

ОБЗОРЫ

МЕХАНИЗМЫ ГЕРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДОВ

В.Х.Хавинсон, В.В.Малинин

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Обзор посвящен анализу роли пептидов при старении и изучению механизмов геропротекторного действия пептидных препаратов. Установлено, что геропротекторные свойства пептидов обусловлены их нормализующим воздействием на основные системы поддержания гомеостаза организма и регуляцией механизмов старения. Пептиды способствуют восстановлению интенсивности синтеза тканеспецифических белков и регулируют экспрессию генов, ответственных за дифференцировку и пролиферацию клеток. Это обеспечивает сохранение основных физиологических функций и приводит к замедлению процесса старения организма.

Ключевые слова: пептиды, геропротекторное действие, старение, возрастная патология

В последнее десятилетие благодаря достижениям теоретической и прикладной геронтологии открылась возможность осуществлять целенаправленную регуляцию возрастных изменений. Одной из приоритетных задач современной геронтологии является профилактика ускоренного старения и возрастной патологии, направленная на увеличение продолжительности жизни и сохранение активного долголетия человека.

Среди средств, обладающих геропротекторным действием и обеспечивающих в достаточной степени защиту клеточных структур различных органов и тканей от деструктивных изменений, наиболее хорошо изучены и применяются в клинической практике естественные и синтетические антиоксиданты, такие как гормон эпифиза мелатонин, витамины С и Е [41,42]. Однако проблема разработки эффективных геропротекторных средств становится все более актуальной в связи с расширением диапазона неблагоприятных воздействий на организм человека и преждевременным развитием возрастной патологии. Особенности адаптационных перестроек при воздействии факторов, вызывающих ускоренное старение, заключаются в том, что эти перестройки происхо-

дят на фоне возрастных изменений нейрогуморальной регуляции и снижения синтеза тканеспецифических белков; в конечном счете это приводит к снижению резервных возможностей организма, кумуляции продуктов катаболизма, прогрессированию деструктивных процессов, нарушению функций клеток и развитию заболеваний. Несмотря на разнообразие теорий старения, прослеживается логическая взаимосвязь между действием всех установленных факторов, поэтапно запускающих генетическую программу клеточной дегенерации. Ведущая роль в этом принадлежит изменению уровня экспрессии различных генов, осуществляющих регуляцию процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток. Все это подтверждает стохастичность этих явлений и значение индивидуальной устойчивости как отдельных клеток, так и организма в целом к различным стрессорным воздействиям.

Процесс старения характеризуется сложным комплексом молекулярно-генетических и биохимических изменений, сопровождающихся дезорганизацией пептидергической системы регуляции функций организма. Изучение процессов возрастной инволюции органов и тканей организма выявило снижение продукции в них физиологически активных веществ пептидной природы и интенсивности синтеза белка, что позволило сделать вывод о важной роли пептидов в регуляции механизмов старения. Система пептидов рассмат-

Адрес для корреспонденции: 197110 Санкт-Петербург, просп. Динамо, д. 3. Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН. vvm@medport.ru. Хавинсон В.Х.

ривается в качестве универсальной при нейроиммуноэндокринных взаимодействиях [9]. Наряду с этим пептидная регуляция физиологических функций организма осуществляется при участии тканеспецифических пептидов, поддерживающих клеточный гомеостаз [11,12,37]. Пептидные биорегуляторы содержатся в различных клетках и тканях, образуются в ходе ограниченного протеолиза, обладают широким спектром биологического действия и координируют процессы развития и функции многоклеточных систем. Несмотря на многоуровневую иерархию, механизмы пептидной регуляции гомеостаза выполняют единую задачу — координируют процессы биосинтеза в клетках организма путем воздействия на экспрессию генов.

Пептидная регуляция гомеостаза занимает важное место в сложной цепи процессов, приводящих к старению клеток, тканей, органов и организма в целом [2]. Морфофункциональным эквивалентом старения является инволюция органов и тканей, прежде всего тех, которые относятся к основным регуляторным системам — нервной, эндокринной и иммунной [9,18]. Имеются данные, свидетельствующие о возрастной гипоплазии, а в ряде случаев и об атрофии шишковидной железы (эпифиза), тимуса, нейронов коры головного мозга и подкорковых структур, сетчатки, сосудистой стенки, половых органов [31-33,36]. Инволюционные изменения органов и тканей при старении приводят к ослаблению их функций, что на клеточном уровне проявляется прежде всего нарушением синтеза специфических белков. Принципиально важными являются снижение при старении синтеза регуляторных пептидов в клетках, а также изменение чувствительности к ним клеток-мишеней. Учитывая широкий спектр биологического действия этих веществ [4], можно предположить, что уменьшение их продукции приводит к нарушению механизмов пептидной регуляции и постепенному угасанию функций в стареющем организме. Вместе с тем имеются данные об увеличении с возрастом продукции некоторых регуляторных пептидов [27]. Эти изменения в стареющем организме могут быть следствием общего дисбаланса регуляторных факторов либо проявлением каких-либо процессов компенсации возрастных изменений. Уникальной особенностью пептидной регуляции гомеостаза является процессинг полипептидов, который позволяет путем активизации пептидаз образовывать в нужном месте и в нужное время необходимое количество коротких пептидных фрагментов, обладающих более высокой биологической активностью, чем исходные соединения.

С увеличением возраста животных активность клеточных эндо- и эктопептидаз снижается. При этом в клетках образуются и накапливаются значительные количества пептидов, которые устойчивы к имеющемуся набору пептидаз. Однако причины накопления пептидов в старых клетках окончательно не выяснены. Таким образом, при анализе спектра возрастных нарушений пептидной регуляции гомеостаза отчетливо прослеживается общая тенденция — старение сопровождается снижением синтеза и секреции регуляторных пептидов, а также ослаблением чувствительности к ним клеток-мишеней.

Поскольку эндогенные пептиды играют важную физиологическую роль в регуляции процесса старения, представляются целесообразными разработка и изучение геропротекторных средств пептидной природы. Необходимо отметить, что среди известных пептидов, обладающих геропротекторными свойствами, особое место занимает дипептид карнозин (β -Ala-His), открытый первым среди эндогенных веществ пептидной природы. Установлено, что геропротекторное действие карнозина связано преимущественно с антиоксидантной активностью пептида [5].

Полипептидные геропротекторные средства

В настоящее время комплексы пептидов выделены практически из всех клеток, тканей и биологических жидкостей организма [11,12,14]. По данным физико-химических исследований, они различаются между собой по составу, молекулярной массе и электрохимическим свойствам компонентов. Несмотря на то, что многие из выделенных пептидных комплексов уже нашли широкое применение в медицинской практике при лечении различных заболеваний, механизмы их геропротекторного действия требуют дальнейшего детального анализа и обобщения.

Известно, что в процессе старения в эпифизе и тимусе — центральных органах эндокринной и иммунной систем — наряду с выраженной инволюцией клеток происходит интенсивное снижение продукции физиологически активных веществ белковой природы. Это дало основание предположить, что пептиды, содержащиеся в эпифизе и тимусе, играют важную роль в механизмах старения.

С целью коррекции нарушений, возникающих при возрастной инволюции эпифиза и тимуса, из этих органов молодых животных были выделены пептидные биорегуляторы эпифиза (эпиталамин) и тимуса (тималин), которые внедре-

ны в медицинскую практику [11,14]. В серии исследований, выполненных на различных линиях крыс, мышей и *Drosophila melanogaster*, установлено, что использование этих препаратов значительно увеличивает продолжительность жизни животных, а также замедляет развитие у них возрастных нарушений [3,26]. Эпиталамин замедляет возрастные изменения в репродуктивной и иммунной системах, увеличивая продолжительность жизни мышей и крыс на 30-40%. Эти эффекты могут быть опосредованы стимулирующим влиянием препарата эпифиза на синтез и секрецию мелатонина и механизмы антиоксидантной защиты. Применение эпиталамина приводило к значительному увеличению средней продолжительности жизни у самок и усилению активности СОД у самцов *D. melanogaster*.

В настоящее время накоплен значительный опыт применения эпиталамина и тималина в гериатрической практике [8,23-25]. Применение эпиталамина способствовало нормализации содержания эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона и уровня кортизола у женщин в климактерическом периоде. Установлена эффективность эпиталамина у пациентов, страдающих инсулин-независимым сахарным диабетом — после введения эпиталамина наблюдалось снижение уровня глюкозы в крови. В онкологической практике применение эпиталамина оказалось высокоэффективным у пациентов с гормонозависимыми опухолями: введение эпиталамина на фоне лучевой и химиотерапии приводило к увеличению количества лимфоцитов, способствовало улучшению общего состояния пациентов и снижению симптомов интоксикации [26]. При изучении антиоксидантного действия эпиталамина установлено достоверное повышение показателей общей антиокислительной и антирадикальной активности сыворотки крови у больных пожилого возраста, отмечалось уменьшение содержания продуктов ПОЛ и повышение активности СОД и глутатионпероксидазы. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности использования эпиталамина для коррекции системы антиоксидантной защиты при преждевременном старении и возрастной патологии.

Введение тималина мышам приводило к увеличению на 28% средней продолжительности жизни и способствовало снижению частоты возникновения новообразований [14]. Как известно, тимус претерпевает инволюцию с возрастом и при стрессе (акцидентальная инволюция), в связи с чем снижаются иммунологическая реактивность организма и его устойчивость к патогенным факторам. Это послужило основанием к применению

тималина у людей при инволюции органа в пожилом и старческом возрасте [24].

Полиморфизм клинических проявлений старения определяется также особенностями нейрофизиологических механизмов формирования функциональных изменений на различных уровнях регуляции интегративной деятельности головного мозга. При этом наблюдаются характерные возрастные особенности состояния мозгового кровообращения, биоэлектрической активности головного мозга, параметров высшей нервной деятельности, степень выраженности которых зависит от генетической предрасположенности к развитию заболеваний головного мозга, предшествующих заболеваний или травм, а также метаболических нарушений. Интегративная деятельность головного мозга в онтогенезе во многом не только определяет темп и характер старения, но и формирует процессы приспособления, направленные на повышение жизнеспособности организма, развитие адаптационно-регуляторных механизмов, способствующих не только сохранению вида, но и увеличению продолжительности жизни. Современные представления о механизмах нейроиммунноэндокринной регуляции функций организма послужили основанием для применения при лечении заболеваний и травм головного мозга кортексина — полипептидного препарата, выделенного из коры головного мозга животных. При изучении эффективности применения кортексина в неврологической практике особое внимание уделялось больным пожилого и старческого возраста с нарушениями функций головного мозга, обусловленными органическим поражением коры головного мозга и нарушением мозгового кровообращения [19]. Эффективность применения кортексина у больных с приобретенными энцефалопатиями различного генеза, по-видимому, связана с непосредственным влиянием препарата на метаболизм нервных клеток, способствующим восстановлению функциональной активности нейронов, возникновению новых связей между различными отделами мозга и значительному улучшению интегративных функций головного мозга в целом. В настоящее время не представляется возможным выделить какую-либо одну функцию головного мозга, на которую кортексин оказывал бы избирательное действие. Одновременная стимуляция препаратом двигательной активности, памяти, обучаемости и эмоционально-мотивационной сферы позволяет предположить, что в основе эффектов лежит воздействие на подкорковые нервные центры, осуществляющие общий контроль и инициацию этих процессов. Седативный, антистрессорный и противо-

эпилептический эффекты кортексина преимущественно связаны с повышением уровня ГАМК и серотонина в нейронах головного мозга. Наблюдаемые клинические эффекты кортексина также определяются влиянием препарата на функционирование дофаминергических синапсов.

Старение организма сопровождается также специфическими изменениями функций зрительного анализатора и его периферического органа — глаза. В настоящее время особую медицинскую и социальную значимость приобретает проблема лечения дистрофических заболеваний сетчатки, широко распространенных у людей пожилого и старческого возраста. Установлено, что применение у этих больных ретиналамина (полипептидного препарата, выделенного из сетчатки) оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки. Препарат нормализует проницаемость сосудов, уменьшает проявления воспалительной реакции, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки глаза [11,29].

Одной из актуальных проблем современной гериатрической урологии и андрологии является лечение больных хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией (аденомой) предстательной железы. Применение у этих больных простатилена (полипептидного препарата, выделенного из предстательной железы животных) продемонстрировало его выраженное тканеспецифическое и геропротекторное действие [1]. Лечебный эффект простатилена обусловлен нормализующим влиянием препарата на процессы пролиферации и дифференцировки клеток предстательной железы, регулирующим воздействием на гладкомышечные клетки мочевого пузыря и ингибированием тромбоцитарно-сосудистого механизма гемостаза.

На основании представленных экспериментальных и клинических данных мы полагаем, что именно феномен тканеспецифичности является ключевым в осмыслении механизмов геропротекторного действия полипептидных препаратов [12, 14]. Вероятно, при экзогенном введении полипептидных препаратов происходит временное замещение поврежденного звена физиологической регуляции, позволяющее организму восстановить ослабленную или утраченную функцию, а затем уже самостоятельно поддерживать ее в течение длительного времени. Это подтверждает возмож-

ность новообразования некоторых компенсаторных функциональных систем старого организма [20]. Механизм такого действия, как нам представляется, основан, в первую очередь, на способности пептидных биорегуляторов восстанавливать и поддерживать синтез белка в соответствующем органе на уровне, свойственном молодому организму. При этом происходит восстановление белков клеточных рецепторов, что нормализует чувствительность клеток и к другим гуморальным регуляторам.

Синтетические пептидные геропротекторные средства

Принципиально важным в развитии представлений о механизмах геропротекторного действия пептидов является исследование структурно-функциональных особенностей этих веществ. Установлено, что тимоген (Glu-Trp) — синтетический аналог иммуноактивного дипептида, выделенного из тималина, оказывает стимулирующее действие на все этапы дифференцировки Т-лимфоцитов, индуцирует экспрессию дифференцировочных антигенов этих клеток, нормализует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов в крови при патологических состояниях [15,40]. Наряду с этим применение тимогена вызывало торможение роста спонтанных и индуцированных радионуклидами опухолей и способствовало увеличению продолжительности жизни животных [25,35].

Необходимо подчеркнуть, что процесс выделения индивидуальных пептидов и определения их биологической активности является чрезвычайно трудоемким и длительным, требует оценки активности многих сотен пептидов, что на практике в течение короткого периода времени осуществить трудно. В связи с этим разработан принципиально новый подход к поиску и синтезу физиологически активных пептидов, заключающийся в аминокислотном анализе комплексных полипептидных препаратов, определении наиболее тканеспецифически значимых аминокислот для каждого препарата и конструировании первичной структуры пептида на основании расчетов энергетически выгодных конформаций для ионизированной молекулы. Такой подход позволил разработать технологию получения пептидных регуляторов функциональной активности тимуса, коры головного мозга, эпифиза, сетчатки, сосудов, сердца, бронхов, простаты и печени.

Сравнительное изучение биологической активности комплексных полипептидных препаратов и синтетических пептидов показало ряд сходных эффектов при их воздействии на раз-

личные органы и ткани организма в норме и патологии.

Синтезированный на основе анализа аминокислотного состава эпиталамина пептид эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly), как и эпиталамин, стимулировал рост нервных клеток подкорковых образований при добавлении его в культуру тканей. При добавлении эпиталона в питательную среду на стадии развития личинок *D. melanogaster* выявлена способность препарата увеличивать продолжительность жизни взрослых особей [39]. Следует отметить, что в этих условиях мелатонин, используемый в качестве контрольного препарата, не проявлял подобной активности. Кроме того, выявлено стимулирующее влияние пептида на систему антиоксидантной защиты у мух, что, возможно, объясняет его механизм действия на процессы старения [28]. При введении эпиталона старым крысам наблюдали отчетливое антиоксидантное действие препарата, связанное с повышением активности ферментов антиоксидантных систем организма. Изучение секреции мелатонина и кортизола у самок макаков резусов разного возраста показало, что введение эпиталона значительно стимулирует синтез мелатонина в вечернее время у старых обезьян и нормализует при этом циркадный ритм секреции кортизола. Особенно значимым представляется то, что эпиталон, повышая продукцию мелатонина у старых животных в 3 раза, не влиял на его синтез у молодых обезьян [38]. Эпиталон также восстанавливал нарушенное после пинеалэктомии взаимодействие между различными типами эндокринных клеток и усиливал синтез экстрапинеального мелатонина и серотонина [22]. Введение эпиталона крысам, подвергнутым общему γ -облучению, приводило к усилению функциональной активности пинеальной железы, что позволяет сделать вывод о наличии у эпиталона выраженных репаративных свойств при повреждении тропного для этого пептида органа — эпифиза [30]. На других экспериментальных моделях получены данные, подтверждающие действие эпиталона на функции подкорковых образований головного мозга. Так, введение пептида животным стимулировало экспрессию гена ИЛ-2 в различных структурах гипоталамуса. Следует отметить, что содержание тканеспецифически значимых аминокислот в эпиталамине идентично их содержанию в ретиналаmine, что может объясняться морфофункциональным и гистогенетическим родством эпифиза и сетчатки, а также указывать на общие механизмы пептидгической регуляции их функций в процессе онтогенеза [7]. Применение эпиталона, сходного по структуре с тет-

рапептидом, созданным на основе аминокислотного анализа ретиналамина, у крыс с наследственной пигментной дегенерацией сетчатки способствовало увеличению срока сохранения ее функциональной активности и морфологической структуры по сравнению с контролем.

Действие другого синтетического пептида — вилона (Lys-Glu) — изучали в культуре клеток тимуса и селезенки новорожденных крыс. Этот пептид в различных концентрациях ингибировал рост клеток тимуса и стимулировал рост клеток селезенки. При этом его действие было сопоставимо с активностью известного пептидного препарата тимогена (Glu-Trp). Применение вилонa стимулировало процесс репаративной регенерации и ускоряло заживление ран, способствуя восстановлению клеточного метаболизма в лимфоцитах, макрофагах и фибробластах. Одним из молекулярно-генетических механизмов действия вилонa является стимуляция экспрессии гена ИЛ-2 в лимфоцитах, что способствует усилению процессов дифференцировки иммунокомпетентных клеток [15]. Как известно, при старении и канцерогенезе снижается функциональная активность Т-лимфоцитов и нарушается клеточный иммунитет. Результаты изучения геропротекторных и противоопухолевых свойств пептидов свидетельствуют о том, что их действие реализуется через механизмы тимомиметической регуляции [15,34]. В последние годы особое внимание уделяется антиангиогенной терапии опухолей, поскольку новообразование сосудов играет важную роль в развитии и распространении опухоли [16]. Введение вилонa вызывало отчетливое замедление скорости роста перевивной саркомы М-1 у крыс, причем это действие не было связано с прямым цитотоксическим действием пептида на опухолевые клетки, поэтому есть основание предполагать, что противоопухолевое действие препарата реализуется при участии стромальных клеток, включая эндотелиоциты. При этом вилон оказывает ингибирующее действие как на процесс инициации канцерогенеза, так и на процесс промоции.

Установлено нейротрофическое действие кортагена (Ala-Glu-Asp-Pro), созданного путем целенаправленного конструирования на основании анализа аминокислотного состава кортексина. Внутримышечное введение кортагена позволило достигнуть существенного восстановления анатомической структуры и функциональной состоятельности волокон поврежденного периферического нерва [21].

Сравнительное изучение простатилена и полученного на основе его аминокислотного анализа синтетического пептида простамакса (Lys-

Glu-Asp-Pro) у крыс с хроническим бактериальным простатитом подтвердило однонаправленность нормализующего действия исследуемых пептидных препаратов на механизмы воспаления в предстательной железе.

Результаты экспериментальных исследований подтвердили предположение о том, что пептидные биорегуляторы обладают свойством контролировать экспрессию генов и процессы синтеза белка в клетках [13]. Так, при изучении действия синтетического пептидного биорегулятора функций печени ливагена (Lys-Glu-Asp-Ala) на кинетику синтеза белка в монослойной культуре гепатоцитов старых крыс отмечено восстановление под влиянием пептида интенсивности и ритма белкового синтеза в клетках. Полученные результаты позволяют предположить, что геропротекторное действие коротких пептидов связано с регулирующей экспрессии генов и процесса биосинтеза, нарушающегося с возрастом. Это тем более важно, если учесть определяющую роль генетического аппарата в механизмах индивидуального развития и возникновения многих заболеваний [6,10]. По мнению Р.В.Петрова [17], регуляторные пептиды являются лечебными препаратами нового поколения, осуществляющими природно-направленное корригирующее действие без побочных эффектов.

Таким образом, результаты экспериментального и клинического изучения пептидных препаратов свидетельствуют о геропротекторных свойствах этих веществ, что обусловлено их нормализующим воздействием на основные системы поддержания гомеостаза организма и регулирующей механизмов старения. Пептиды способствуют восстановлению интенсивности синтеза тканеспецифических белков и регулируют экспрессию генов, ответственных за дифференцировку и пролиферацию клеток. Пептиды можно рассматривать в качестве информационных регуляторов генетической стабильности. Это приводит к сохранению основных физиологических функций и замедлению процесса старения организма.

Вышеизложенное позволяет утверждать, что старение представляет собой эволюционно детерминированный биологический процесс возрастного изменения экспрессии генов, следствием которого является нарушение синтеза регуляторных тканеспецифических пептидов в различных органах и тканях, вызывающее их структурно-функциональные изменения и развитие заболеваний. Дальнейшее изучение тканеспецифических механизмов геропротекторного действия пептидов открывает новые перспективы развития концепции пептидной регуляции старения, профи-

лактики ускоренного старения, возрастной патологии и увеличения периода активного долголетия человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В., Хавинсон В.Х. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях. СПб., 1996.
2. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии. СПб., 1999.
3. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Дильман В.М. // Докл. АН СССР. 1973. Т. 213, № 2. С. 483-485.
4. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. // Биохимия. 1986. Т. 51, № 4. С. 531-545.
5. Болдырев А.А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. М., 1998.
6. Бочков Н.П. // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 1999. № 1. С. 44-47.
7. Кветной И.М., Ингель И.Э. // Бюл. exper. биол. 2000. Т. 130, № 11. С. 483-487.
8. Комаров Ф.И., Хавинсон В.Х., Симоненкова В.А., Меркурьева Г.А. // Клини. мед. 1995. Т. 73, № 4. С. 40-42.
9. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. Л., 1988.
10. Корочкин Л.И., Михайлов А.Т. Введение в нейрогенетику. М., 2000.
11. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. СПб., 1998.
12. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Успехи соврем. биол. 1983. Т. 96, Вып. 3. С. 339-352.
13. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1985. № 4. С. 581-587.
14. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб., 1996.
15. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. СПб., 2000.
16. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М., 1995.
17. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фомина Л.А., Степаненко Р.Н. Миелопептиды. М., 2000.
18. Петров Р.В., Хаитов Р.М. // Успехи соврем. биол. 1975. Т. 79, Вып. 1. С. 111-127.
19. Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортесин и регуляция функций головного мозга. СПб., 2001.
20. Судakov К.В. Общая теория функциональных систем. М., 1984.
21. Турчанинова Л.Н., Колосова Л.И., Малинин В.В. и др. // Бюл. exper. биол. 2000. Т. 130, № 12. С. 654-656.
22. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Попучиев В.В. и др. // Арх. пат. 2001. № 3. С. 18-21.
23. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. // Иммунология. 1981. № 5. С. 28-31.
24. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. // Пробл. старения и долголетия. 1991. Т. 1, № 2. С. 123-128.
25. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб., 2001.

26. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Анисимов В.Н. // Успехи геронтол. 1999. Вып. 3. С. 133-142.
27. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Малинин В.В. // Там же. 2001. Вып. 7. С. 65-71.
28. Хавинсон В.Х., Мыльников С.В. // Бюл. exper. биол. 2000. Т. 130, № 11. С. 585-588.
29. Хавинсон В.Х., Хокканен В.М., Трофимова С.В. Пептидные биорегуляторы в лечении диабетической ретинопатии. СПб., 1999.
30. Хавинсон В.Х., Яковлева Н.Д., Попучиев В.В. и др. // Бюл. exper. биол. 2001. Т. 131, № 1. С. 98-104.
31. Хелимский А.М. Эпифиз (шишковидная железа). М., 1969.
32. Хирокава К. // Иммунология и старение / Под ред. Т.Макинодана, Э.Юниса. М., 1980. С. 75-101.
33. Чазов Е.И., Исаченков В.А. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. М., 1974.
34. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Mikhalski A.I., Yashin A.I. // Mech. Ageing Dev. 2001. Vol. 122. P. 41-68.
35. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. // Biogerontology. 2000. Vol. 1. P. 55-59.
36. Arking R. Biology of aging. Observations and principles. Sunderland, 1998.
37. Ivanov V.T., Karelin A.A., Philippova M.M. et al. // Biopolymers. 1997. Vol. 43, N 2. P. 171-188.
38. Khavinson V.Kh., Goncharova N., Lapin B. // Neuroendocrinol. Lett. 2001. Vol. 22. P. 251-254.
39. Khavinson V.Kh., Izmaylov D.M., Obukhova L.K., Malinin V.V. // Mech. Ageing Dev. 2000. Vol. 120. P. 141-149.
40. Morozov V.G., Khavinson V.Kh. // Int. J. Immunopharmacol. 1997. Vol. 19, N 9/10. P. 501-505.
41. Reiter R., Tang L., Garcia J.J., Mucoz H.A. // Life Sci. 1997. Vol. 60, N 25. P. 2255-2271.
42. Ward J.A. // Drugs Aging. 1998. Vol. 12, N 3. P. 169-175.

Получено 22.10.01