действия (в частности, обладающие свойствами иммуномодуляторов, противоопухолевых средств, антиоксидантов и стимуляторов репаративных процессов) – могут оказаться очень полезными препаратами для лечения и профилактики многих заболеваний. Клинические испытания подтвердили справедливость этих предположений. Выяснилось, что пептидные биорегуляторы купируют патологические процессы различной этиологии и способствуют скорейшему выздоровлению пациентов. Высокая терапевтическая эффективность препаратов, созданных на основе цитомединов, продемонстрирована при лечении заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыводящей, опорно-двигательной, нервной систем, нарушений функций эндокринных органов, иммунодефицитных состояний и ряда других патологических процессов [22, 42].

Таким образом, можно говорить о становлении и развитии в современной медицине нового клинического направления – биорегулирующей терапии (биотерапии), использующей пептидные биорегуляторы (цитомедины) в качестве основных средств профилактики и лечения заболеваний.

Есть все основания предполагать, что препараты класса цитомединов имеют большой потенциал в плане использования в качестве средств профилактики и лечения многих заболеваний. Однако, несмотря на их эффективность [29], возможности клинического применения таких препаратов ограничены прежде всего – дефицитом сырья для их производства. В этой связи создание синтетических биологически активных пептидов на основе анализа аминокислотного состава природных регуляторных пептидов эпифиза и тимуса открывает широкие возможности для внедрения таких препаратов в клиническую практику. В последние годы в Санкт-Петербургском Институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН разработана технология химического синтеза пептидных биорегуляторов тимуса, коры головного мозга, пинеальной железы, сетчатки, сосудов, сердца, бронхов, предстательной железы и печени, обладающих выраженным регулирующим действием на процессы биосинтеза белка в клетках и получивших общее название "цитогены".

СИНТЕТИЧЕСКИЕ КОРОТКИЕ ПЕПТИДЫ

Активное изучение регуляторных пептидов привело к радикальному переосмыслению механизмов регуляции гомеостаза. Выяснилось, что во многих случаях воздействие на физиологические процессы оказывают не целые молекулы, а их небольшие фрагменты – олигопептиды. Это обстоятельство позволило сделать заключение о том, что регуляция и координация функций организма могут осуществляться за счет ключевых фрагментов полипептидов, отщепляющихся от достаточно длинных молекул в соответствии с потребностями организма. Эти фрагменты обладают определенной направленностью действия, специфичностью и адекватной активностью. Такой тип регуляции назвали процессинговой [30]. Ей свойственна высокая гибкость, позволяющая путем активации соответствующих пептидаз быстро формировать в нужном месте и в нужное время короткие регуляторные молекулы из их более длинных и инерционных предшественников. Это обусловило высокую эффективность процессинговой регуляции.

Получение коротких пептидов путем направленного химического синтеза на основе аминокислотного анализа комплексных препаратов (цитомединов) тимуса и эпифиза и разработка ме-

тодов коррекции гомеостаза с помощью этих средств представляют собой попытку моделирования процессинговой регуляции. К настоящему времени синтезировано несколько коротких пептидов, наиболее изученными из которых являются тимоген, вилон и эпیتالон [30].

Тимоген. Тимоген – синтетический дипептид (Glu-Tyr), представляющий собой аналог вещества, выделенного из тимуса методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [38, 71]. Результаты экспериментального изучения сравнительного влияния тималина и тимогена на иммунологическую реактивность, систему гемостаза и метаболизм при вторичных иммунодефицитных состояниях показали, что равноэффективные дозы тимогена на один-три порядка (!) меньше доз тималина [27]. Изучение механизмов действия тимогена позволило установить, что он влияет на механизмы внутритимической дифференцировки Т-лимфоцитов [38]. Было обнаружено, что на молекулярном уровне в основе этого эффекта лежат активация трансмембранного обмена ионов кальция клеткой и перераспределение внутриклеточного содержания цАМФ и цГМФ за счет изменения активности ферментов метаболизма циклических нуклеотидов. Эти явления влияют на процессы репликации, транскрипции и репарации ДНК, индуцирующие экспрессию генов с последующей пролиферацией и дифференцировкой соответствующих популяций лимфоцитов [16].

В условиях эксперимента обнаружена способность тимогена ингибировать спонтанный и индуцированный радионуклидами канцерогенез, а также оказывать геропротекторный эффект [50, 51]. Получены данные о том, что применение тимогена способствует повышению резистентности организма к микробным и грибковым инфекциям путем стимуляции функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов. Выявлены также противовоспалительная и антигистаминная активности тимогена [30].

Данные экспериментов о положительном влиянии тимогена на иммунное звено системы гомеостаза были учтены при разработке средств лечения различных заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся иммунными нарушениями. Таким образом, тимоген нашел широкое применение в клинической практике. В частности, успешным оказалось использование тимогена для лечения острой и хронической пневмоний, а также хронических неспецифических заболеваний легких, сопровождающихся деструктивными изменениями (острый абсцесс, гнойный плеврит, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких, диффузный пневмосклероз). Кроме того, тимоген эффективен при лечении больных с врожденными и приобретенными пороками сердца и ИБС, оперированных в условиях искусственного

кровообращения и гипотермии. Применение тимогена позволило ликвидировать у таких больных гнойно-септические и инфекционные осложнения и существенно сократить сроки реабилитационного периода [33].

Использование тимогена в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта (язвенный колит, хронические заболевания печени, гепатиты разных видов) также в целом давало положительные результаты. Однако следует отметить, что у больных с выраженным аутоиммунным компонентом и высоким уровнем иммуноглобулинов в крови наблюдали обострение патологического процесса. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность и тщательно следить за иммунограммой при назначении тимогена для лечения аутоиммунных заболеваний [30].

Получены обнадеживающие результаты при лечении тимогеном нейротрофических язв и даже лепры. Успешно проводится лечение тимогеном больных с дистрофическими и дегенеративными заболеваниями органов зрения. Отмечены положительные результаты (70% случаев) при использовании тимогена больными хроническим простатитом. Включение этого препарата в комплекс терапевтических мероприятий после тяжелых механических травм позволяет предупредить развитие инфекционных осложнений [30].

Продемонстрирована высокая эффективность комплексного применения тимогена в сочетании с дибазолом и аскорбиновой кислотой для профилактики заболеваемости гриппом, ОРВИ и последующих осложнений [36].

Вилон – дипептид (Lys-Glu), полученный путем направленного химического синтеза на основе анализа аминокислотного состава комплексного препарата тимуса – тималина. Экспериментальное изучение вилонна показало, что этот пептид (аналогично тимогену) способен стимулировать клеточный иммунитет и неспецифическую резистентность организма. Механизм его действия, по-видимому, связан с его активирующим влиянием на Т-клетки. Это подтверждается данными, полученными в экспериментах *in vitro*: вилон вызывал повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в тимоцитах и макрофагах (один из механизмов активации клеток) [30].

Многочисленные эксперименты позволили установить, что вилон активно воздействует на иммунные реакции путем усиления экспрессии рецепторов на Т- и В-лимфоцитах, а также за счет стимуляции выработки интерферонов и интерлейкинов.

В модельных экспериментах на лабораторных животных было установлено, что терапевтическое применение вилонна стимулирует репаративные процессы в органах и тканях при облучении

[45]. В большей степени этот эффект относится к тимусу и Т-лимфоцитам, а также к стволовым клеткам кишечника. Кроме того, обнаружены стимулирующее действие вилона на процессы регенерации поврежденной печени и также выраженное репаративное действие препарата при лечении животных с тяжелыми инфекционными посттравматическими осложнениями [30].

Изучение влияния длительного применения вилона на качество жизни экспериментальных животных показало увеличение средней продолжительности жизни и снижение частоты возникновения новообразований [6]. Применение вилонина повышало выносливость животных. При этом отмечалось увеличение массы тела, снижение двигательной активности и температуры. Последнее связано с замедлением метаболических процессов, что увеличивает продолжительность жизни животных [5].

В последние годы интенсивно изучаются механизмы апоптоза – программированной гибели клеток. Апоптоз – широко распространенный общебиологический механизм, выполняющий функцию гомеостатической регуляции. Апоптотическая гибель клеток наблюдается как в условиях здорового организма, так и при различных патологических состояниях. При программированной клеточной гибели происходит удаление клеток, выживание которых нежелательно для организма (например, мутантных клеток или клеток, зараженных вирусом). Нарушение регуляции апоптоза приводит к возникновению различных заболеваний, связанных с усилением или, наоборот, ингибированием апоптоза. Следовательно, выяснение механизмов регуляции различных этапов данного процесса может позволить адекватным образом корректировать его отдельные этапы.

Основным регулятором апоптоза у млекопитающих является ген *bcl-2*, активная экспрессия которого тормозит развитие апоптоза. Прямым доказательством этого служит массивная клеточная гибель нервных и гемопоэтических клеток в процессе эмбрионального развития мутантных мышей с “выключенным” *bcl-2*. Эти данные в свою очередь подтверждают мнение о том, что стимуляция апоптоза укорачивает длительность жизни организмов. Возрастная инволюция эпифиза, тимуса, половых желез, других органов и тканей у млекопитающих сопровождается апоптозом клеток их паренхимы. При этом доказано, что у человека цитологическая индукция апоптоза приводит к возникновению и развитию тяжелых заболеваний, сопровождающихся массивной дегенерацией клеток (например, болезнь Альцгеймера), и преждевременному старению. Поэтому одно из актуальных направлений современных медико-биологических исследований – поиск и

разработка препаратов, стабилизирующих физиологическую гибель клеток путем апоптоза в нормально функционирующих органах на генетически детерминированном уровне. В связи с этим изучение влияния пептидных биорегуляторов, обладающих выраженными гомеостатическими эффектами, на процесс апоптоза представляется несомненно актуальным и перспективным. В экспериментах на мышах было обнаружено, что цитогены вилон и эпиталон ингибируют апоптоз, хотя и в неодинаковой степени: антиапоптотные свойства у вилонина выражены значительно сильнее [39]. Таким образом, при разработке новых лекарственных препаратов, в основе действия которых будет заложен принцип регуляции процессов апоптоза, некоторые цитогены можно рассматривать в качестве ингибиторов физиологической программированной гибели клеток.

Эпиталон разработан на основе анализа аминокислотного состава эпиталамина. Он представляет собой синтетический тетрапептид (Ala-Glu-Asp-Gly), который, как предполагается, может обладать более высокой биологической активностью, чем его предшественник [43].

Экспериментальное изучение эпиталона еще далеко от завершения. На данном этапе можно говорить лишь об отдельных выявленных свойствах этого препарата. Так, например, обнаружено, что применение эпиталона нивелирует последствия пинеалэктомии у животных, выражающиеся в структурно-функциональной перестройке эндокринных клеток в пилорическом отделе желудка и кальцитонинсодержащих клеток щитовидной железы. При сравнении эффективности эпиталона и эпиталамина в этих условиях было установлено, что их действие носит однонаправленный характер, однако, эффект эпиталона наступает быстрее и выражен в большей степени, что подтверждает предположение о более высокой биологической активности эпиталона [40, 44]. Полученные результаты позволяют предположить, что эпиталон может способствовать восстановлению адаптационных реакций организма, необходимых для поддержания гомеостаза.

Исследование влияния длительного применения эпиталона на жизненно важные функции в экспериментах на мышах выявило ряд существенных эффектов [6]. Обнаружено, что введение животным эпиталона сопровождается стойким снижением их двигательной активности, что хорошо согласуется с данными о снотворном действии эпиталамина [49]. На фоне введения эпиталона не было отмечено обычного возрастного удлинения эстрального цикла (что также совпадает с аналогичными данными для эпиталамина). Показано подавление эпиталоном процесса перекисного окисления липидов в головном мозге и печени. Длительное применение эпиталона увеличи-

вало продолжительность жизни животных и способствовало угнетению развития спонтанных новообразований.

Важные результаты получены в экспериментах по изучению влияния эпиталона на продукцию мелатонина (МТ) и кортизола у старых обезьян [13]. Известно, что уровень МТ при старении человека и животных заметно снижается, что приводит к нарушению биологических ритмов, а также возникновению расстройств в деятельности эндокринной, нервной и иммунной систем [4]. Со снижением продукции МТ связывают также развитие возрастных нейродегенеративных заболеваний. Нормализация выработки МТ и кортизола чрезвычайно важна для организма, т.к. именно циркадные ритмы секреции данных гормонов определяют ритмичную суточную деятельность различных органов, и прежде всего нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и иммунной систем. Экзогенный МТ оказывает геропротекторное действие, однако, при этом в ряде случаев возникают значительные побочные эффекты, такие как неопластический рост [6]. Поэтому оптимальным представляется применение стимуляторов эндогенной секреции мелатонина. Один из таких препаратов – физиологически активный синтетический тетрапептид эпиталон. Обнаружено, что применение эпиталона приводит к статистически достоверному повышению концентрации МТ у старых обезьян в вечернее время, тогда как у молодых обезьян введение эпиталона не оказывает влияния на содержание МТ в крови. Также выявлено, что введение эпиталона у старых животных восстанавливало не только секрецию МТ, но и циркадные ритмы содержания кортизола в периферической крови. Поскольку установлено наличие тесных взаимоотношений между эпифизом и надпочечниками, можно предположить, что восстанавливающее действие эпиталона на циркадные ритмы кортизола у старых животных опосредовано восстановлением уровня секреции МТ. Это подтверждается наличием отрицательной корреляционной зависимости между суточной динамикой уровней кортизола и МТ в периферической крови у молодых обезьян, а также нормализацией циркадных ритмов МТ и кортизола у старых животных на фоне введения эпиталона.

Полученные результаты указывают на высокую перспективность применения эпиталона для коррекции гомеостатического дисбаланса, формирующегося при старении, и нормализации функций жизненно важных органов и систем.

Таким образом, цитогены представляют собой новый класс биорегуляторов, обладающих высокой тканеспецифической активностью в сверхмалых дозах. Эти вещества являются физиологическими корректорами гомеостаза и могут быть рекомендо-

ваны для профилактики и лечения различных заболеваний, а также для замедления возрастной инволюции органов и тканей в процессе старения организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о сложном комплексе взаимодействия нейрогуморальных процессов, обеспечивающих регуляцию гомеостаза организма. Данные современных исследований позволяют считать, что ведущую роль в механизмах клеточных взаимодействий играют пептиды, которые координируют процессы биосинтеза путем воздействия на экспрессию генов. Многообразие пептидов и их биологических эффектов, обеспечивающих стабильность функционирования организма, позволяет говорить о пептидергической регуляции как ведущем звене гомеостаза и жизнеобеспечения организма. В основе пептидергической регуляции лежит общий тип получения и переноса информации на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях. Именно наличие универсального химического языка объединяет три системы, управляющие жизнедеятельностью организма (нервную, эндокринную и иммунную), в единый механизм регуляции его функций.

Пептидергическая регуляция гомеостаза обеспечивает постепенные переходы спектров биологической активности отдельных пептидов, способных адекватно реагировать на разнообразные вмешательства в жизнедеятельность организма. При этом представляется вероятным инициирование сложных цепных реакций всего континуума регуляторных пептидов первичным изменением уровня одного из них.

Характерной особенностью пептидергической регуляции гомеостаза является процессинг полипептидов, который позволяет путем активации пептидаз образовывать в нужном месте и в нужное время необходимое количество коротких пептидных фрагментов, обладающих более высокой биологической активностью, чем исходные соединения.

Таким образом, изучение пептидергической регуляции гомеостаза представляет собой новое фундаментальное научное направление, открывающее большие перспективы в познании фундаментальных механизмов жизнедеятельности и разработке принципиально новых способов коррекции физиологических функций организма с целью профилактики и лечения различных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов В.Н., Данецкая Е.В., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Докл. АН СССР. 1980. Т. 250. № 6. С. 1485.
2. Анисимов В.Н., Мирецкий Г.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1982. № 7. С. 80.
3. Анисимов В.Н., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Докл. АН СССР. 1982. Т. 263. № 3. С. 742.
4. Анисимов В.Н., Рейтер Р. // Вопр. онкологии. 1990. Т. 36. № 3. С. 259.
5. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии. СПб.: Эскулап, 1999. 130 с.
6. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.Ю., Забежинский М.А., Зимица О.А., Попович И.Г., Штылик А.В., Малинин В.В., Морозов В.Г., Арутюнян А.В., Опарина Т.И., Прокопенко В.М. // Успехи геронтологии. 2000. Вып. 4. С. 88.
7. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Дильман В.М. // Докл. АН СССР. 1973. Т. 213. № 2. С. 483.
8. Ашмарин И.П., Каменская М.А. // Нейропептиды в синаптической передаче / Итоги науки и техники. Серия "Физиология человека и животных". М.: ВИНТИ, 1988. Т. 34. 183 с.
9. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. // Биохимия. 1986. Т. 51. Вып. 4. С. 531.
10. Гомазков О.А. // Полифункциональность регуляторных пептидов и правило "что - где - когда" как принцип их упорядоченного действия / Научные доклады высшей школы "Биологические науки". М.: Высшая школа, 1991. С. 5.
11. Гомазков О.А. Физиологически активные пептиды: справочное руководство. М.: ИПГМ, 1995. 144 с.
12. Гомазков О.А. // Успехи соврем. биологии. 1996. Т. 116. Вып. 1. С. 60.
13. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2001. Т. 131. № 4. С. 466.
14. Гроссман М. // Краткая история эндокринологии пищеварения. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / Пер. с англ. под ред. М. Гроссмана. М.: Медицина, 1981. С. 13.
15. Дейнеко Г.М., Кветной И.М. // Арх. патологии. 1983. № 2. С. 41.
16. Демидов С.В. Молекулярно-генетические и клеточные механизмы фармакологического действия препаратов из тимуса (тималина, тимогена, вилонена): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев: Ин-т геронтологии АН Украины, 1991. 45 с.
17. Кветной И.М., Ингель И.Э., Хавинсон В.Х. // Вестн. образования и развития науки РАЕН. 2001. Т. 5. № 2. С. 151.
18. Кветной И.М., Райхлин Н.Т., Южаков В.В., Ингель И.Э. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1999. Т. 127. № 4. С. 364.
19. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. СПб.: Гиппократ, 1992. 256 с.
20. Ковальчук Л.В. // Росс. мед. журн. 1997. № 1. С. 59.
21. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Успехи соврем. биологии. 1995. Т. 115. Вып. 3. С. 353.
22. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. СПб.: Наука, 1998. 310 с.
23. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Влияние экстрактов из гипоталамуса и эпифиза на некоторые функции организма / Матер. Науч. конф. слушателей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Л., 1971. С. 127.
24. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Докл. АН СССР. 1978. Т. 240. № 4. С. 1004.
25. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Биохимия. 1981. Т. 46. Вып. 9. С. 1652.
26. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Докл. АН СССР. 1981. Т. 261. № 1. С. 235.
27. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1985. № 4. С. 581.
28. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Успехи соврем. биологии. 1983. Т. 96. Вып. 3(6). С. 339.
29. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука, 1996. 74 с.
30. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука, 2000. 158 с.
31. Мураневич С.А. // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1993. Т. 79. № 4. С. 9.
32. Пальцев М.А. // Арх. патологии. 1996. Т. 58. № 6. С. 3.
33. Петров Р.В., Хаитов Р.М. // Успехи соврем. биологии. 1975. Т. 79. Вып. 1. С. 111.
34. Принцева О.Ю., Нарбутоваева А.В., Шубникова Е.А. // Пробл. эндокринологии. 1978. № 2. С. 93.
35. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А. APUD-система (общепатологические и онкологические аспекты). Части I и II. Обнинск: Изд-во МРНЦ РАМН, 1993.
36. Смирнов В.С., Селиванов А.А. Биорегуляторы в профилактике и лечении гриппа. СПб.: Наука, 1996. 69 с.
37. Уголев А.М. Энтеринная (кишечная) гормональная система. Л.: Наука, 1978.
38. Хавинсон В.Х., Жуков В.В., Дейгин В.И., Коротков А.М. // Тез. докл. науч. конф. "Биохимия - медицине". Л.: Изд-во ВМА, 1988. С. 198.
39. Хавинсон В.Х., Кветной И.М. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2000. Т. 130. № 12. С. 657.
40. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Попучиев В.В., Южаков В.В., Котлова Л.Н. // Арх. патологии. 2001. № 3. С. 18.

41. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. // Иммунология. 1981. № 5. С. 28.
42. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб.: ИКФ Фоллиант, 2001. 160 с.
43. Хавинсон В.Х., Мьльников С.В. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2000. Т. 129. № 4. С. 420.
44. Хавинсон В.Х., Попучиев В.В., Кветной И.М., Южаков В.В., Котлова Л.Н. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2000. Т. 130. № 12. С. 651.
45. Хавинсон В.Х., Южаков В.В., Кветной И.М., Малинин В.В., Попучиев В.В., Фомина Н.К. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2001. Т. 131. № 3. С. 338.
46. Хаитов Р.М., Манько В.М., Алексеев Л.П., Назаров Ш.Н., Литвинов В.И., Ярилин А.А. Иммуногенетика и иммунология, резистентность к инфекции. Ташкент: Изд-во им. Ибн Сины, 1991. 456 с.
47. Ярилин А.А. // Иммунология. 1997. № 5. С. 7.
48. Alumets J., Häkanson R., Sundler F., Chang K.-J. // Histochemistry. 1978. V. 56. P. 187.
49. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994. V. 719. P. 483.
50. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. // The Gerontologist. 1998. V. 38. P. 7.
51. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. // Biogerontology. 2000. № 1. P. 55.
52. Baumgarten H.G., Holstein A.F., Owman C.H. // Z. Zellforsch. 1970. B. 106. S. 376.
53. Cuello A.C., Gaffre G., Milstein C. // Proc. Nat. Acad. Sci. 1979. V. 76. P. 3532.
54. Dantzer R., Konsman J.-P., Bluthé R.-M., Kelley K.W. // Autonomic Neurosci. 2000. V. 85. № 1-3. P. 60.
55. Delfs J.R. // Senile dementia Alzheimer type: Proc. 5th Tarbox Symp.: Norman Rockwell Conf. Alzheimer disease. Lubbock, Tex., Oct. 18-20, 1984. N.Y., 1985. P. 243.
56. Dobbs R., Unger R. Glucagon: Secretion, Function and Clinical Role // Contermp. Metab. N.Y. L.: Pergamon Press, 1982. V. 2. P. 61-63, 94-118.
57. Elliot P.J., Nemeroff C.B. // Neural and Endocrine Peptides and Receptors / Ed. T.W. Moody. N.Y.: Plenum Press, 1986. P. 219.
58. Foa P.P. // Biomed. Res. 1985. V. 6 (suppl.). P. 3.
59. Fujita T., Kobayashi S. // Int. Rev. Cytol. 1977. Suppl. 6. P. 187.
60. Ghatei M.A., Bloom S.R., Langevin H., McGregor J.P., Lee J.C., Adrian T.E., O'Shaughnessy D.J., Blank M.A., Uttenthal L.O. // Brain Res. 1984. V. 293. № 1. P. 101.
61. Handelman G.E., Shuls C.W., O'Donohue T.L. // Int. J. Develop. Neurosci. 1987. V. 5. № 1. P. 11.
62. Helmstaedter V., Feurle G.E., Forssmann W.G. // Cell Tissue Res. 1977. V. 177. P. 29.
63. Hill D.J., Milner R.D. // Pediatr. Res. 1985. V. 19. № 9. P. 879.
64. Hughes J., Smith T., Kosterlitz H. // Nature. 1975. V. 258. P. 577.
65. Jessel T.M., Womack M.D. // Trends Neurosci. 1985. V. 8. P. 43.
66. Keast J.R., Furness J.B., Costa M. // Cell Tissue Res. 1984. V. 237. № 9. P. 299.
67. Kelly P.A.T., Tuor U., Edvinsson L., McCulloch J. // Neurol. Regul. Brain. Circ. / Eds. C. Owman, E. Hardebo. Amsterdam etc.: Elsevier Sci. Publ., 1986. P. 355.
68. Krantic S. // Peptides. 2000. V. 21. № 12. P. 1941.
69. Kvetnoy I.M., Yuzhakov V.V., Raikhlin N.T. // Microscopy & Analysis. 1997. V. 48. P. 25.
70. Levine R. // Vitam. Horm. Adv. Res. Appl. 1982. V. 39. P. 145.
71. Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Pharmaceutical Preparation for the Therapy of Immune Deficiency Conditions. US Patent № 5,538,951. 1996.
72. Olson G.A., Olson R.D., Kastin A.J. // Peptides. 1985. V. 7. № 5. P. 907.
73. Pearse A.G.E. // J. Histochem. Cytochem. 1969. V. 17. № 5. P. 303.
74. Polak J.M., Path M., Bloom S.R. // World. J. Surg. 1979. V. 3. № 4. P. 393.
75. Polak J.M., Bloom S.R. // Immunocytochemistry: Practical Applications in Pathology and Biology / Eds. J.M. Polak, S. Van Noorden. Bristol - L. - Boston. John Wright & Sons Ltd., 1983. P. 184.
76. Rehfeld J.E. // Nature (L.). 1978. V. 271. P. 771.
77. Said S.I. // Advances in Peptide Hormone Research Series / Ed. S.I. Said. N.Y.: Raven Press, 1982. 512 p.
78. Said S.I., Rosenberg R.N. // Sci. 1976. V. 192. P. 907.
79. Schultzberg M., Hokfelt T., Lundberg J.M. // Acta Physiol. Scand. 1978. V. 103. P. 473.
80. Snyder S.H. // Amer. J. Psychiatry. 1978. V. 135. P. 645.
81. Soveny C., Mercuri J., Hansky J. // Regulatory Peptides. 1984. V. 9. P. 61.
82. Szelenyi J. // Brain Res. Bull. 2001. V. 54. № 4. P. 329.
83. Turrin N.P., Plata-Salaman C.R. // Brain Research Bull. 2000. V. 51. № 1. P. 3.
84. Widerlöv E., Mueller R.H., Frye G.D., Bresse G.R. // Peptides. 1984. V. 5. P. 523.

Peptidergic Regulation of Homeostasis

V. Kh. Khavinson¹, I. M. Kvetnoy¹, I. P. Ashmarin²

¹*Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Russian Academy of Medical Sciences,
St. Petersburg, Russia*

²*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

The mechanisms of supporting homeostasis taking into account the recent data on the role of peptides in regulation of intercellular interrelationships were studied. The peptides, which are synthesized by many cells in different organs and tissues are shown to play the role of informative molecules supporting the integrity of multicellular organisms and providing the coordination of vital processes. The variety of peptides and a wide spectrum of their biological activities allow one to consider the peptidergic regulation as the basic type of chemical regulation of homeostasis. The possibilities for performing the purposeful synthesis of short peptides with target biochemical properties for the correction of physiological processes disturbed by diseases are considered.

124



ISSN 0042-1324

Том 122, Номер 2

Март - Апрель 2002



УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ



70
ЛЕТ
ЖУРНАЛУ

<http://www.maik.ru>



“НАУКА”

МАИК “НАУКА/ИНТЕРПЕРИОДИКА”