

*В. Х. Хавинсон^{1,2}, Б. И. Кузник³, Г. А. Рыжак¹***ПЕПТИДНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ —
НОВЫЙ КЛАСС ГЕРОПРОТЕКТОРОВ****Сообщение 1. Результаты экспериментальных исследований**

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии; 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6;
³ Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, ул. Горького, 39-а; e-mail: bi_kuznik@mail.ru

В обзоре обобщены результаты многолетних исследований авторов по изучению механизмов старения и эффективности пептидных биорегуляторов в профилактике возрастной патологии у лабораторных животных. Приводятся данные по оценке действия пептидов, полученные с использованием наиболее современных методик в научных учреждениях России и за рубежом. Основное внимание обращено на способность пептидных биорегуляторов увеличивать продолжительность жизни и тормозить канцерогенез у животных.

Ключевые слова: пептиды, биорегуляторы, цитомедины, цитогены, геропротекторное действие, канцерогенез, старение

Экспериментальные исследования, проводимые в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова с 1973 г., легли в основу формирования новой научной концепции пептидной биорегуляции, которую сформулировали В. Г. Морозов и В. Х. Хавинсон в 1983 г. [39, 40]. Установлено, что в клетках образуются низкомолекулярные вещества пептидной природы, которые осуществляют перенос между клетками определенной информации, записанной с помощью последовательности аминокислот и конформационных модификаций, благодаря чему регулируется пролиферация, дифференциация и межклеточные взаимодействия. Эти вещества были выделены из разных тканей и названы пептидными биорегуляторами, или цитомединами (от греч. *kitos* — клетка и лат. *mediator* — посредник). Основная функция цитомединов — оказывать нормализующее влияние на ткани того органа, из которого они выделены, а также заменять или дополнять биологически активные соединения, секретируемые данной морфологической структурой [24, 27, 28, 39, 69].

Первоначально пептидные биорегуляторы были выделены из тканей эпифиза, тимуса и гипоталамуса [36, 37]. Кроме воздействий на ЦНС,

эти соединения влияли на защитные функции организма и органы репродукции. Затем пептидные биорегуляторы были выделены из сосудистой стенки [6, 30], костного мозга [6, 38, 54], разных отделов ЦНС [12, 20, 35], сетчатой оболочки глаза и хрусталика [41, 66, 69], всех желез внутренней секреции [12, 20, 27, 35], плаценты и её оболочек [28], сердца [27, 28, 49], разных отделов ЖКТ [27], почек, печени, легких и слизистой оболочки бронхов [28], хрящей, кости, надкостницы [41], мочевого пузыря [41], тканей пародонта, подчелюстной и околоушной желез [27], эритроцитов [28], лейкоцитов [27, 38], тромбоцитов [28], плазмы крови [26, 27], лимфы [27] и др.

Было установлено, что пептидные биорегуляторы принимают участие в регуляции экспрессии генов и синтеза белков, что согласуется с выдвинутой И. П. Ашмариним концепцией каскадной пептидной регуляции физиологических функций организма [17, 18]. В результате регуляторных процессов, несмотря на действие патогенетических факторов, предупреждаются или ослабляются повреждения ДНК, мутации и патологические трансформации и усиливается течение репаративных процессов, направленных на восстановление клеточного гомеостаза [55].

В 1999 г. В. Х. Хавинсон предложил метод создания пептидных биорегуляторов, синтезированных на основании анализа аминокислотного состава пептидных экстрактов, выделенных из тканей животных и состоящих из двух-четырёх аминокислот [68]. Установлено, что синтезированные короткие пептиды обладают свойствами природных пептидных биорегуляторов [24, 25, 43, 61, 85, 88]. Более того, короткие пептиды оказывают специфическое действие в значительно более низких концентрациях по сравнению с пептидными экстрактами.

Исследование коротких пептидов с установленной структурой позволило не только изучить механизм их действия, но и создать новый класс пептидных биорегуляторов, получивших наименование *цитогены*. Короткие пептиды способны вступать во взаимодействие с участками ДНК и таким образом оказывать влияние на состояние генома и, следовательно, на синтез определённых белков, в том числе управляющих физиологическими функциями организма [72, 85, 88].

Установлено, что многие природные и синтетические пептидные биорегуляторы оказывают выраженное геропротекторное и противоопухолевое действие [2–8, 10–13, 23, 48, 53, 54, 61, 64, 70–72, 78, 85, 88, 90], а также способствуют устойчивости организма к стрессорным воздействиям [31, 48].

В данном обзоре мы остановимся на свойствах наиболее изученных природных и синтетических пептидных биорегуляторов.

Все экспериментальные исследования на животных проводили в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 г. с изменениями от 1975, 1983, 1989, 2000 гг.

Тималин

В. Г. Морозов и В. Х. Хавинсон в 1974 г. разработали технологию выделения низкомолекулярных пептидов из вилочковой железы телят, что позволило создать первый лекарственный препарат из класса пептидных биорегуляторов — тималин (Рег. № 82/1108/8; приказ МЗ СССР № 1108 от 10.11.1982 г.) [44]. Уже первые наблюдения показали, что тималин в опытах *in vitro* усиливал экспрессию рецепторов на Т- и, в меньшей степени, — на В-лимфоцитах. Эффект тималина был наиболее выражен в тех случаях, когда в опытах использовали лимфоциты больных с вторичными иммунодефицитами [22, 42].

Введение тималина морским свинкам оказывало стимулирующее действие как на лимфоидный, так и на ретикулоэпителиальный компоненты вилочковой железы. При этом происходили изменения структуры тимуса за счет пролиферации и дифференциации лимфоидных элементов и увеличения в нем числа зрелых лимфоцитов [62, 63]. При введении крысам тималина у них уменьшался титр комплемента, но увеличивалась бактерицидная активность сыворотки крови и содержание

β -лизинов. Число кариоцитов в тимусе при этом снижалось, а абсолютное количество лейкоцитов в крови и кариоцитов в селезенке увеличивалось. Следовательно, тималин активизировал клеточную популяцию лимфоидных органов и усиливал миграцию клеток лимфоидной ткани [19, 36, 42]. Введение тималина тимэктомированным животным восстанавливало число Т-лимфоцитов в крови, селезенке и лимфатических узлах [19, 37, 42, 62, 63]. При введении тималина мышам с удаленной вилочковой железой сроки отторжения аллотрансплантата у них уменьшались и достигали показателей, характерных для контрольных животных [51].

Введение тималина морским свинкам с индуцированным радиацией иммунодефицитом вызывало увеличение в крови и тимусе числа Т-лимфоцитов. Одновременно при этом наблюдали активацию процессов пролиферации и дифференциации тимоцитов и восстановления гистоархитектоники тимуса. Тималин усиливал как колониеобразующую, так и кластерообразующую способность клеток предшественников грануломонопоза, что свидетельствует о его стимулирующем действии на процессы пролиферации и дифференциации стволовых клеток костного мозга [50].

In vitro тималин оказывал слабое антикоагулянтное действие и тормозил фибринолиз, в наблюдениях *in vivo* препарат модулировал реакции системы гемостаза, приводя к нормализации свёртываемости крови и фибринолиза [27–29].

Введение облученным мышам и крысам тималина в течение 10 сут ежемесячно приводило к уменьшению числа злокачественных новообразований в 2 раза. У мышей, подвергнутых фракционному облучению, использование тималина сопровождалось снижением числа опухолей в 3,5 раза. Частота возникновения опухолей у самок крыс, которым вводили 7,12-диметилбенз[а]антрацен и тималин, уменьшалась на 24 %, а аденокарцином молочной железы — в 3,8 раза [58]. В группе мышей, получавших тималин, ни в одном случае не развился лейкоз, тогда как в контрольной он наблюдался в 13,4 % случаев. У мышей линии SHR, которым с 4-го месяца жизни вводили тималин, частота развития спонтанных опухолей снижалась до 40 % по сравнению с 55 % в контрольной группе. У самок мышей линии C3H/Sn при введении тималина в течение всей жизни, начиная с 3,5-месячного возраста, частота развития спонтанных опухолей уменьшилась в 2,8, а аденокарцином молочной железы — в 2,6 раза [4–6, 10, 45, 58].

При введении тималина, начиная с 2,5-месячного возраста и в течение всей последующей жизни, крысам, подвергшимся во внутриутробном периоде воздействию *N*-нитрозоэтилмочевины, на 1,5–2,5 мес увеличивался латентный период развития опухолей и на $1/3$ уменьшалась частота их появления в спинном мозгу [58].

Установлено, что тималин при воздействии на предшественники *T*-лимфоцитов или клетки тимуса повышал в них содержание цАМФ и снижал уровень цГМФ. В то же время, клетки селезенки реагировали на введение тималина значительным повышением концентрации цГМФ, сопровождающимся усилением пролиферативной активности спленоцитов [33]. Введение тималина кроликам и крысам с экспериментальной моделью гиперлипидемии и атеросклероза сопровождалось снижением уровня холестерина в крови, печени и аорте, а атеросклеротические изменения в аорте были выражены в значительно меньшей степени, чем в контрольной группе [43].

Несомненно, способность тималина уменьшать частоту развития опухолей и атеросклероза, а также увеличивать длительность жизни экспериментальных животных позволяет отнести этот препарат к геропротекторам.

Тимоген

Установлено, что в экстрактах, выделенных из тимуса телят, содержатся пептиды с молекулярной массой менее 1000 Да. Одним из таких веществ оказался дипептид *Glu-Trp*, получивший наименование тимоген [41, 92]. Этот пептид был выделен из тималина, а затем синтезирован и в настоящее время применяется в медицине и ветеринарии (Per. № 90/250/1; приказ МЗ СССР № 250 от 19.06.1990).

В опытах *in vitro* тимоген усиливал реакцию бласттрансформации лимфоцитов и оказывал модулирующее влияние на уровень провоспалительных цитокинов — *IL-1α*, *IL-8* и *TNF-α* [43].

У контрольных животных введение тимогена в течение 30 сут приводило к увеличению числа лимфоцитов. При тимэктомии тимоген вызывал значительное повышение числа *T*-лимфоцитов. При этом дозы тимогена были в 100–1000 раз меньше, чем тималина [75]. При сравнительном изучении влияния иммуномодулирующих пептидных препаратов — тималина и тимогена — на интенсивность иммунного ответа у крыс, иммунизированных эритроцитами барана, оказалось, что

наиболее выраженное действие оказывал тимоген. Под влиянием тимогена в селезенке возрастало количество антителообразующих клеток, в которых существенно повышалось содержание циклических нуклеотидов. Под воздействием фитогемагглютинина у таких крыс интенсивнее протекала реакция бласттрансформации лимфоцитов. В условиях экспериментально вызванных иммунодефицитов у животных тимоген приводил к нормализации *T*- и *B*-систем иммунитета.

В основе молекулярных механизмов действия препарата на *T*-лимфоциты лежит активность трансмембранного обмена Ca^{2+} , а также перераспределение внутриклеточной концентрации цАМФ и цГМФ. Вследствие этого происходит изменение процессов репликации, транскрипции и репарации ДНК, индуцирующее экспрессию генов с последующей пролиферацией и дифференциацией соответствующих популяций лимфоцитов [43].

У морских свинок, инфицированных псевдотуберкулезом, введение тимогена в течение 6–15 сут приводило к нормализации клеточного состава органов иммунитета, функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов. В разгар заболевания введение препарата уменьшало диссеминацию возбудителя в печени и мезентериальном лимфоузле в 5 раз, а в селезенке — в 10 раз и ускоряло выработку специфических агглютининов [64]. Применение тимогена в течение года тормозило у крыс канцерогенез, индуцируемый радионуклидами: частота развития всех опухолей снижалась в 3,3 раза, а аденокарцином молочной железы — в 6 раз. При этом наблюдали увеличение продолжительности жизни животных на 14 % [58].

Представленные данные, несомненно, свидетельствуют о геропротекторном действии тимогена.

В последующем был синтезирован дипептид *Lys-Glu*, получивший наименование вилон [68]. Введение вилон в концентрациях от 10 нг/л до 100 мкг/л животным приводило к увеличению уровня внутриклеточного Ca^{2+} в тимоцитах и макрофагах, что является одним из механизмов активации клеток. Установлено, что после инкубации в течение 5 ч вилон стимулировал синтез мРНК *IL-2* в лимфоцитах селезенки мышей [43]. В опытах *in vitro* вилон значительно повышал экспрессию рецепторов на *T*- и *B*-лимфоцитах больных с вторичными иммунодефицитами, а также стимулировал продукцию *IL-1α*, *IL-1β*, *IL-8* и *TNF-α*. Вместе с тем, в культуре астроцитов вилон снижал продукцию *IL-8*, но увеличивал синтез *IN-g* в лимфоцитах [43]. Вилон в тимоцитах и

эпителиальных клетках стимулировал экспрессию аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов (ОЯОР), ответственных за синтез, сборку и транспорт рибосом в цитоплазму, определяя интенсивность синтеза белка, происходящего в этих структурах. При введении вилона в культуральную среду наблюдали трансформацию лимфоцитов в бластные пролиферирующие клетки, что связано с повышением функциональной активности ОЯОР и локализованных в них рибосомных генов и, следовательно, увеличением скорости синтеза рибосомных РНК [70, 75]. Более того, под воздействием вилона происходила активация генов, репрессированных в результате гетерохроматинизации эухроматиновых районов хромосом, наблюдаемой при старении. Применение вилона у крыс, облученных в дозе 6 Гр, повышало их выживаемость, способствовало восстановлению структуры тимуса и селезенки, а также стимулировало репаративные процессы в облученном организме [43, 72]. Введение вилона в дозе 0,01 мкг/кг в течение 6 сут мышам линии *СВА* сопровождалось увеличением содержания *T*-лимфоцитов в селезенке. Кроме того, вилон усиливал спонтанную и индуцированную способность макрофагов восстанавливать хемотаксическую и фагоцитарную активность нейтрофилов [43].

Вилон, тималин и тимоген обладают выраженными ноотропными эффектами. Установлено, что тималин улучшал выработку и запоминание активного избегания, тимоген способствовал реакциям локомоторного и пассивного избегания, вилон стимулировал реакции пассивного и активного избегания [64]. Введение вилона кроликам с гнойными ранами мягких тканей способствовало увеличению в периферической крови числа лимфоцитов, повышению активности кислой фосфатазы в гистиоцитах (в фазу пролиферации). Одновременно наблюдали более быстрое очищение раны от некротизированных тканей и ускорение эпителизации ран [64]. Введение вилона после частичной гепатэктомии стимулировало регенерацию печени, что проявлялось в усилении митотической активности гепатоцитов.

Введение вилона облученным в сублетальной дозе животным способствовало активации регенеративных процессов. При этом в дольках тимуса отчетливо выявлялась дифференциация на корковое и мозговое вещество. В селезенке крыс, получавших вилон, пролиферативная активность в лимфоидных фолликулах увеличивалась в 1,6 раза, а в экстрамедуллярных зонах кроветворения — в

4 раза. При этом в 1,7 раза возрастала количественная плотность *Ig*-содержащих клеток. Кроме того, под воздействием вилона наблюдали гиперплазию тучных клеток в тимусе. Не исключено, что вилон активировал пролиферативную активность выживших после γ -облучения стволовых клеток костного мозга, являющихся предшественниками *T*-лимфоцитов и тучных клеток [43].

Введение вилона мышам линии *СВА* курсами по 5 сут в течение всей жизни, начиная с 6-месячного возраста, способствовало увеличению максимальной продолжительности их жизни и снижало частоту развития спонтанных опухолей в 1,5 раза. Под воздействием вилона у мышей в 2,5 раза реже развивались аденомы легких и уменьшалась частота развития аденокарцином молочной железы. Число мышей, доживших до возраста 23 мес, в группе, получавшей вилон, было в 2,6 раза большим, чем в контрольной. При этом максимальные сроки продолжительности жизни под воздействием вилона по сравнению с контрольной группой возрастали почти на 2 мес [56, 57, 64, 72, 79].

Не подлежит сомнению, что вилон, так же как тималин и тимоген, является геропротектором.

Эпиталамин

Комплекс полипептидов, выделенных из эпифиза и получивший наименование эпиталамин (Рег. № 90/250/6; приказ МЗ СССР № 250 от 19.06.1990), способен при введении старым крысам с персистирующим эструсом снижать порог чувствительности гипоталамуса к эстрогенам и восстанавливать у них регулярные эстральные циклы [12, 14]. Введение эпиталамина сопровождалось нормализацией иммунного статуса у старых животных. Более того, введение эпиталамина мышам, иммунизированным эритроцитами барана, приводило к увеличению числа антителообразующих клеток в селезенке и повышению в крови титра гемагглютининов и гемолизинов. Под воздействием эпиталамина значительно возрастала выживаемость мышей линии *СС57Br/Mv*, инфицированных клетками *Salmonella tiphimurium*, повышалась фагоцитарная активность лейкоцитов и удлинялись сроки приживания аллотрансплантатов [48].

После эпифизэктомии у крыс наблюдали нарушение пролиферации гранулоцитов и макрофагов. При введении эпиталамина эти процессы восстанавливались до нормы. Эпиталамин повышал у молодых мышей содержание в сыворотке крови тимических факторов, способствующих росту и со-

зреванию популяций *T*-лимфоцитов. Аналогичную, но менее выраженную реакцию наблюдали у старых мышей, у которых отмечали также увеличение числа антителообразующих клеток в селезенке.

У мышей линии *AKR*, которым в течение длительного времени вводили эпителиамин, наблюдали быстрое созревание кортикальных лимфоцитов, гиперплазию и медуллярную дифференциацию эпителиальных клеток тимуса.

При введении эпителиамина самкам крыс, начиная с возраста 15 мес, частота развития всех новообразований снижалась в 1,6 раза, а злокачественных опухолей — в 2,7 раза. Курсовое введение эпителиамина по 5 сут ежемесячно самкам мышей линии *C3H/Sn*, начиная с возраста 3,5 мес, приводило к уменьшению частоты развития всех опухолей в 2,1 раза, а аденокарцином молочной железы — в 2,9 раза [3, 6–8, 11, 70]. Наиболее существенно уменьшалось количество злокачественных опухолей у мышей при совместном введении эпителиамина и тималина.

Ежедневное введение мышам эпителиамина в дозе 2 мг на мышь приводило к торможению роста перевиваемого мелкоальвеолярного рака молочной железы (штамм *PCM*) на 76–88%, рака шейки матки (штамм *SCC*) — на 55–87%, гепатомы 22а — на 31–51%. Одновременно препарат увеличивал среднюю продолжительность жизни мышей с внутримышечно инокулированным лимфолейкозом ЛЮ-1 на 31–67%, но практически не оказывал влияния на выживаемость мышей с привитым внутрибрюшинно лейкозом L-1210, на рост саркомы-180 и меланомы Гардинг–Пасси, а также на развитие асцитного штамма карциномы Эрлиха, хотя препятствовал метастазированию раковых клеток [48]. Эпителиамин значительно усиливал противоопухолевый эффект циклофосфана при плоскоклеточном раке шейки матки у мышей.

Введение эпителиамина мышам линии *C3H/Sn* с перевитой подкожно карциномой печени (гепатома 22а), начиная с 8-х суток в течение 9 сут, приводило к уменьшению размера опухоли по сравнению с контрольной группой приблизительно в 4 раза. Более того, в опухолевой ткани у мышей подопытной группы можно было наблюдать обширные очаги некроза, между которыми имелись лишь островки опухолевых клеток. Среди последних преобладали клетки с темными ядрами и выраженными дистрофическими изменениями. Между островками сохранившихся опухолевых клеток находились обширные разрастания соединительной ткани, что не отмечалось у животных контрольной

группы. Следовательно, при введении мышам эпителиамина происходило не только торможение роста перевиваемой опухоли печени, но и её деструкция с гибелью клеток и замещением их соединительной тканью [34].

Эпителиамин ослаблял метастазирование лимфосаркомы Плисса и карциномы легкого Льюис [7]. Он также оказывал сильное противолейкозное действие, подавлял нейросекрецию, что сопровождалось уменьшением уровня соматотропного гормона [34].

Эпителиамин ингибировал радиационный канцерогенез, уменьшая число опухолей у животных в 2,7 раза [11]. При введении эпителиамина самкам крыс ежедневно у них существенно ингибировался бластоматозный рост, индуцированный 7,12-диметилбенз(а)-антраценом (в контрольной группе аденокарциномы развивались в 81,1% случаев, а в опыте — лишь в 25,7% случаев), и в 4 раза уменьшалась множественность возникновения аденокарцином [8]. Эпителиамин угнетал канцерогенез, вызванный у самок крыс однократным общим рентгеновским облучением. При этом частота развития злокачественных образований (аденокарциномы молочной железы, опухоли матки, яичников, щитовидной железы и др.) в среднем снижалась в 2,7 раза. Под воздействием эпителиамина тормозился трансплацентарный канцерогенез: частота опухолей спинного мозга уменьшалась на 28%, почек — на 25%, а периферических нервов — на 15% [20].

Установлено, что у животных с перевитыми опухолями или подвергшихся действию канцерогенных агентов чувствительность гипоталамуса к эстрогенам значительно снижается. Не исключено, что введение эпителиамина в значительной степени восстанавливает эндокринную регуляцию, что сопровождается торможением роста гормонзависимых опухолей [48]. Кроме того, под влиянием эпителиамина происходит восстановление нормального уровня белка *p53*, благодаря чему происходит торможение опухолевого роста [70].

Известно, что удаление эпифиза приводит к сокращению сроков жизни экспериментальных животных. При введении эпителиамина в течение 20 мес 5 раз в неделю самкам крыс, начиная с 3,5-месячного возраста, продолжительность жизни животных возрастала на 25%. Длительное введение эпителиамина мышам линии *C3H/Sn*, начатое в 3,5-месячном возрасте, способствовало увеличению на 40% средней и на 3,5 мес максимальной

продолжительности жизни животных — до верхнего видового предела [6].

С возрастом у самок крыс повышается порог чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса, регулирующего секрецию гонадотропинов, к ингибирующему действию эстрогенов, что сопровождается выключением репродуктивной функции. При введении эпиталамина старым самкам крыс у них снижался порог чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к торможению гонадотропной функции эстрогенами и восстанавливались регулярные эстральные циклы [14]. Более того, в возрасте 16–18 мес почти у 40 % самок крыс наблюдали расстройства эстральной функции. У животных, которым вводили эпиталамин с 3,5-месячного возраста, подобные отклонения встречались в 5,5 раза реже. У части таких крыс, содержащихся совместно с самцами, развивалась беременность, чего не наблюдалось в контрольной группе [64].

Введение эпиталамина старым крысам-самцам приводило к увеличению у них в крови содержания лютеинизирующего гормона и тестостерона. Эти данные свидетельствуют о нормализующем влиянии полипептидов эпифиза на репродуктивную функцию у старых животных [7, 89].

Применение эпиталамина существенно (на 17 %) увеличивало среднюю продолжительность жизни и в 2,12 раза уменьшало скорость старения самок *Drosophila melanogaster* линии VES. Кроме того, эпиталамин приводил к значительному уменьшению содержания в тканях самок мух конъюгированных гидропероксидов и кетодиенов, нивелируя половые различия в содержании продуктов ПОЛ, уровень которых у самок мух по сравнению с самцами в контрольной группе был существенно увеличен [65, 75, 90]. При введении эпиталамина у контрольных животных повышалась активность ферментов, обеспечивающих энергетические процессы в ЦНС (сукцинат-, α -кето-глутарат- и пируватдегидрогеназы).

Установлено, что после эпифизэктомии у крыс на 10–30-е сутки происходит нарушение отдельных форм обучения, возрастает число пробных движений и время поиска необходимого объекта. Под воздействием эпиталамина эти сдвиги полностью нивелировались. На фоне действия эпиталамина наблюдали ускоренную выработку условной реакции зрительной дифференциации (в среднем на 39 %) благодаря быстрым упрочениям адаптивных навыков. Кроме того, эпиталамин способствовал повышению интенсивности мотивационной познавательной активности, улучшению показа-

телей поиска правильных условных реакций при возникновении у животных мотивационного состояния «страха». Следовательно, эпиталамин относится к стимуляторам мотивационных механизмов обучения [28]. Введение эпиталамина уменьшало ритмический индекс депрессии и удлиняло время форсированного плавания у крыс [28]. При внутривенном введении препарата собакам наблюдался седативный эффект, при котором сонное состояние длилось 2–3 ч [28].

Применение эпиталамина в течение 10 сут у крыс-самцов активировало нейросекреторные элементы в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса и увеличивало накопление нейросекрета в нейрогипофизе [73]. В эпифизе крыс после введения эпиталамина наблюдали стимуляцию активности пинеалоцитов [73]. Однократное или ежедневное введение эпиталамина молодым крысам в утренние часы в течение 5 сут приводило к увеличению в ночное время содержания в эпифизе серотонина, *N*-ацетилсеротонина и мелатонина [23].

При введении эпиталамина молодым крысам-самцам в течение 5 сут происходило увеличение уровня трийодтиронина и снижение концентрации тироксина в крови. У старых крыс эпиталамин вызывал уменьшение уровня обоих гормонов. Через 1 ч после введения эпиталамина у крыс-самцов отмечали увеличение в крови содержания кортикостерона и альдостерона, а концентрация адренокортикотропного гормона уменьшалась. Введение старым мышам линии *СВА/Са* эпиталамина в течение 5 сут приводило к снижению в крови уровня кортикостерона, а также сопровождалось восстановлением чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к кортикостероидам [49]. Введение эпиталамина на протяжении 3 нед кроликам приводило к снижению в крови концентрации инсулина и триглицеридов и увеличивало толерантность к глюкозе.

Установлено, что эпиталамин непосредственно воздействует на инсулярный аппарат поджелудочной железы. Введение эпиталамина кроликам приводило к повышению толерантности к углеводам после нагрузки глюкозой и понижению базального уровня инсулина. При этом на протяжении 1-й недели отмечали стимуляцию базальной и реактивной инсулинемии, тогда как через 3 нед уровень инсулина на фоне возрастания периферической утилизации глюкозы снижался [28].

У крыс и собак с травматическим и ожоговым шоком эпиталамин приводил к увеличению числа

T-лимфоцитов и антителообразующих клеток в селезенке, стимулировал иммунный ответ, повышал титр гематглютининов и гемолизинов, значительно снижал степень выраженности ДВС-синдрома, нормализовал функции сердечно-сосудистой системы и почек, что сопровождалось повышением выживаемости животных. В механизме противошокового действия эпиталамина важная роль принадлежит активации гипофизарно-адреналовой системы, а на клеточном уровне — снижению концентрации цАМФ и повышению цГМФ [49, 64].

Введение лактирующим крысам и козам эпиталамина приводило к значительному увеличению секретлируемого молока и возрастанию в нем содержания лактозы, сывороточных белков и казеина. Этот эффект был наиболее выражен в середине лактационного периода [28].

Установлено, что с возрастом значительно изменяется активность свободнорадикальных процессов в организме животных. Применение эпиталамина в 3,4 раза подавляло интенсивность хемолуминесценции и ПОЛ в сыворотке крови, что выражалось в значительном снижении содержания диеновых конъюгатов (в 4,1 раза), при этом содержание шиффовых оснований снижалось незначительно (на 14,4%). Введение эпиталамина способствовало достоверному увеличению на 35% общей антиоксидантной активности сыворотки крови самцов крыс и на 19,7% активности СОД [67, 77].

Эпиталамин является одним из наиболее эффективных геропротекторов, значительно увеличивающих продолжительность жизни контрольных животных и при разных патологических состояниях [9].

На основе анализа аминокислотного состава эпиталамина был синтезирован тетрапептид *Ala—Glu—Asp—Gly*, названный эпиталоном [55, 86], обладающий свойствами, сходными с эпиталамином. Эпиталон, как и эпиталамин, *in vitro* стимулировал рост эксплантатов подкорковых структур мозга и в условиях *in vivo* действовал как биорегулятор нейроэндокринной системы. У мышей линий *СВА* и *SHR*, получавших эпиталон, по сравнению с контрольной группой снижались длительность эстральных циклов, температура тела и спонтанный канцерогенез, но увеличивалась масса тела и средняя и максимальная продолжительность жизни [80, 81]. При введении эпиталона старым самкам обезьян (20–26 лет) в течение 10 сут в 21 ч уровень мелатонина, сниженный по сравнению с молодыми животными (6–8 лет) в 2 раза, повы-

шался в 3 раза и оказывался выше, чем у молодых обезьян; при этом восстанавливался циркадный ритм уровня кортизола в крови. Подобная реакция полностью отсутствовала у молодых обезьян при введении эпиталона, что свидетельствует о геропротекторной активности пептида [23, 70, 83].

Под действием эпиталона в нейросекреторном ядре гипоталамуса (*PVN*) наблюдали снижение повышенной экспрессии белка *C-fos*, вызванной стрессорной ситуацией. При хроническом стрессе введение эпиталона приводило к увеличению концентрации *C-fos* в пинеалоцитах. Следовательно, эпиталон при экстремальных состояниях участвует в активации пинеалоцитов [70].

Под действием эпиталона на 35–40% снижалась частота редко разряжающихся пинеалоцитов (0,05–0,01 имп/с) с нерегулярным типом активности и на 25% частота разрядов часто разряжающихся клеток (2,0–0,4 имп/с) с регулярным типом активности [47]. Интраназальное введение эпиталона приводило к снижению частоты разрядов всех типов пинеалоцитов на 30%.

В эксперименте В. Н. Анисимова и соавт. [13, 15] самкам трансгенных мышей *FVB*, несущих ген рака молочной железы *HER-2/neu*, начиная с 2-месячного возраста, подкожно в течение 5 дней ежемесячно вводили эпиталон в дозе 1 мкг на мышь. Установлено угнетающее действие пептида на развитие новообразований. Максимальный размер аденокарцином молочной железы у мышей, получавших эпиталон, был на 33% меньше, чем в контрольной группе. При этом экспрессия мРНК гена *HER-2/neu* в опухолях молочной железы мышей, получавших эпиталон, была в 3,7 раза ниже по сравнению с контрольной группой. Вероятно, торможение канцерогенеза молочных желез у трансгенных мышей обусловлено угнетением экспрессии онкогена *HER-2/neu* под действием эпиталона [82].

В исследовании И. А. Виноградовой и соавт. [21] установлено, что введение крысам в дневное время эпиталона оказывало нормализующее влияние на большинство показателей у животных, содержащихся в условиях постоянного или естественного режимов освещения, и приводило к замедлению процессов старения, торможению развития у них возрастной патологии, включая новообразования, и увеличению продолжительности жизни.

В. Х. Хавинсон и соавт. [61, 70] показали, что добавление эпиталона в культуру легочных фибробластов человека и инкубирование их при

температуре 30 °С в течение 30 мин индуцировало экспрессию гена теломеразы, теломеразную активность и способствовало удлинению теломер в 2,4 раза. Активация экспрессии гена сопровождалась увеличением числа делений клеток на 42,5%. Следовательно, эпиталон способствует увеличению продолжительности жизненного цикла диплоидных клеток человека за счет преодоления лимита Хейфлика [70, 88].

Введение эпиталона крысам линии *Campbell* с наследственной пигментной дистрофией сетчатки увеличивало срок сохранения функциональной активности сетчатки. По-видимому, это действие обеспечивается способностью эпиталона связываться либо с определенным участком ДНК, либо с белковыми трансфакторами [66].

С. В. Анисимов и соавт. [15, 16] с помощью микрочиповой технологии исследовали экспрессию 15 247 клонов генов в сердце мыши и выявили, что под воздействием эпиталона происходило изменение экспрессии 194 клонов в сторону увеличения (максимум в 6,61 раза) и 48 клонов в сторону уменьшения (максимум в 2,71 раза). Эти наблюдения свидетельствуют в пользу предположения, что пептид эпиталон оказывает специфическое влияние на экспрессию генов.

Кортексин

Комплекс полипептидов, выделенных из серого вещества головного мозга, получил наименование кортексин (Рег. № 99/136/14; приказ МЗ РФ № 136 от 19.04.1999). Большая часть полипептидов, входящих в состав кортексина, имеет молекулярную массу до 10 000 Да [28, 46]. Кортексин оказывал влияние на функцию нейронов и глиальных клеток [28]. Введение кортексина мышам на протяжении 8 дней приводило к повышению уровня циркулирующих антител, прямых и непрямых антителообразующих клеток, но не влияло на титр геммаглобулинов. Более того, кортексин усиливал экспрессию рецепторов на Т- и В-лимфоцитах здоровых людей и больных с вторичными иммунодефицитами [46]. Установлено, что кортексин в прямом тесте в 2,5 раза усиливал реакцию торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ). Препарат не обладал антигенными свойствами, не вызывал сенсibilизации лейкоцитов и не способствовал секреции цитокинов, усиливающих РТМЛ. Кроме того, под влиянием кортексина в 2 раза возрастала интенсивность кислородзависимых реакций в лейкоцитах человека [28].

В присутствии кортексина средний цитохимический коэффициент, характеризующий содержание лизосомальных катионных белков в нейтрофилах, значительно снижался, что, по-видимому, связано с выходом указанных соединений из фагоцита. Под воздействием кортексина значительно увеличивался фагоцитарный показатель, фагоцитарный индекс и степень завершенности фагоцитоза [28, 46].

Кортексин участвовал в регуляции метаболизма нейромедиаторов и выступал как природный антиоксидант, регулируя процессы ПОЛ. Активация серотонинергической системы под действием кортексина в модели электроболевого стресса свидетельствует о церебропротекторной и антистрессорной активности препарата, проявляющейся в нормализации метаболизма в нейронах и восстановлении адаптивных возможностей головного мозга. Препарат оказывал выраженное антигипоксическое действие путем механизма запуска каскада регуляторных реакций, направленных на повышение резистентности организма, и увеличивал чувствительность головного мозга к воздействию эндогенных пептидов. Кортексин снижал в крови уровень *TNF-α*, что способствовало уменьшению аутоиммунной агрессии в отношении нейронов [46].

Кортексин в опытах *in vitro* удлинял основные параметры тромбоэластограммы, уменьшал эластичность сгустка, увеличивал время свертывания крови и плазмы и существенно тормозил фибринолиз, что связано с наличием в нем ингибиторов протеаз, обладающих широким спектром действия, в том числе и способностью блокировать действие трипсина и пламина [28].

Регулирующее влияние кортексина на течение физиологических функций обусловлено его воздействием на аденилатциклазу с последующим уменьшением уровня цАМФ и нормализацией клеточного метаболизма [46].

У крыс с тяжелой черепно-мозговой травмой кортексин оказывал терапевтический эффект, превосходящий действие церебролизина. При этом в раннем посттравматическом периоде ускорялось восстановление функций ЦНС, выразившееся в значительном улучшении способности животных к обучению и воспроизведению условно-рефлекторного навыка, нормализации мышечного тонуса и координации движений, что свидетельствует о стимулирующем действии кортексина на репаративные процессы в головном мозге [46].

В опытах на крысах кортексин способствовал купированию экспериментально вызванного алкогольного абстинентного синдрома. При этом значительно улучшалось состояние животных, быстро восстанавливалась обычная программа поведения, стабилизировался ритм сна и бодрствования, нормализовался аппетит. Таким образом, воздействие кортексина на животных с алкогольным абстинентным синдромом выражалось в нивелировании астенического компонента и психотонизирующем адаптогенном влиянии [46].

Кроме того, было показано антиканцерогенное действие кортексина. В результате трансплацентарного введения нитрозозэтилмочевины у крыс возникали опухоли головного и спинного мозга, периферической нервной системы и почек. Под воздействием кортексина частота развития и множественность опухолей значительно уменьшалась, что, по-видимому, связано с нормализацией процессов дифференциации и пролиферации клеток нейроглии [20], а также влиянием на иммунитет и систему комплемента [27, 28]. Все это свидетельствует о том, что кортексин можно отнести к геропротекторам.

На основании анализа аминокислотного состава кортексина был синтезирован тетрапептид *Ala-Glu-Asp-Pro*, обладающий многими свойствами кортексина и получивший наименование кортаген. Так, кортаген вызывал дифференциацию более 45 % полипотентной ткани в эпидермис [55]. Применение кортагена при ишемии головного мозга способствовало быстрому восстановлению нарушенной структуры индивидуального поведения разных по устойчивости к гипоксии крыс, препятствовало чрезмерной активации процессов ПОЛ и снижению активности антиоксидантных систем в головном мозгу, что обуславливает возможность их использования для повышения эффективности нейропротекторной терапии последствий хронической ишемии головного мозга [25]. Введение кортагена, как и кортексина, на протяжении 7 сут постишемического периода у животных предупреждало дезинтеграцию отдельных компонентов целостной поведенческой реакции и способствовало восстановлению структуры индивидуального поведения у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии особей. Введение кортагена молодым крысам не влияло на содержание гистамина и серотонина, но способствовало увеличению содержания адреналина и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в крови при одновременном снижении концентрации дофамина и норадреналина. В отличие от молодых

животных, кортаген у старых крыс не изменял содержания в крови норадреналина и 5-ОИУК, но приводил к нарастанию концентрации адреналина.

Кортаген обладает геропротекторным свойством. У молодых и старых крыс он повышал устойчивость к иммобилизационному стрессу. Предварительное введение кортагена перед помещением молодых крыс в условия гипокинезии или гипоксического воздействия способствовало замене стресс-реакции на реакцию спокойной активации. В то же время, введение кортагена старым крысам перед началом ограничения подвижности приводило к сохранению пассивной резистентности путём развития реакции пассивной активации. У молодых крыс кортаген ингибировал образование продуктов ПОЛ. У старых крыс введение кортагена приводило к повышению активности СОД и каталазы при неизменной активности процесса ПОЛ [31]. Кроме того, кортаген оказывал противотревожное и антидепрессантное действие, способствуя нормализации психоэмоционального состояния у животных. Эти наблюдения создают научную базу для дальнейшего исследования пептида в качестве потенциального лекарственного средства для лечения тревожных и депрессивных состояний, часто встречающихся у людей пожилого и старческого возраста.

Ретиналамин

Ретиналамин — комплекс полипептидов, выделенных из сетчатки глаза животных (Рег. № 99/212/7; приказ МЗ РФ № 212 от 01.06.1999). Препарат регулирует процессы метаболизма в сетчатке, стимулирует функции клеточных элементов сетчатой оболочки глаза, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, усиливает активность ретинальных макрофагов, оказывает нормализующее влияние на коагуляцию и фибринолитическую активность крови [66, 69]. Ретиналамин оказывает протекторное действие в отношении сосудистого эндотелия и коллагеновых волокон периваскулярной соединительной ткани и способствует восстановлению нарушенных структур сосудистой стенки [53, 69].

При экспериментальном изучении механизмов действия ретиналамина установлено, что под действием препарата значительно увеличивалась экспрессия рецепторов на *T*- и *B*-лимфоцитах, а также повышалась фагоцитарная активность ней-

трофилов. Ретиналамин оказывал терапевтическое действие при токсической дистрофии сетчатки: при офтальмоскопии у подопытных кроликов, получавших ретиналамин, наблюдали уменьшение размеров очагов отека сетчатки [28]. И. Б. Максимов и соавт. показали, что применение ретиналамина при экспериментальном лазерном повреждении и токсической дистрофии сетчатки у экспериментальных животных приводило к ускорению покрытия дефекта сетчатки клетками пигментного эпителия, а также предотвращало дальнейшее развитие патологического процесса [32]. Препарат также оказывал нормализующее влияние на течение экспериментальных тромбозов вен сетчатки, вызванных введением тромбина. Применение ретиналамина приводило к значительному уменьшению количества геморрагий, массивных очагов некроза, снижению интенсивности отека сетчатки [28].

Добавление ретиналамина к полипотентным клеткам эктодермы ранней гаструлы лягушки *Xenopus laevis* приводило к дифференциации клеток в направлении сетчатки и пигментного эпителия, что объясняет положительный клинический эффект после применения ретиналамина у людей при дегенеративных заболеваниях сетчатки [52, 53, 85] и у животных с генетически детерминированным пигментным ретинитом [91].

Простатилен

Простатилен — комплекс полипептидов, выделенных из предстательной железы телят (Рег. № 92/329/7; приказ МЗ РФ № 329 от 17.12.1992 г.). Регулирующее действие простатилена на функции простаты доказано в экспериментальной модели простатита у кроликов: введение простатилена животным в течение 5–10 сут не только способствовало улучшению клинической картины заболевания, но и быстрее, чем при действии швейцарского препарата раверона, нормализовало функцию предстательной железы. При этом в простате отмечалось более выраженное, чем при введении раверона, уменьшение инфильтрации интерстициальной ткани, отчетливо проявлялись признаки улучшения функциональной активности эпителия ацинусов, уменьшался тромбоз венул и нормализовалось соотношение лейкоцитов и липидных телец в секрете ацинусов [1]. Кроме того, у крыс с хроническим простатитом под воздействием простатилена увеличивалась масса семенников, предстательной железы и семенных пузырьков и улучшались показатели сперматогенеза. У экспе-

риментальных животных под действием пептида снижалось число канальцев с нарушенным процессом созревания сперматозоидов, повышалось количество сперматогоний на базальной мембране [1].

У крыс внутримышечное введение простатилена через 5 мин приводило к уменьшению емкости мочевого пузыря и снижению внутрипузырного давления, благодаря чему мочеиспускание становилось более свободным и начиналось при меньшем наполнении мочевого пузыря и давлении в нем [28].

С помощью электронной микроскопии показано, что простатилен снижал степень воспаления при экспериментальном хроническом простатите у крыс. Если у контрольных животных с хроническим простатитом митохондрии железистого эпителия большей частью были разрушены, в единичных органеллах выявлялись кристы, а эпителий выводного протока частично был атрофирован, то у крыс подопытной группы после введения простатилена эти изменения практически отсутствовали [28].

Простатилен обладает целым рядом неспецифических свойств, присущих другим пептидным биорегуляторам. При введении самцам крыс простатилена в течение 1 нед происходило удлинение времени свертывания крови и стимуляция антиагрегационной активности сосудистой стенки [28, 74]. Простатилен оказывал иммунопротекторное действие — под его влиянием увеличивалась плотность рецепторов на T- и, в меньшей степени, на B-лимфоцитах, в первую очередь при исследовании лимфоцитов у больных с иммунодефицитами. Кроме того, простатилен усиливал фагоцитарную активность лейкоцитов и ингибировал стимуляцию системы комплемента [28]. Под влиянием простатилена возрастал тонус гладких мышц сосудов, а также гладких мышц мочевого пузыря, в том числе детрузора [1].

Таким образом, простатилен оказывает ингибирующее действие на инволютивные процессы в предстательной железе, характерные для преждевременного старения и способствующие развитию возрастной патологии простаты, что позволяет отнести препарат к геропротекторам.

Заключение

В данном обзоре показано, что создан новый класс эффективных пептидных биорегуляторов, оказывающих геропротекторное действие. Есть основания полагать, что геропротекторный эффект

обусловлен, в первую очередь, способностью пептидных биорегуляторов регулировать функцию генов. Взаимодействуя с генами, в том числе белков теплового шока, про-, противовоспалительных и иммунных цитокинов, антиоксидантных белков и других молекул, пептиды активируют резервные возможности организма и создают наиболее оптимальные условия для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни [7, 59, 60, 70, 76, 84, 85, 87, 88].

Литература

1. Аль-Шукри С. Х., Горбачев А. Г., Кузьмин И. В., Хавинсон В. Х. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях. СПб.: Наука, 1996.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2-х т. СПб.: Наука, 2008.
3. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидного препарата эпифиза на продолжительность жизни и частоту спонтанных опухолей у старых самок крыс // Докл. АН СССР. 1991. Т. 319. С. 250–254.
4. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х. Применение пептидных биорегуляторов для профилактики рака: Результаты 35-летних исследований и перспективы // Вопр. онкол. 2009. Т. 55. № 3. С. 291–304.
5. Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Увеличение продолжительности жизни и снижение частоты опухолей у мышей С3Н/Sp под влиянием полипептидных факторов тимуса и эпифиза // Докл. АН СССР. 1982. Т. 263. № 3. С. 742–745.
6. Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидных факторов тимуса, костного мозга, эпифиза и сосудов на продолжительность жизни и развитие опухолей у мышей // Докл. АН СССР. 1987. Т. 293. № 4. С. 1000–1004.
7. Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования // Успехи соврем. биол. 1993. Т. 113. Вып. 4. С. 752–762.
8. Анисимов В. Н., Остроумов М. Н., Дильман В. М. Торжение буформинном, полипептидным экстрактом эпифиза и ДОФА бластомогенного эффекта 7,12-диметилбенз(а)антрацена у самок крыс // Бюл. exper. биол. 1980. Т. 88. № 6. С. 723–725.
9. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: двадцатилетний опыт исследований // Успехи соврем. биол. 1993. Т. 113. № 6. С. 752–762.
10. Анисимов В. Н., Локтионов А. С., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Увеличение продолжительности жизни и снижение частоты опухолей у мышей при введении полипептидных факторов тимуса и эпифиза, начатом в разном возрасте // Докл. АН СССР. 1988. Т. 302. № 2. С. 473–476.
11. Анисимов В. Н., Мирецкий Г. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидных факторов тимуса и эпифиза на радиационный канцерогенез // Бюл. exper. биол. 1982. Т. 92. № 7. С. 80–82.
12. Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Дильман В. М. Сопоставление противоопухолевой активности экстрактов эпифиза, гипоталамуса, мелатонина и сигетина у мышей с перевивным раком молочной железы // Вопр. онкол. 1973. № 10. С. 99–101.
13. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Алимова И. Н. и др. Эпиталон угнетает развитие опухолей и экспрессию онкогена HER-2/neu в опухолях молочной железы у трансгенных мышей с ускоренным старением // Бюл. exper. биол. мед. 2002. Т. 133. № 2. С. 199–203.
14. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. и др. Снижение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию эстрогенов под влиянием экстракта эпифиза у старых самок крыс // Докл. АН СССР. 1973. Т. 213. № 2. С. 483–484.
15. Анисимов С. В., Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Влияние мелатонина и тетрапептида на экспрессию генов в головном мозге мышей // Бюл. exper. биол. 2004. Т. 138. № 11. С. 570–576.
16. Анисимов С. В., Бохелер К. Р., Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Изучение действия пептидов вилона и эпипалона на экспрессию генов в сердце мыши с помощью технологии на основе микрочипов // Бюл. exper. биол. 2002. Т. 133. № 3. С. 340–347.
17. Ашмарин И. П. Перспективы практического применения и некоторые фундаментальные исследования малых регуляторных пептидов // Вопр. мед. химии. 1984. Т. 30. Вып. 3. С. 2–7.
18. Ашмарин И. П., Обухова М. Ф. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность // Биохимия. 1986. Т. 51. № 4. С. 531–545.
19. Белокрылов Г. А., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. и др. Влияние высокоочищенного фактора тимуса на клеточные и гуморальные показатели иммунитета у тимэктомизированных мышей // Бюл. exper. биол. 1978. № 7. С. 51–53.
20. Беспалов Г. А., Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидных факторов тимуса, эпифиза, костного мозга и переднего гипоталамуса на реализацию трансплацентарного канцерогенеза // Экспер. онкол. 1984. Т. 6. № 5. С. 27–30.
21. Виноградова И. А., Букалев А. В., Забежинский М. А. и др. Влияние пептида Ala-Glu-Asp-Gly на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс при различных световых режимах // Бюл. exper. биол. 2007. Т. 144. № 12. С. 676–681.
22. Головкин В. И., Анхимова Е. С., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Применение полипептидного препарата тимуса для диагностики и коррекции иммунодефицитных состояний при рассеянном склерозе // Журн. невропатол. и психиатр. 1984. Вып. 2. С. 179–182.
23. Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х., Лапин Б. А. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб.: Наука, 2007.
24. Закуцкий А. Н., Чалисова Н. И., Рыжак Г. А. и др. Тканеспецифическое влияние синтетических биорегуляторных пептидов в органотипической культуре тканей молодых и старых крыс // Успехи геронтол. 2006. Вып. 19. С. 93–96.
25. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Кортексин и кортаген как корректоры функционально-метаболических нарушений головного мозга при хронической ишемии // Экспер. и клин. фармакол. 2011. № 2. С. 8–15.
26. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
27. Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Цитомины и их роль в регуляции физиологических функций // Успехи соврем. биол. 1995. Т. 115. Вып. 3. С. 353–367.
28. Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Цитомины. СПб.: Наука, 1998.
29. Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. и др. Влияние тималина на иммуногенез и гемостаз у людей // Фармакол. и токсикол. 1982. № 3. С. 69–71.
30. Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. и др. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор иммуногенеза, гемостаза, калликреин-кининовой системы и регенераторных процессов // Физиол. журн. СССР. 1987. № 4. С. 499–505.
31. Лысенко А. В., Арутюнян А. В., Козина Л. С. Пептидная регуляция адаптации организма к стрессорным воздействиям. СПб.: ВМедА, 2005.
32. Максимов И. Б., Нероев В. В., Хавинсон В. Х., Трофимова С. В. Биорегулирующая терапия — новое направление

- в современной офтальмологии // Рос. мед. вестн. 2003. № 2. С. 17–20.
33. Морозов В. Г. Влияние полипептидного фактора тимуса на систему циклических нуклеотидов иммунокомпетентных клеток // Вопр. мед. химии. 1982. № 4. С. 114–118.
34. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Влияние веществ, выделенных из гипоталамуса, на иммуногенез и морфологический состав крови // Экспер. хир. 1973. № 1. С. 19–22.
35. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Влияние экстракта из эпифиза на течение экспериментальных опухолей и лейкозов // Экспер. хир. 1974. № 1. С. 34–38.
36. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Характеристика и изучение механизма действия фактора тимуса (тимарина) // Докл. АН СССР. 1978. Т. 240. № 4. С. 1004–1007.
37. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Выделение, очистка и идентификация иммуномодулирующего полипептида, содержащегося в тимусе теленка и человека // Биохимия. 1981. Т. 46. Вып. 9. С. 1652–1659.
38. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Выделение из костного мозга, лимфоцитов и тимуса полипептидов, регулирующих процессы межклеточной кооперации в системе иммунитета // Докл. АН СССР. 1981. Т. 261. № 1. С. 235–239.
39. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины // Успехи соврем. биол. 1983. Т. 96. Вып. 3 (6). С. 339–352.
40. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Роль клеточных медиаторов (цитомединов) в регуляции генетической активности // Изв. АН СССР (Сер. биол. наук). 1985. № 4. С. 581–587.
41. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука, 1996.
42. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Ильин Н. В. Влияние низкомолекулярного фактора тимуса на Т-клетки крови человека // Журн. микробиол. 1978. № 7. С. 61–65.
43. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука, 2000.
44. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Писарев О. А. Выделение из тимуса и изучение природы фактора, стимулирующего иммуногенез // Докл. АН СССР. 1977. Т. 233. № 3. С. 491–494.
45. Налалков Н. П., Яковлев Г. М., Анисимов В. Н. и др. Перспективы применения препаратов тимуса для профилактики рака // Вопр. онкол. 1988. Т. 34. С. 515–521.
46. Рыжак Г. А., Малинин В. В., Платонова В. Н. Кортикостероиды и регуляция функций головного мозга. СПб.: Фолиант, 2001.
47. Сибаров Д. А., Коваленко Р. И., Ноздрачев А. Д. и др. Влияние пептидов эпифиза на спонтанную электрическую активность пианеалоцитов крыс // Докл. АН. 2002. Т. 385. № 4. С. 568–570.
48. Слепушкин В. Д., Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х. и др. Эпифиз, иммунитет и рак. Томск: изд-во Томск. ун-та, 1990.
49. Слепушкин В. Д., Павленко В. С., Хавинсон В. Х. и др. Влияние полипептидов, выделенных из сердца, на течение экспериментального инфаркта миокарда // Бюл. экспер. биол. 1987. № 1. С. 26–27.
50. Смирнов В. С., Хавинсон В. Х., Яковлев Г. М. и др. Коррекция радиационных иммунодефицитов. СПб.: Наука, 1992.
51. Софронов Б. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. и др. Полипептидный фактор тимуса — тималин в эксперименте и клинике // Физиология человека. 1984. № 2. С. 229–233.
52. Трофимова С. В., Фихман О. З. Биорегулирующая терапия и качество жизни людей старшего поколения с нарушением функции зрения. СПб.: Falcon Crest, 2008.
53. Трофимова С. В., Хавинсон В. Х. Сетчатка и старение // Успехи геронтол. 2002. Вып. 9. С. 79–82.
54. Филев Л. В., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Регуляция функциональной активности стволовых клеток предшественников гранулоцитопоэза полипептидными факторами тимуса и костного мозга // Бюл. экспер. биол. 1982. № 4. С. 94–95.
55. Хавинсон В. Х. Молекулярные основы пептидергической регуляции старения. СПб.: Наука, 2011. С. 174.
56. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Синтетический дипептид вилон (L-Lys-L-Glu) увеличивает продолжительность жизни и угнетает развитие спонтанных опухолей у мышей // Докл. РАН. 2000. Т. 372. № 3. С. 421–423.
57. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Синтетический дипептид эпифиза увеличивает продолжительность жизни и угнетает развитие опухолей у мышей // Докл. РАН. 2000. Т. 373. № 4. С. 567–569.
58. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
59. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 11–23.
60. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Роль пептидов в регуляции старения: результаты и перспективы исследований // Вестн. РАМН. 2010. № 2. С. 37–45.
61. Хавинсон В. Х., Кветная Т. Н. Регуляторные пептиды и гомеостаз // Рос. хим. журн. 2005. № 1. С. 111–117.
62. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Иммуномодулирующее действие фактора тимуса в патологии // Иммунология. 1981. № 5. С. 28–31.
63. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Экспериментальное и клиническое изучение нового иммунорегулирующего препарата — тималина // Воен.-мед. журн. 1982. № 5. С. 37–39.
64. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб.: Фолиант, 2001.
65. Хавинсон В. Х., Мильников С. В. Увеличение продолжительности жизни *Drosophila melanogaster* при воздействии пептида эпифиза // Докл. АН. 2000. Т. 373. № 5. С. 707–709.
66. Хавинсон В. Х., Трофимова С. В. Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. СПб.: Фолиант, 2000.
67. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Анисимов В. Н. Влияние эпителина на свободнорадикальные процессы у человека и животных // Успехи геронтол. 1999. Т. 3. С. 133–142.
68. Хавинсон В. Х., Серый С. В., Малинин В. В. Средство, обладающее иммуномодулирующей активностью. Патент РФ № 2080120. 1997.
69. Хавинсон В. Х., Хокканен В. М., Трофимова С. В. Пептидные биорегуляторы в лечении диабетической ретинопатии. СПб.: Фолиант, 1999.
70. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н., Малинин В. В., Анисимов В. Н. Пептидная регуляция генома и старения. М.: РАМН, 2005.
71. Хавинсон В. Х., Баринин В. А., Арутюнян А. В., Малинин В. В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.
72. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н., Заварзина Н. Ю. и др. Влияние вилонна на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей // Бюл. экспер. биол. 2000. № 7. С. 88–91.
73. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Гринцевич И. И. и др. Влияние полипептидов, выделенных из переднего гипоталамуса и эпифиза, на клетки гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы // Арх. анат. 1977. Т. 73. № 10. С. 100–104.
74. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Кузник Б. И. и др. Влияние полипептидов из предстательной железы на систему гемостаза // Фармакол. и токсикол. 1985. № 5. С. 69–71.
75. Яковлев Г. М., Новиков В. С., Хавинсон В. Х. и др. Механизмы биорегуляции. СПб.: Наука, 1992.
76. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. № 2. P. 139–149.
77. Anisimov V. N., Arutjunyan A. V., Khavinson V. Kh. Effects of pineal peptide preparation Epithalamin on free-radical processes

- ses in humans and animals // *Neuroendocr. Lett.* 2001. Vol. 22. P. 9–18.
78. Anisimov V. N., Bondarenko L. A., Khavinson V. Kh. The pineal peptides: interaction with indoles and the role in aging and cancer. *Neuroendocrinology: New frontiers*. London, 1990. P. 317–325.
79. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Immunomodulatory peptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats // *Biogerontology*. 2000. Vol. 1. P. 55–59.
80. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Mikhailski A. I., Yashin A. I. Effect of synthetic thymic and pineal peptides on biomarkers of ageing, survival and spontaneous tumour incidence in female CBA mice // *Mech. Aging Dev.* 2001. Vol. 122. №1. P. 41–68.
81. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Popovich I. G. et al. Effect of epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female Swiss-derived SHR mice // *Biogerontology*. 2003. Vol. 4. P.193–202.
82. Anisimov V. N., Khavinson K. Kh., Provinciali M. et al. Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // *Int. J. Cancer*. 2002. Vol. 101. P. 7–10.
83. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. Kh., Lapin B. A. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // *Exp. Geront.* 2005. Vol. 40. P. 51–57.
84. Fedoreyeva L. I., Kireev I. I., Khavinson V. Kh., Vanyushin B. F. Penetration of short fluorescence labeled peptides into the nucleus in HeLa cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyribonucleotides and DNA // *Biochemistry*. 2011. Vol. 76. № 11. P. 1505–1516.
85. Khavinson V. Kh. Peptides and Ageing // *Neuroendocr. Lett.* 2002. Vol. 23 (Suppl. 3).
86. Khavinson V. Kh. Tetrapeptide revealing geroprotective effect, pharmacological substance on its basis, and the method of its application: Patent US 6.727.227. 2004.
87. Khavinson V. Kh., Fedoreeva L. I., Vanyushin B. F. Short peptides modulate the effect of endonucleases of wheat seedling // *Biochem. Biophys. Molec. Biol.* 2011. Vol. 437. № 1. P. 124.
88. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.
89. Khavinson V. Kh., Morozov V. G., Anisimov V. N. Experimental studies of the pineal preparation Epithalamin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2001. P. 294–306.
90. Khavinson V. Kh., Izmaylov D. M., Obukhova L. K., Malinin V. V. Effect of epitalon on the lifespan increase in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Aging Dev.* 2000. Vol. 120. P. 141–149.
91. Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S. et al. Pineal-regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa // *Neuroendocr. Lett.* 2002. Vol. 23. P. 365–368.
92. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction // *Int. J. Immunofarmacol.* 1997. Vol. 19. № 9/10. P. 501–505.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 4. P. 696–708

V. Kh. Khavinson^{1,2}, B. I. Kuznik³, G. A. Ryzhak¹

**PEPTIDE BIOREGULATORS: THE NEW CLASS OF GEROPROTECTORS
MESSAGE 1. EXPERIMENTAL STUDIES RESULTS**

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² I. P. Pavlov Institute of Physiology, RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034; ³ Chita State Medical Academy, 39-a ul. Gorkogo, Chita 672000; e-mail: bi_kuznik@mail.ru

This review summarizes the results of long-term researches of the authors who studied the mechanisms of aging and the effectiveness of peptide bioregulators in preventing age-related diseases in laboratory animals. The data is provided on the evaluation of peptides effects which were produced using the most modern techniques in scientific institutions in Russia and abroad. The main attention is paid to the ability of peptide bioregulators to increase the life span and inhibit the carcinogenesis in animals.

Key words: *peptides, bioregulators, cytomedines, cytogens, geroprotecting effect, carcinogenesis, aging*