

УДК 613.98, 612.67/68, 612.017.1

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СТАРЕНИЯ

© 2011 г. В. Х. Хавинсон, Н. С. Линькова, А. В. Трофимов, В. О. Полякова,
Н. Н. Севостьянова, И. М. Кветной

*Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
E-mail: miayu@yandex.ru*

Рассмотрены процессы старения, связанные с различными морфологическими и функциональными изменениями, обусловленными патологическими или компенсаторными реакциями. Многолетний опыт применения пептидных биорегуляторов показал их эффективность в профилактике и лечении патологии, характерной для лиц пожилого и старческого возраста. Установлено, что в основе геропротекторного действия пептидов лежит их способность на молекулярном уровне активировать синтез белка, на уровне клеток стимулировать их активацию, пролиферацию и дифференцировку, предотвращать развитие апоптоза по митохондриальному пути и на тканевом уровне восстанавливать морфофункциональные взаимодействия, ослабевающие при старении.

Ключевые слова: пептиды, синтез белка, дифференцировка, пролиферация, апоптоз, старение.

Исследование проблемы старения является одним из приоритетных направлений современной биологии и медицины. В настоящее время в мире в общей численности населения прогрессивно увеличивается доля лиц пожилого и старческого возраста [9]. Увеличение средней продолжительности жизни, а следовательно, и прогрессирующее старение населения [2, 17, 18], приведет в ближайшем будущем к необходимости решения целого ряда медицинских, социальных и экономических проблем. В связи с этим основная задача гериатрии – профилактика возрастной патологии, становится важнейшим медицинским направлением.

Старение – сложный многоуровневый процесс, который проявляется как гипопластическими изменениями клеток и тканей организма, так и снижением их функциональной активности. Процессы старения связаны с многочисленными морфологическими и функциональными изменениями, обусловленными патологическими или компенсаторными реакциями [1, 3, 7, 11].

Старение характеризуется инволюцией различных органов – печени, поджелудочной железы, кишечника, тимуса, эпифиза, сетчатки глаза и регуляторных систем – нервной, иммунной и эндокринной [4, 5, 8, 10, 12, 24]. Для всех указанных органов и систем описаны общие законы старения организма и некоторые особенности,

обусловленные структурно-функциональной спецификой их органов.

На клеточном уровне данный процесс проявляется в нарушении синтеза и секреции многих сигнальных молекул и прежде всего белков и пептидов [15, 25, 26]. Существует мнение, что скорость старения организма определяется изменением соотношения вступивших в апоптоз и пролиферацию клеток, что, в свою очередь, связано с балансом про- и антиапоптотических белков [6]. На молекулярном уровне снижение синтеза пептидов и белков у лиц пожилого и старческого возраста связано с накоплением повреждений ДНК при ее репарации, укорочением теломер и увеличением относительной доли гетерохроматина в ядре [22]. В связи с этим у лиц пожилого и старческого возраста происходит интенсификация процессов апоптоза. На межклеточном и тканевом уровнях снижение числа регуляторных белков и пептидов, осуществляющих сигнальные функции, выражается в десинхронизации деятельности нервной, иммунной и эндокринной систем организма.

Регуляторные системы координируют соотношение клеток различных популяций, контролируют их дифференцировку, пролиферацию и апоптоз. Все многообразие мембрано-рецепторных, нейромедиаторных, цитокиновых и других механизмов надклеточной регуляции, интегрирующих процессы биосинтеза на уровне клетки и целост-

ного организма характеризуются общим понятием – биорегуляция. Биорегуляция объединяет все надклеточные, межклеточные и внутриклеточные механизмы, контролирующие процессы биосинтеза, обмена и воспроизведения генетической информации в многоклеточном организме.

Во второй половине XX столетия развитие и совершенствование молекулярно-биологических методов исследования, позволивших изучать регуляторные системы организма на субклеточном уровне, привело к возможности верификации большого числа пептидных гормонов с небольшой молекулярной массой, которые были объединены в группу биологически активных регуляторных пептидов [20].

В последние десятилетия благодаря развитию методологии исследований стало возможным изучение внутриклеточных процессов, что позволяет подтвердить тот факт, что в сообществе природных информационных молекул регуляторные пептиды играют роль универсальных переносчиков информации на всех уровнях организации живого – от клеточного до организменного.

Среди множества жизненно важных молекул, выступающих в качестве биорегуляторов, пептиды занимают особое положение. Детальное выяснение роли пептидов в системе биологической регуляции многоклеточных организмов представляет собой один из наиболее важных вопросов современной физиологии. Очевидно, что передача и эффект действия любой информации, поступающей в организм, находятся под контролем пептидергической регуляции, при этом основная роль пептидов направлена на сохранение высокой степени стабильности функционирования генома [21].

В свою очередь информация об изменении внешней или внутренней среды является основным фактором, инициирующим необходимые изменения в системе биорегуляции, способствующие сохранению определенного уровня функциональной активности клеток. Имеются сведения, указывающие на то, что в норме пептиды реализуют свои функции в основном на уровне клетки путем индукции синтеза различных регуляторных белков [16]. При старении на клеточном и субклеточном уровне организации наблюдается нарушение синтеза пептидов [16, 19, 23]. Кроме того, возрастная инволюция организма связана с потерей чувствительности к пептидам клеток-мишеней в различных органах и тканях [23].

В настоящее время в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН сконструирован ряд синтетических пептидов,

наиболее перспективными из которых в качестве геропротекторов являются АТ-0 (тестаген, H-Lys-Glu-Asp-Gly-OH), АКС-П (панкраген, H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂), АВ-9 (N α -(γ -L-Glu)-L-Lys), АВ-17 (нормофтал, H-Lys(H-Glu-OH)-OH), Т-31 (карталакс, H-Ala-Glu-Asp-OH), Т-33 (пинеалон, H-Glu-Asp-Arg-OH); Т-34 (хонлутен, H-Glu-Asp-Gly-OH), Т-38 (везуген, H-Lys-Glu-Asp-OH).

Многолетние исследования показали, что указанные пептиды способны восстанавливать работу органов и тканей при их возрастной инволюции. Однако до сих пор не удавалось проследить механизм действия пептидов от уровня органов и тканей до клеточных и внутриклеточных систем.

В связи с этим представляется актуальным изучение морфофункциональных особенностей пептидной регуляции старения на органном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях.

Для достижения поставленной цели нами был проведен ряд экспериментов, позволяющих оценить регуляторное влияние пептидов на старение органов, и далее, на основе полученных данных, рассмотреть наиболее важные механизмы влияния пептидов на клеточном и молекулярном уровнях.

На первом этапе исследований был проведен сравнительный анализ влияния пептидов Т-34 и Т-38 в дозе 20 нг/мл на двенадцатиперстную кишку, селезенку и тимус крыс в модели радиационного старения. Показано, что облучение вызывает ряд патологических процессов, которые на уровне органов выражаются в снижении их массы, на уровне тканей – в деструкции сосудистого русла, отеке, снижении клеточности и на уровне клеток – в изменении структуры их ядер, что, возможно, приводит к снижению синтеза белка.

Введение пептида Т-34, имеющего родство к тканям дыхательной системы, не влияло на морфофункциональное состояние облученных органов. Однако под действием пептида Т-38, имеющего тропность к сосудистой ткани, наблюдалось выраженное усиление процессов пролиферации во всех исследуемых тканях, а патология сосудистого русла, индуцированная облучением, отсутствовала.

Так, под действием пептида Т-38 у облученных животных наблюдался прирост массы тела, а в исследуемых органах отсутствовали признаки анемии. Пептид Т-38 стимулировал пролиферативную активность в тканях кишечника, селезенки и тимуса. По структурно-функциональному комплексу двенадцатиперстной кишки “крипта-ворсинка” слизистая оболочка не отли-

чалась от контроля, восстанавливался клеточный состав собственной пластинки. Под действием пептида Т-38 так же происходила нормализация структуры микроциркуляторного русла, подслизистой основы и нервных ганглиев. В селезенке под действием пептида Т-38 после облучения отмечались относительное увеличение содержания белой пульпы и появление крупных гемопоэтических островков. В лимфатических фолликулах и парафолликулярной зоне повышалось содержание крупных лимфобластов, многие из которых находились в состоянии митотического деления, что косвенно предполагает активацию процессов репаративной регенерации в селезенке. В тимусе под влиянием пептида Т-38 проявлялось деление на кортикальную и медуллярную зоны, которое полностью исчезало при облучении, что указывает на возможность геропротекторного действия пептида Т-38 в отношении вилочковой железы. При этом способность всех указанных тканей к пролиферации была выше, чем в контрольной группе и больше в сравнении с группой облученных животных.

Вероятно, синтетический пептид Т-38, оказывая тканеспецифическое действие на сосудистое русло тем самым, улучшая трофику тканей, способствует активации в них пролиферативных процессов. При этом пептид дыхательной системы Т-34 оказался не эффективным. Полученные результаты позволили подтвердить данные о тканеспецифическом действии пептидов [14], которое проявляется как на уровне ткани или органа, так и на клеточном уровне. Кроме того, проведенные исследования позволили показать, что в основе геропротекторного действия пептидов лежит их способность активировать внутриклеточные процессы, центральный из которых – синтез белка.

Целью второго этапа исследования явилось изучение молекулярных механизмов действия пептидов на уровне синтеза белка и регуляции апоптоза.

Проведенные на культуре мышинных фибробластов исследования показали, что пептиды обладают свойством тканеспецифичности в отношении стимуляции синтеза белка. Так, пептид Т-31, имеющий сродство к соединительной ткани, в дозе 10 мМ активировал экспрессию белков цитоскелета (актина, виментина и тубулина) и кариоскелета (ламина А и С). При этом пептиды Т-34 и Т-38, тканеспецифичность которых направлена на дыхательную и сосудистую системы, не оказывали такого эффекта.

Активация синтеза белков цитоскелета под действием пептидов позволяет предположить,

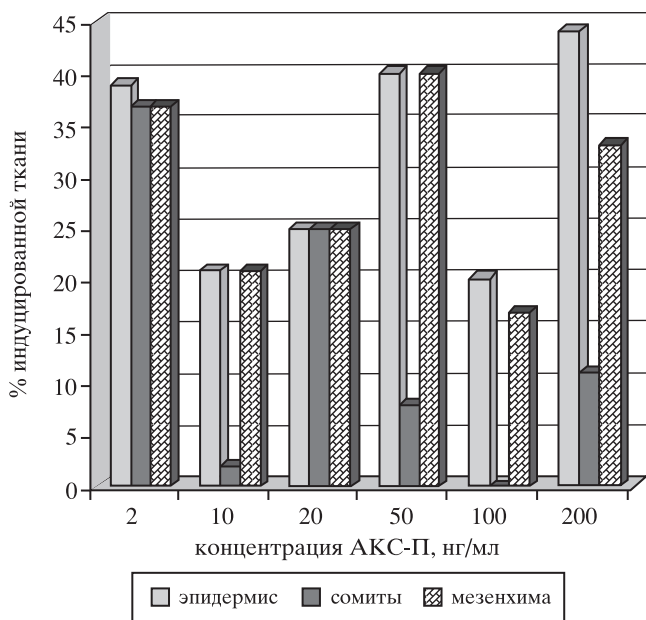
что одна из мишеней их действия – внутриклеточные сигнальные каскады, активность которых реализуется через осуществляемую пептидами реструктуризацию белков клеточного каркаса. Так же представляется вероятным, что пептидная регуляция синтеза внутриядерных белков может приводить к изменению соотношения гетеро- и эухроматина в ядре, что, в свою очередь, способствует изменению интенсивности экспрессии различных генов.

Апоптоз фибробластов индуцировали введением в культуру микроба *Helicobacter pylori*, под действием которого наблюдалась деструкция митохондрий, происходило нарушение целостности их мембраны и крист, снижалась интенсивность флуоресценции белка mito-GFP в фибробластах. При введении в культуру фибробластов сначала пептидов Т-31 либо Т-34, а затем *Helicobacter pylori* наблюдалось повышение флуоресценции белка mito-GFP и отсутствие повреждений митохондриальной мембраны. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что пептиды Т-31 и Т-34 обладают выраженной антиапоптотической активностью в отношении фибробластов, выражающейся в повышении резистентности их митохондрий к повреждающим агентам и устойчивости к инициации программированной клеточной гибели по митохондриальному пути.

Сходное антиапоптотическое действие пептида Т-34 было показано и на культуре эпителиоцитов желудка человека. Представляет интерес тот факт, что выявленная антиапоптотическая активность пептида Т-34 выше по сравнению с действием антибиотика клацида, применяемого в качестве антибактериального препарата при лечении патологии желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

Данный этап исследований позволил установить, что в основе геропротекторного действия пептидов лежит стимуляция синтеза белка и предотвращение патологических форм апоптоза, реализуемых по митохондриальному пути, что согласуется с полученными ранее данными об антиапоптотическом действии пептидных биорегуляторов [13].

Кроме того, пептиды обладают свойством тканеспецифичности в отношении стимуляции синтеза белка. Так, пептид Т-31, имеющий сродство к соединительной ткани, активировал экспрессию белков цитоскелета (актина, виментина и тубулина) и кариоскелета (ламина А и С) фибробластов. При этом пептиды Т-34 и Т-38, тканеспецифичность которых направлена на дыхательную и сосудистую системы, не оказывали такого эффекта.



Спектр тканей, развившихся из эктодермы ранней гастролы *Xenopus laevis* под действием пептида АКС-П в различных концентрациях.

Как в модели радиационного старения, так и при естественной инволюции органов с возрастом снижается способность клеток к дифференцировке. В связи с этим третья часть нашего исследования была посвящена изучению воздействия пептида АКС-П на полипотентную эмбриональную ткань, в качестве которой была выбрана эктодерма ранней гастролы лягушки *Xenopus laevis*.

Во всех контрольных культурах полипотентной эмбриональной ткани развивался только атипичный эпидермис. При добавлении в эмбриональную ткань пептида АКС-П в концентрациях 2, 10, 20, 50, 100 и 200 нг/мл наблюдалась индукция развития эпидермиса, сомитов и мезенхимы. Индукция того или иного вида дифференцированной ткани в полипотентной культуре зависела от концентрации исследуемого пептида.

Пептид АКС-П проявлял максимальную дифференцировочную активность в отношении полипотентных клеток в дозе 2 нг/мл. При этом наблюдалось развитие более 35% эктодермальной ткани в направлении эпидермиса, мезенхимы и сомитов. Менее выраженный эффект в отношении дифференцировки полипотентной ткани в направлении трех указанных типов наблюдался в концентрации пептида АКС-П 20 нг/мл (рисунок).

Полученные данные свидетельствуют, что в зависимости от концентрации пептида АКС-П индукция дифференцировки полипотентной ткани имеет различную интенсивность. Вероятно, в ос-

нове способности пептида АКС-П стимулировать развитие полипотентных клеток лежит его способность активировать синтез белков, и, в частности, индуцировать синтез ведущего белка цитоскелета – α -актина.

Таким образом, на первых трех этапах исследования удалось установить, что геропротекторный эффект пептидов в модели ускоренного старения является тканеспецифичным, а в его основе лежат индукция пептидами синтеза белков цито- и кариоскелета и ингибирование процессов апоптоза. Кроме того, мишенями действия пептидов могут являться стволовые клетки, которые благодаря пептидной регуляции способны дифференцироваться в различные ткани организма.

На завершающем этапе исследования мы обобщили все эффекты пептидов, выявленные в предыдущих опытах, на примере иммунной системы. Было изучено влияние пептидов АТ-0, АВ-9, АВ-17 и Т-31 в концентрациях 2, 20 и 200 нг/мл на культуры иммунных клеток костного мозга, тимуса, печени эмбриона и периферической крови взрослых людей.

Установлено, что исследуемые пептиды оказывают многочисленные эффекты, большей частью стимулирующие, на дифференцировку, активацию, пролиферацию и апоптоз иммунных клеток человека в периферической крови, костном мозге, печени и тимусе эмбрионов, а так же в тимусе детей до 1.5 лет (таблица). При этом характер воздействия зависит от вида пептида и ткани, с которой он взаимодействует, а так же от его концентрации.

Для некоторых из изученных пептидов показан стимулирующий эффект на дифференцировку незрелых иммунных клеток человека.

Максимальный эффект на способность стволовых $CD34^+$ клеток-предшественников костного мозга и печени эмбрионов к дифференцировке оказывали пептиды АТ-0 и АВ-17 в концентрациях 2 и 20 нг/мл. Под действием указанных пептидов стволовые клетки костного мозга дифференцируются в направлении миелоидных $CD14^+$ клеток и незрелых $CD3^+$ Т-лимфоцитов, а клетки печени – в зрелые Т-хелперы и цитотоксические Т-клетки.

Наибольшую стимуляцию дифференцировки клеток крови в зрелые Т-лимфоциты и НК-клетки индуцировал пептиды АТ-0 в дозах 20 и 200 нг/мл.

Помимо этого, исследуемые пептиды изменяли фенотип дифференцированных Т-клеток человека. При действии пептидов, в особенности АТ-0

Спектры эффектов пептидов по отношению к клеткам кроветворных органов, тимуса и лимфоцитам крови человека

Пептид	Кроветворные органы плода	Тимус эмбрионов и детей	Кровь
AT-0	экспр. CD4,8 клетками КМ,	↓ количества DP ↓ экспр. CD3 на SP ↑ экспр. HLA-DR на ТЭК	↓ экспр. CD19 экспр. HLA-DR на Т-клетки ↑ пролиферации Т-клетки
AB-17	экспр. CD3 клетками П.	↓ содержания DP утрата CD4 или CD8 на DP утрата CD3 клетками DP и SP ↓ апоптоза ТЭК	экспр. HLA-DR на Т-клетки
AB-9	экспр. CD4,8 клетками КМ	↓ количества DP ↑ количества CD4 ⁺ 3 ⁻ и CD8 ⁺ 3 ⁺	экспр. HLA-DR на Т-клетки
T-31	экспр. CD4,8 клетками КМ, экспр. CD3 клетками П	↓ экспр. CD3 на DP ↑ количества CD4 ⁺ CD8 ⁻ за счет утраты CD8 клетками DP	—

Примечание: КМ – костный мозг, П – печень плодов, ↓ – снижение, ↑ – усиление, экспр. – экспрессия, DN – дубль-негативные (CD4⁻CD8⁻) тимоциты, DP – дубль-положительные (CD4⁺CD8⁺) тимоциты, SP – одинарно положительные (CD4⁺CD8⁻ и CD4⁻CD8⁺) тимоциты, ТЭК – эпителиальные клетки тимуса.

в концентрациях 20 и 200 нг/мл, зрелые Т-лимфоциты крови изменяли свой фенотип с CD4⁻CD8⁺ и CD4⁺CD8⁻ на CD4⁺CD8⁺, т.е. под действием AT-0 наблюдалась коэкспрессия 2 рецептора на мембране данной субпопуляции иммунных клеток.

Большая часть изученных пептидов усиливает активацию иммунных клеток человека и способствует повышению их пролиферативной активности на фоне снижения апоптоза.

В крови пептид AT-0 в дозах 20 и 200 нг/мл усиливал экспрессию маркера поздней активации HLA-DR на мембране цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того, указанный пептид повышал митотическую способность Т-лимфоцитов крови и снижал уровень их апоптоза. Сходное действие на активацию, пролиферацию и апоптоз тимоцитов оказывал пептид AB-9 в концентрациях 20 и 200 нг/мл.

Полученные результаты позволяют выдвинуть некоторые предположения о механизме действия пептидов на морфофункциональные характеристики иммунных клеток человека, что, в дальнейшем, может быть доказано при рассмотрении других органов и систем.

В основе стимулирующего действия пептидов на дифференцировку и пролиферацию иммунокомпетентных клеток лежит их способность активировать экспрессию генов и индуцировать синтез белка de novo.

Такое предположение сделано нами на основе данных по влиянию пептидов на фенотип зрелых Т-лимфоцитов крови и тимоцитов. Для Т-клеток как в тимусе, так и в периферической крови человека была показана коэкспрессия 2 рецептора. Изначально этот эффект можно было объяснить либо стимуляцией синтеза белка этого рецептора под действием пептидов, либо инициацией синтеза указанного белка в ходе активации экспрессии ранее неактивных генов. опыты с блокатором синтеза белка показали, что первое предположение было неверно, следовательно, в основе изменения фенотипа зрелых Т-клеток тимуса и крови под действием пептидов лежит активация синтеза белка, но не его стимуляция. Кроме того, исследуемые пептиды обладают тканеспецифичностью. Так, наиболее выраженный эффект на дифференцировку стволовых клеток костного мозга и печени эмбрионов оказывали пептиды AT-0 и AB-17.

Рассматриваемые свойства пептидов – индукция синтеза белка de novo и их тканеспецифичность, могут быть применимы не только для клеток иммунной системы, но и для других тканей, что, вероятно, позволит более полно отразить механизмы пептидной регуляции морфофункционального состояния тканей организма при его старении.

В основе возрастной инволюции органов и тканей лежит снижение способности клеток к активации, дифференцировке и пролиферации, уси-

ление их апоптоза, что на молекулярном уровне определяется увеличением доли гетерохроматина и снижением синтеза белка. Пептиды, обладая тканеспецифическим действием, способны направленно активировать процессы пролиферации и дифференцировки клеток, а так же ингибировать патологическое развитие апоптоза по митохондриальному пути. В основе геропротекторного действия пептидов лежит их способность индуцировать синтез белков, в частности, тех, которые регулируют сигнальные процессы в клетке (белки цитоскелета) и состояние хроматина в ядре (белки кариоскелета). В модели радиационного старения показано, что молекулярно-клеточные эффекты пептидов проявляются на уровне тканей, что выражается в восстановлении их структуры.

На первом этапе исследования показано, что на уровне ткани пептиды способны восстанавливать структуру и функции органов при ускоренном старении. Во второй части экспериментов установлено, что на клеточном уровне пептиды стимулируют синтез белков цито- и кариоскелета, а так же ингибируют патологические формы апоптоза, развивающиеся по митохондриальному пути. Третья часть исследования позволила показать, что пептиды стимулируют дифференцировку и пролиферацию клеток, снижающуюся при старении. В заключительной части экспериментов выявлено, что все зарегистрированные эффекты пептидов реализуются на клетках различных органов иммунной системы, которая наиболее подвержена возрастной инволюции. Таким образом, проведенные исследования позволили проследить геропротекторное действие пептидов уровня тканей и органов до внутриклеточных сигнальных молекул.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кветной И.М., Кветная Т.В., Райхлин Н.Т., Хейфец В.Х., Эрнандес-Яго Х., Полякова В.О., Трофимов А.В., Блеса Х.-Р. // Молек. медицина. 2005. № 1. С. 25.
2. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М., Шатило В.Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука, 2002. 202 с.
3. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О., Кветная Т.В., Трофимов А.В. // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 24.
4. Полякова В.О., Кветной И.М., Хавинсон В.Х., Марьянович А.Т., Коновалов С.С. // Успехи геронтол. 2001. Вып. 8. С. 50.
5. Полякова В.О., Князькин И.В., Трофимов А.В., Кветной И.М. // Альманах Геронтология и гериатрия. 2005. Вып. 4. С. 230.
6. Полякова В.О., Бенберин В.В. // Успехи геронтол. 2006. № 19. С. 28.
7. Полякова В.О. // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 47.
8. Полякова В.О., Кветной И.М. // Нейроиммунология. 2009. Т. 7. № 1. С. 85.
9. Сафарова Г.Л. // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 49.
10. Трофимов А.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта в моделях преждевременного старения. СПб.: ДЕАН, 2005. 208 с.
11. Трофимов А.В. // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 3. С. 401.
12. Трофимова С.В., Хавинсон В.Х. // Успехи геронтол. 2002. Вып. 9. С. 79.
13. Хавинсон В.Х., Кветной И.М. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2000. Т. 130. № 12. С. 657.
14. Хавинсон В.Х. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2001. Т. 132. № 8. С. 228.
15. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Южаков В.В., Попучиев В.В., Коновалов С.С. Пептидергическая регуляция гомеостаза. СПб.: Наука, 2003. 194 с.
16. Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В., Анисимов В.Н. Пептидная регуляция генома и старение. М.: Изд-во РАМН, 2005. 208 с.
17. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения. СПб.: Наука, 2009. 50 с.
18. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2009. Т. 148. № 7. С. 108.
19. Хмельницкий О.К., Белянин В.Л., Гринцевич И.И., Кацерс А.Р., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Арх. патологии. 1983. Т.45. Вып. 3. С. 18.
20. Шатаева Л.К., Хавинсон В.Х., Ряднова И.Ю. Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы). СПб.: Наука, 2003. 222 с.
21. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. // Biogerontology. 2010. V. 11. P. 139.

22. *Khavinson V. Kh., Malinin V.V.* Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation. Basel: Karger AG, 2005.
23. *Korkushko O.V., Khavinson V. Kh., Shatilo V.B., Magdich L.V.* // Bull. Exp. Biol. Med. 2004. V. 137. N 4. P. 389.
24. *Kvetnoy I.M., Reiter R.J., Khavinson V. Kh.* // Neuroendocrinol. Lett. 2000. V. 21. P. 173.
25. *Kvetnoy I.M., Smirnova I.O., Polyakova V.O.* // Neuroembriology and Aging. 2007. V. 6. N 1. P. 32.
26. *Kvetnoy I.M., Polyakova V.O., Trofimov A.V., Yuzhakov V.V., Yarilin A.A., Kurilets E.S., Mikhina L.N., Sharova N.I., Nikonova M.F.* // Neuroendocrinol. Let. 2003. N 24. P. 263.

Morphofunctional Fundamentals for Peptide Regulation of Ageing

**V. Kh. Khavinson, N. S. Lin'kova, A. V. Trofimov, V. O. Polyakova,
N. N. Sevost'yanova, I. M. Kvetnoy**

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

Processes of ageing related to different morphological and functional changes due to pathological of compensatory reactions are considered. The long-term studies of using peptide bioregulators showed their efficiency for prophylaxis and treatment of pathology characteristic of aged persons. The basis of the geroprotective action of peptides is revealed to be their capability to activate protein synthesis, cytodifferentiation, and proliferation on the cell level. At the same time, they promote to prevent development of mitochondrial apoptosis and to restore morphofunctional interactions that are weakened in ageing.