

2. Высокий образовательный и интеллектуальный уровень, самодисциплина и самоорганизованность.

3. Активная жизненная и социальная позиция.

4. Регулярные умеренные аэробные физические нагрузки на протяжении многих лет (лечебная физкультура, терренкур, плавание, йога).

5. Доступ к качественному непрерывному медицинскому обслуживанию с профилактической направленностью и эффективной диспансеризацией.

6. Повышение адаптационного потенциала и снижение темпов старения путем воздействия на основные факторы адаптации: индекс массы тела (поддержание нормального веса), уровень систолического артериального давления и частоту сердечных сокращений.

7. Контроль холестерина и липидного спектра, с сохранением нормального и высокого уровня липопротеидов высокой плотности, как факторов долголетия.

8. Поддержание целевого уровня артериального давления с целью снижения нагрузки на сердечную мышцу и предотвращения гипертрофии межжелудочковой перегородки.

Активное долголетие, поднимающее физический и психический тонус самого человека, позволяет обществу полнее использовать воистину бесценный дар, называемый обычно очень про-

сто. — жизненный и производственный опыт. Чем больше людей старших возрастов будет занято посильным трудом, тем значительнее вклад в экономику страны, а хорошее состояние здоровья позволит значительно снизить расходы на медицинское обслуживание данной категории граждан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Проблема обеспечения благосостояния и доступа к здравоохранению в старости: перед лицом активного старения населения планеты Электронный ресурс // Вторая Всемирная ассамблея по проблемам старения. – Режим доступа: <http://www.un.org/russian/conferen/ageing/advancing.htm> 8.10.2014.

2. Денисова Т.П., Малинова Л.И. Клиническая геронтология. Избранные лекции. -2013. -244с.

3. Холостова Е.И., Егоров В.В., А.В. Рубцов. Социальная геронтология: Учеб. пособие. -М.: Издат. –торговая корпорация «Дашков и К», 2005. -296с.

4. Бенберин В.В. Современные аспекты геронтологической службы в Казахстане. //Терапевтический вестник. - 2010. -№1- С.94-95.

5. Белозерова Л. М. Определение биологического возраста по эхокардиографии // Успехи геронтологии. – 2006. – №19. – С. 90–92.

6. Davies K.J. Adaptive homeostasis. Mol Aspects Med. 2013 Jun; 49:1-7.

УДК 613.98, 576.5

ЕДИНЫЙ МЕХАНИЗМ ПЕПТИДЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ И СИНТЕЗА БЕЛКОВ В ЖИВОЙ ПРИРОДЕ

ХАВИНСОН В.Х.

Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Изменения, развивающиеся и накапливающиеся с возрастом, постепенно снижают функциональность организма, гомеостаз и его пластичность. В итоге возрастает его уязвимость, развиваются заболевания, в основном, хронические, что приводит к смертельному исходу. Необходимы профилактические мероприятия, направленные на процессы старения, которые могут препятствовать развитию возрастных заболеваний, продлевая период здоровья. Одним из подходов к реализации этого направления является разработка геропротекторных препаратов, препятствующих процессам старения и увеличивающих продолжительность жизни. Среди препаратов, обладающих геропротекторными свойствами особое место занимают пептидные биорегуляторы. Как показали 40-летние научные исследования, применение пептидов не только увеличивает продолжительность жизни животных, но и препятствуют развитию у них спонтанного и индуцированного канцерогене-

за. Анализ механизмов действия пептидов в различных модельных экспериментах свидетельствовал о возможности регуляции экспрессии различных генов, а также синтеза белков у эукариот. В обзоре приведены основные результаты этих исследований.

Ключевые слова: короткие пептиды, экспрессия генов, синтез белка, человек, животные, бактерии, растения, продолжительность жизни, старение, патология, эпигенетика.

Түйіндеме. ТІРІ ТАБИҒАТТАҒЫ АҚУЫЗ СИНТЕЗІ МЕН ГЕНДЕР ЭКСПРЕССИЯСЫН ПЕПТИДЕРГИЯЛЫҚ РЕТТЕУДІҢ БІРЫҒАЙ МЕХАНИЗМІ. Хавинсон В.Х. Жастың ұлғаюына байланысты дамитын және жинақталатын өзгерістер, біртіндеп ағзаның функционалдығын, гомеостазды және оның икемділігін төмендетеді. Нәтижесінде ағзаның осалдығы артады, аурудың, негізінен өлімге әкелетін созылмалы аурулар дамиды. Қартаю процесіне бағытталған, денсаулық кезеңін ұзарта отырып жастың ұлғаюына байланысты аурулардың дамуына кедергі келтіретін профилактикалық іс-шаралар қажет. Осы бағытты жүзеге асырудың бір бағыты өмір сүру ұзақтығын арттыратын және қартаю процесіне қарсы тұратын геропротекторлық препараттарды жасау болып табылады. Геропротекторлық қасиеттері бар препараттардың ішінде пептидті биорегуляторлар ерекше орын алады. 40-жылдық ғылыми зерттеулер көрсеткендей, пептидтерді қолдану жануарлардың өмір сүруін ұзартып қана қоймай, сонымен бірге оларда күтпеген жерден және индукциялық канцерогенездің дамуына жол бермейді. Әртүрлі модельдік эксперименттерде пептидтердің әсер ету механизміне жүргізілген талдау эукариоттарда әртүрлі гендер экспрессиясын реттеу, сонымен бірге ақуыздарды синтездеу мүмкіндігін дәлелдеді. Шолуда осы зерттеулердің негізгі нәтижелері берілген.

Түйін сөздер: қысқа пептидтер, гендер экспрессиясы, ақуыз синтезі, адам, жануарлар, бактериялар, өсімдіктер, өмір сүру ұзақтығы, қартаю, патология, эпигенетика.

Summary. UNIVERSAL MECHANISM OF SHORT PEPTIDE REGULATION OF GENE EXPRESSION AND PROTEIN SYNTHESIS IN LIVING NATURE. Vladimir Khavinson. Changes developed and accumulated in organism with ageing lead to a decrease in its functionality, homeostasis and flexibility. It results in increased vulnerability, development of chronic diseases, which leads to a lethal outcome. To prolong the period of healthy living preventive measures targeted at ageing processes, responsible for inhibiting of age-associated pathologies, must be taken. This goal can be reached by development of geroprotectors impeding ageing and increasing lifespan. Peptide bioregulators hold a unique position among preparations with geroprotective properties. A scientific study conducted for 40 years proved that administration of peptides contributed to lifespan increase and prevention of spontaneous and induced carcinogenesis in animals. Analysis of peptides' mechanism of action in various model experiments revealed their ability to regulate various gene expression and protein synthesis in eucaryotes. The main results of the said experiments are reported in this article.

Keywords: short peptides, gene expression, protein synthesis, human, animals, bacteria, plants, lifespan, ageing, pathology, epigenetics.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на тот факт, что продолжительность жизни продолжает увеличиваться [1], ее биологический резерв не реализуется полностью вследствие воздействия неблагоприятных факторов среды и образа жизни человека – стрессов, ночного и сверхурочного режима работы, неправильного питания, гиподинамии. Это приводит к нарушению биоритмов, изменению экспрессии генов и синтеза белков, снижению функций нервной, иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем организма, ухудшению качества жизни и сокращению ее продолжительности. В связи с этим актуальной задачей современной персонализированной медицины, молекулярной

биологии и геронтологии является профилактика ускоренного старения и возрастной патологии, направленная на увеличение продолжительности жизни и достижения видового предела жизни человека (110-120 лет).

Одним из научно обоснованных методов повышения продолжительности и качества жизни является применение пептидных биорегуляторов [2]. Особенно важным для профилактики различных заболеваний и в качестве средств антивозрастной медицины является анализ применения лекарственных полипептидных препаратов Тималина, Эпиталамина и ряда других, а также синтезированных коротких пептидов, состоящих их двух, трех и четырех последовательностей ами-

нокислот. На эти препараты (около 50) получено более 200 российских и зарубежных патентов [2].

Целью работы явилось исследование биологической активности и механизмов действия пептидов у различных видов организмов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффекты пептидов на различных биологических объектах.

В хронических экспериментах на моделях грызунов были обнаружены геропротекторные и антиканцерогенные эффекты полипептидных препаратов и коротких пептидов [3]. В основном, геропротекторный эффект пептидов, по сравнению с контрольными животными, проявлялся в увеличении средней и максимальной продолжительности жизни (ПЖ), снижении скорости старения и торможении возрастного старения репродуктивной системы крыс и мышей. Так, полипептидные препараты Эпиталамин и Тималин при введении мышам существенно, на 31 и 28 %, соответственно, увеличивали среднюю ПЖ и на 14 и 28% максимальную ПЖ. У крыс введение Эпиталамина приводило, по сравнению с контрольными животными, к увеличению средней ПЖ на 25% и на 44% снижению скорости старения [3,4].

Выраженный геропротекторный эффект проявляли и короткие пептиды KE (обладает способностью регенерировать ткани и стимулирует иммунитет) [5] и AEDG (созданный на основе аминокислотного состава эпиталамина), в частности, тетрапептид AEDG увеличивал максимальную ПЖ мышей на 42% и на 41% снижал скорость старения животных по сравнению с контрольными мышами [4].

Антиканцерогенный эффект пептидов у животных заключался в снижении частоты развития спонтанных и индуцированных новообразований в экспериментах при их длительном введении [3]. На модели спонтанного канцерогенеза у мышей контрольной группы отмечали развитие лейкоза в 13,4% случаев, тогда как в группе, получавшей введение Тималина, не было зарегистрировано ни одного случая лейкоза. У мышей после облучения, введение Тималина приводило к снижению числа опухолей в 3,5 раза по сравнению с контролем. Эпиталамин угнетал канцерогенез, индуцированный рентгеновским облучением. При этом частота развития злокачественных новообразований в среднем снижалась в 2,7 раза [5]. В ряде экспериментов отмечали существенное улучшение показателей антиоксидантной системы в различных органах животных [4].

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ

Все описанные выше результаты позволили предположить, что пептидные препараты могут также влиять на экспрессию генов. Применение ДНК-микрочиповой технологии при исследовании влияния коротких пептидов в сердце и головном мозге мышей позволило установить, что каждый из изученных пептидов специфически регулирует экспрессию определенной группы генов, в том числе, имеющих отношение к онкогенезу [6]. В экспериментах, проведенных на самках трансгенных мышей, хроническое введение дипептида KE и тетрапептида AEDG в 1,9 и 3,7 раза, соответственно, снижало экспрессию мРНК гена HER-2/neu в опухолях молочных желез (ОМЖ) этих животных по сравнению с контролем. При этом AEDG снижал максимальный размер ОМЖ и диаметр метастазов в легких [5,7].

На модели индуцированной язвы желудка у крыс с использованием цистамина- HCL и культуры *Helicobacter pylori* пептид EDG (обладает способностью нормализовать функциональную активность эпителиоцитов желудка) [8] способствовал эпителизации язвенного дефекта. Было также установлено, что трипептид EDG обладал протективным влиянием на слизистую оболочку желудка, снижая повышенную экспрессию конститутивной и индуцибельной NO-синтазы и факторов – HSP70 и NF-kappaB-p65 – основных представителей семейства белков теплового шока [9].

При добавлении пептида EDG в изоляты *Helicobacter pylori*, полученные от пациентов с хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, наблюдалось выраженное подавление роста штамма бактерии, что по эффекту действия сравнимо с действием антибиотика тетрациклина.

Эти и другие исследования по изучению эффектов пептидов на различных видах организмов позволили выдвинуть гипотезу о существовании единого механизма пептидергической регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе. Для подтверждения этой гипотезы необходимо было получить данные о возможности проникновения пептидов в клетку, для чего были использованы флуоресцентно-меченные пептиды. Флуоресценция была обнаружена как в цитоплазме клеток, так и в ядре и ядрышке [10]. Эти результаты подтверждают не только факт проникновения пептидов в клеточные структуры, а также их возможное взаимодействие как с ДНК, так и РНК (ядрышко – место синтеза рибосомальных РНК). В дальнейшем была предложена молекулярная модель взаимодействия коротких пептидов с двойной спиралью ДНК на промоторном

участке гена. Эта модель основана на геометрической и химической комплементарности аминокислотной последовательности пептида и последовательности нуклеотидных пар ДНК. Короткий пептид распознает специфический сайт в двойной спирали ДНК в том случае, если его собственная последовательность функциональных групп комплементарна на достаточном протяжении последовательности нуклеотидов ДНК [11,12,13]. На примере пептида AEDG было показано, что тетрапептид может связываться с комплементарным сайтом на промоторном участке гена, вызывая локальное разделение цепей и иницируя процесс транскрипции гена РНК полимеразой. Доказательством этого явилось инициирование тетрапептидом AEDG гена теломеразы в соматических клетках человека [14].

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ НА ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ КЛЕТОК

Другим, не менее специфическим эффектом пептидов, является их способность влиять на дифференцировку клеток различных организмов. Дифференцировка является важным, генетически обусловленным процессом, в результате которого происходит нарастание различий и направлений специализации между клетками, имеющими общее происхождение. Так, пептиды стимулируют дифференцировку CD34+ стволовых клеток человека в CD14+ - клетки (миелоциты), CD3+ - клетки (предшественники Т-лимфоцитов), CD4+ - клетки (Т-хелперы) и CD8+ - клетки (цитотоксические Т-лимфоциты). Это означает, что короткие пептиды способствуют поэтапной дифференцировке клеток лимфоидного ряда, стимулируя переход стволовых форм в мало-дифференцированные, которые, в свою очередь, под влиянием пептидов переходят в следующую стадию дифференцировки — зрелые клетки [2]. В клетках поджелудочной железы, например, мишенями воздействия пептида KEDW (обладает гипогликемическим эффектом) [15] являются факторы транскрипции Pdx1, Pax6, Foxa2, Nkx2.2, Pax4, обеспечивающие дифференцировку в ацинарные, глюкагон-, инсулин- и соматостатин-продуцирующие клетки [16].

Тетрапептид AEDL (восстанавливает функцию легких при различных патологиях) [17] увеличивал экспрессию транскрипционного фактора гена Noxa3 в клеточных культурах бронхиального эпителия человека [18] и эпигенетически регулировал экспрессию генов, участвующих в дифференцировке бронхиального эпителия: Nkx2-1, Nsgb3a2, Foxa1 и Foxa2 [19].

В эмбриональной культуре сетчатки птиц пептиды KE и AEDG индуцировали синтез транскрипционных факторов Brn3, Marth5, Chx10,

Vsx1, Pax6, Math1, Prox1, TTR, обеспечивающих дифференцировку ганглионарных, биполярных, горизонтальных, амакринных клеток и пигментного оопителя [2].

В культуре полипотентных клеток лягушки *Xenopus laevis* была выявлена дифференцировка этих клеток в различные ткани в зависимости от структуры воздействующего пептида. Так, пептид AEDG стимулировал появление нервной ткани, дипептид KE - сетчатки [2].

Исследования по изучению эффекта коротких пептидов у насекомых показали, что тетрапептид AEDG в различных концентрациях увеличивал среднюю ПЖ у различных линий дрозофилы *D. melanogaster*, на 25-40% в зависимости от линии и пола [20]. Пептид EDR у мутантной линии дрозофилы *agn^{ts3}* (модель болезни Паркинсона с деменцией и тельцами Леви) нормализовал локомоторное поведение и память, регулируя экспрессию генов *limk1*, *rok* и *park*. Следует упомянуть, что ген *limk1*, как показал биоинформационный анализ его нуклеотидной последовательности, выявляет высокую степень идентичности (71%) гомологичному гену человека.

Тот же пептид - EDR оказывал стимулирующее действие на формирование кратковременной и долговременной памяти у медоносных пчел *Apis mellifera carnica* Pollm с исходно низким условно-рефлекторным фоном [21].

В недавних исследованиях было установлено, что короткие пептиды по разному модулируют экспрессию генов роста, развития и дифференцировки каллусной культуры табака *Nicotianatabacum*. В частности, это выражается в контроле короткими пептидами экспрессии генов семейства CLE, кодирующих известные более длинные регуляторные пептиды, генов факторов транскрипции *Knox1* и *Grf* – генов-регуляторов факторов роста [22]. Эти результаты являются подтверждением гипотезы о возможности пептидной регуляции на уровне экспрессии генов не только у животных, но и на уровне растительных организмов. В основе механизма такого действия пептидов является, по всей видимости, способность ингибирования процесса метилирования промоторной области гена в результате блокировки его пептидом. Об этом свидетельствуют результаты по изучению эффекта пептида AEDG на эндонуклеазы (WEN1 и WEN2), выделенные из проростков пшеницы. Тетрапептид практически не влиял на гидролиз метилированной ДНК ферментом WEN2, но полностью подавлял гидролиз неметилированной ДНК. Другими словами, тетрапептид способен «узнавать» метилированную и неметилированную ДНК и, возможно, по разному с ними взаимодействует [23].

Таким образом, наши данные свидетельствуют об участии пептидов в процессах активации генов, что приводит к изменению или регулированию последовательности биохимических реакций, участвующих в различных биологических процессах, в том числе и в процессах старения.

Влияние пептидов у приматов и человека

В экспериментах на старых (20-26 лет) самках обезьян *Macaca mulatta* при введении тетрапептида AEDG наблюдалось полное восстановление уровня содержания в крови мелатонина (гормона эпифиза) [2]. У молодых животных (6-8 лет) аналогичного эффекта от введения пептида не отмечалось. Такое избирательное действие пептида AEDG на продукцию мелатонина у старых животных обусловлено модулирующим действием этого тетрапептида на снижающуюся при старении чувствительность мелатонинсинтезирующей системы. У этих же старых животных после введения пептида восстановился до нормы суточный ритм секреции основного гормона надпочечников – кортизола [24]. Введение AEDG, или лекарственного полипептидного препарата Эпиталамина старым обезьянам приводило к восстановлению нарушающейся при старении толерантности к глюкозе.

Все полученные результаты экспериментальных исследований на животных об эффектах полипептидных препаратов и пептидов, свидетельствовали о безопасности этих препаратов и широком спектре их действия, что послужило основанием для использования их у пожилых пациентов [25]. Всего в клиническом исследовании принимали участие 106 пожилых пациентов (средний возраст 69 лет) с ишемической болезнью сердца, которые были разделены методом стратификационной рандомизации на три группы. Пациенты контрольной группы получали симптоматическое лечение, а пожилые других групп помимо терапии: Тималин или Эпиталамин, которые вводили внутримышечно курсами с интервалами 5-6 месяцев. После проведения курсового введения Тималина у пациентов нормализовались показатели липидного спектра крови: снижались уровни холестерина, бета-липопротеидов, индекса атерогенности. Существенным достижением данного исследования можно считать тот факт, что за период применения Тималина не были зарегистрированы новые случаи развития ИБС, артериальной гипертонии, сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма. Смертность в группе пациентов, получавших пептидный препарат, составила 6,6%, тогда как в контрольной группе – 13,6%.

После первых трех курсов введения Эпиталамина у пожилых пациентов наблюдалось существенное (на 3,2 года) уменьшение функцио-

нального возраста сердечно-сосудистой системы (ССС) по сравнению с контрольными пациентами. По окончании трехлетнего наблюдения функциональный возраст ССС существенно не отличался от исходных величин, хотя паспортный возраст пациентов увеличился на 3 года. При этом у контрольных пациентов, получавших базисную терапию, функциональный возраст ССС увеличился в среднем на 7,2 года.

Через 15 лет после окончания применения препарата Эпиталамин, живы были 66,7% пациентов, тогда как в контрольной группе – 40%. Построение кривых выживаемости и оценок Kaplan-Meier позволило установить статистически значимое снижение смертности в группе больных, получавших Эпиталамин по сравнению с контрольной группой пациентов [26].

Таким образом, применение препаратов Тималин и Эпиталамин оказывало выраженное геропротекторное действие и способствовало улучшению качества жизни у пациентов пожилого возраста.

ВЫВОДЫ

Процесс старения представляет собой изменение экспрессии генов и сопровождается нарушением синтеза белков в различных органах и тканях, что приводит к развитию возраст-ассоциированных заболеваний. Применение пептидов у эукариот, как показали многочисленные исследования, способствовало изменению экспрессии генов и нормализации синтеза белков, что сопровождалось улучшением функций различных органов и систем, в том числе снижением частоты возникновения опухолей и увеличением продолжительности жизни. Таким образом, пептидный механизм регуляции жизнедеятельности является единым для различных видов организмов, и, вероятно, является одним из древнейших в эволюции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *World Population Prospects: The 2015 Revision.*
2. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения. СПб. Наука, 2009.
3. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. СПб. Наука, 2008.
4. Khavinson V., Popovich I. Short Peptides Regulate Gene Expression, Protein Synthesis and Enhance Life Span. In RSC Drug Discovery Series No. 57 "Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice" Ed. A. M. Vaiserman, 2017. - Chapter 20, P. 496-513.
5. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide Bioregulators: A New Class of Geroprotectors. Message 1: Results of Experimental Studies // Adv. Gerontol. - 2013. - Vol. 3. - P. 225-235.
6. Anisimov S.V., Bokeler K.R., Khavinson

V.Kh., Anisimov V.N. *Studies of the Effects of Vilon and Epitalon on Gene Expression in Mouse Heart using DNA-Microarray Technology // Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2002. – Vol. 133, № 3. – P. 293-299.

7. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Provinciali M., Alimova I.N., Baturin D.A., Popovich I.G., Zabezinski M.A., Imyanitov E.N., Mancini R., Franceschi C. *Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/NEU transgenic mice // International Journal of Cancer.* – 2002. – Vol. 101. – P. 7-10.

8. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Trofimov A.V., Polyakova V.O., Sevost'yanova N.N., Kvetnoi I.M. *Morphofunctional fundamentals for peptide regulation of aging // Biol Bull Review.* – 2011. – Vol. 1. – P. 390-394.

9. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Дудков А.В., Полякова В.О., Кветной И.М. *Пептидергическая регуляция экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные и противовоспалительные белки // Бюлл. экспер. биол. мед.* – 2011. – Т. 152, № 11. – С. 548-551.

10. Федорева Л.И., Киреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. *Проникновение коротких флуоресцентно-меченых пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибоолигонуклеотидами и ДНК in vitro // Биохимия.* – 2011. – Т. 76. – С. 1505-1516.

11. Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К., Чернова А.А. *Влияние регуляторных пептидов на транскрипцию генов // Бюлл. экспер. биол. мед.* – 2003. – Т. 136, № 9. – С. 328-330.

12. Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К. *Модель комплементарного взаимодействия олигопептидов с двойной спиралью ДНК // Мед. академ. журнал.* – 2005. – Т. 5, № 1. – С. 15-23.

13. Vanyushin B.F., Khavinson V.Kh. *Short Biologically Active Peptides as Epigenetic Modulators of Gene Activity. // Epigenetics – A Different Way of Looking at Genetics.* – W. Doerfler, P. Böhm (eds.). – Springer International Publishing Switzerland, 2016. – P. 69-90.

14. Khavinson V.Kh., Bondarev I.E., Butyugov A.A. *Epitalon Peptide Induces Telomerase Activity and Telomere Elongation in Human Somatic Cells // Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2003. – Vol. 135, № 6. – P. 590-592.

15. Khavinson V.Kh., Malinin V.V., Grigoriev E.I., Ryzhak G.A. *Tetrapeptide regulating blood glucose level in diabetes mellitus. US patent 7,491,703; 17.02.2009*

16. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Kasyanenko

N.A., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Yakutseni P.P., Vanyushin B.F. *Tetrapeptide KEDW Interacts with DNA and Regulates Gene Expression // American Journal of Biomedical Sciences.* – 2015. – № 7(3). – P. 156-169.

17. Khavinson V.Kh., Ryzhak G.A., Grigoriev E.L., Ryadnova I.Y. *Peptide substance restoring respiratory organs function. US Patent US 7,625,870; 01.12.2009*

18. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Polyakova V.O., Kheifets O.V., Tarnovskaya S.I., Kvetnoi I.M. *Peptides Tissue-Specifically Stimulate Cell Differentiation during Their Aging // Bulletin of Experimental Biology and Medicine (Cell Technologies in Biology and Medicine).* – 2012. – № 1. – P. 148-151.

19. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Vanyushin B.F., Kasyanenko N.A., Kvetnoi I.M., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Polyakova V.O., Basharina V.S., Bernadotte A. *Peptide Regulation of Gene Expression and Protein Synthesis in Bronchial Epithelium. Lung.* – 2014. – Vol. 192, Iss. 5. – P. 781-791.

20. Khavinson V.Kh. *Peptides and Ageing // Neuroendocrinology Letters.* – Vol. 23, Suppl. 3, Special Issue. – 2002. – 144 p.

21. Хавинсон В.Х., Лопатина Н.Г., Чалисова Н.И., Зачетло Т.Г., Линькова Н.С., Халимов Р.И., Камышев Н.Г. *Трипептид модулирует условно-рефлекторную деятельность медоносной пчелы Apis Mellifera L. // Фунд. исследования. Серия Биология.* – 2015. – Т. 2. – С. 492-496.

22. Fedoreyeva L.I., Dilovarova T.A., Ashapkin V.V., Martirosyan Y.T., Khavinson V.K., Kharchenko P.N., Vanyushin B.F. *Short Exogenous Peptides Regulate Expression of CLE, KNOX1, and GRF Family Genes in Nicotiana tabacum // Biochemistry (Mosc).* – 2017. – Vol. 82(4). – P. 521-528.

23. Хавинсон В.Х., Федорева Л.И., Ванюшин Б.Ф. *Короткие пептиды моделируют действие эндонуклеаз из проростков пшеницы // Док. Акад. наук.* – 2011. – Т. 437, № 1. – С. 124-127.

24. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. *Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб.: ИКФ «Фоллиант», 2001. – 160 с.*

25. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. *Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006. – 204 с.*

26. Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B., Antonyk-Sheglova I.A. *Peptide Geroprotector from the Pineal Gland Inhibits Rapid Aging of Elderly People: Results of 15-Year Follow-Up // Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2011. – Vol. 151, № 3. – P. 366-369.