

УДК 612.67, 577.24

## АЛАРМИН1 (*HMGB1*) И ВОЗРАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ

© 2017 г. Б. И. Кузник<sup>1,2</sup>, В. Х. Хавинсон<sup>3,4</sup>, Н. С. Линькова<sup>4,5</sup>, Т. С. Салль<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Читинская государственная медицинская академия, 672090, Чита, Россия

<sup>2</sup>Инновационная клиника "Академия здоровья", 672000, Чита, Россия

<sup>3</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251,

Санкт-Петербург, Россия

E-mail: linkova@gerontology.ru

Поступила в редакцию 20.01.2017

В обзоре представлены сведения о строении и основных функциях белка алармин1 (*HMGB1*), его роли в развитии возраст-ассоциированных заболеваний. В норме алармин1 находится в ядре и выполняет функции шаперона, участвует в формировании структуры хроматина. Концентрация внеклеточной формы белка *HMGB1* увеличивается при старении организма и возрастной патологии эндокринной, сердечно-сосудистой, центральной нервной систем, тромботических осложнениях и злокачественных новообразованиях. Внеклеточная форма алармина1 играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний. Пептиды *KE*, *EDP*, *AEDG*, *KED*, *EDR* обладают протекторными свойствами в отношении иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой и нервной систем. В промоторных участках гена *HMGB1* содержатся предполагаемые сайты связывания для этих пептидов. Возможно, что эпигенетические механизмы пептидной регуляции экспрессии белка *HMGB1* могут способствовать восстановлению функций важнейших систем организма при старении.

**Ключевые слова:** алармин1 (*HMGB1*), короткие пептиды, эпигенетика, возрастная патология.

Воспаление представляет собой каскад реакций, который обслуживается компонентами тканевой жидкости, лимфы, плазмы, лейкоцитами, тромбоцитами, эндотелием и клетками соединительной ткани. При действии фактора, вызывающего воспаление, клетки синтезируют **алармины** (от английского *alarm* – тревога). Алармины передают информацию, которая напоминает сигналы, идущие от эндогенных источников повреждения – *DAMP* (damage-associated molecular pattern molecules) [20]. Вступающие в апоптоз клетки высвобождают *DAMPs*, которые инициируют неинфекционный воспалительный ответ. *DAMPs*, поступающие во внеклеточное пространство, активируют клетки иммунной системы для восстановления нарушенного гомеостаза [56].

В настоящее время открыто 13 аларминов, однако многие молекулы моно- и полинуклеарных фагоцитов, эозинофилов, тучных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также тромбоцитов соответствуют понятию «алармины». Одним из важнейших аларминов является негистоновый хромосомный цитокиновый белок *HMGB1*

(high-mobility group box chromosomal protein 1), впервые выделенный в 1999 г. из тимуса теленка. Белок *HMGB1* преимущественно содержится в ядре клеток, где выполняет функции шаперона ДНК [20]. *HMGB1* является одним из наиболее изученных *DAMPs*. Он состоит из 215 аминокислотных остатков, входящих в 3 домена: два гомологичных ДНК-связывающих *HMGB*-домена (*A*- и *B*-боксы) и отрицательно заряженный *C*-концевой участок, состоящий из 30 аминокислотных остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот. *C*-концевой фрагмент алармина1 служит для взаимодействия с ДНК. *B*-бокс активирует секрецию провоспалительных цитокинов макрофагами. *A*-бокс действует как ингибитор провоспалительной реакции, индуцируемой *B*-боксом [55].

Белок *HMGB1* связывается с ДНК по малой бороздке, изгибая ДНК до 140°. Алармин1 участвует в формировании структуры хроматина и различных регуляторных процессах. Наряду с транскрипцией белок *HMGB1* вовлечен в процессы репликации, рекомбинации и репарации ДНК.

Белок *HMGB1* внеклеточной локализации действует как цитокин, принимая участие в передаче сигналов к делению клеток, их миграции, инициации воспалительных процессов и иммунного ответа [9].

Уменьшение уровня экспрессии *HMGB1* в ядрах клеток приводит к снижению концентрации гистонов и уменьшению количества нуклеосом, при этом снижается экспрессия 10% генов. Алармин1 высвобождается при некрозе и апоптозе клеток и секретируется макрофагами в качестве провоспалительного медиатора. При апоптозе освобождение белка *HMGB1* обусловлено нуклеосомной фрагментацией ДНК, катализируемой каспаз-активированной дезоксирибонуклеазой. На ранних стадиях апоптоза, а также в случае окисления (переход в *S*-106-окисленную форму), белок *HMGB1* не оказывает влияния на дендритные клетки и не принимает участия в иммунном ответе. Восстановленная форма *HMGB1*, связываясь с толл-подобным рецептором *TLR4* (toll-like receptor) и *RAGE* (рецептор конечных продуктов гликирования, receptor for advanced glycation endproducts), способствует созреванию и миграции дендритных клеток, а также презентации антигена [64].

Являясь провоспалительным цитокином, алармин1 стимулирует пролиферацию *T*-хелперов и цитотоксических *T*-лимфоцитов [62]. Белок *HMGB1* взаимодействует с обеспечивающими врождённый иммунитет толл-подобными рецепторами *TLR2* и *TLR4*. Алармин1 приводит к активации *NF-κB* зависимой транскрипции через рецепторы *TLR2* или *TLR4* в культуре эмбриональных клеток почки человека линии *HEK293* [52]. Под влиянием интерлейкина-1β (*IL-1β*) и фактора некроза опухоли (*TNFα*) концентрация белка *HMGB1* в крови возрастает и одновременно осуществляется транслокация *HMGB1* из ядра в цитоплазму клетки [65].

При апоптозе может изменяться посттрансляционная структура ядерной формы белка *HMGB1* за счет окислительно-восстановительных реакций. В зависимости от того, будет подвержен белок алармин1 реакциям окисления или восстановления, он может взаимодействовать с различными рецепторами, включая *TLR2*, *TLR5*, и участвовать в регуляции физиологических и патологических процессов [54].

Кроме того, алармин1 при развитии воспалительных реакций взаимодействует с рецепторами *TLR5* и *RAGE*. Комплекс *HMGB1* и *TLR5* активирует сигнальный путь *NF-κB* через адаптерный белок *MyD88*, участвующий в передаче сигнала от

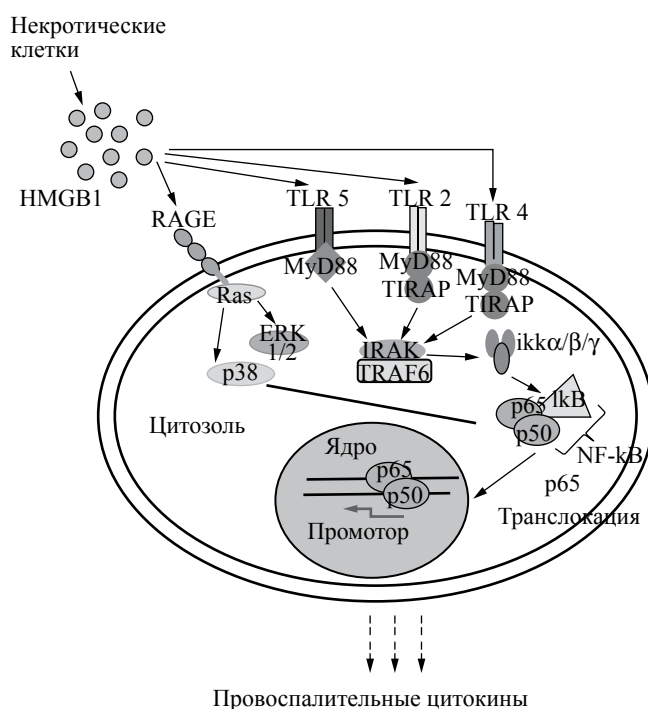


Рис. 1. Связывание белка *HMGB1* с рецепторами *TLR5*, *TLR4*, *TLR2* и инициация активации сигнального пути *NF-κB* — *MyD88*. По [30] в модификации.

толл-подобных рецепторов, что приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов и повышению болевой чувствительности (рис. 1) [30, 39].

Рецептор *RAGE* экспрессируется на мембране эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов, лимфоидных клеток, нейронов и фибробластов. Взаимодействие рецептора *RAGE* с лигандами (*HMGB1*, β-амилоид, конечные продукты гликирования, белки семейства *S*-100) приводит к активации нескольких каскадных путей. Через сигнальный путь *Ras* активируется ядерный транскрипционный фактор *NF-κB*, посредством активации протеинкиназ *JAK* и *JAK2* активируются факторы *STAT3* и *STAT1* и *MAP*-киназа. Это стимулирует экспрессию генов *IL-6*, *TNFα*, молекул межклеточной адгезии и алармина1, что приводит к развитию воспаления и апоптозу. *NF-κB* стимулирует синтез молекул *RAGE* и встраивание их в мембрану, что усугубляет воспаление. Таким образом, активация *HMGB1-RAGE* пути усиливает воспалительный ответ и играет центральную роль в патогенезе воспалительных заболеваний [2, 43]. Белок *HMGB1* принимает участие в поддержании и усилении воспалительных реакций

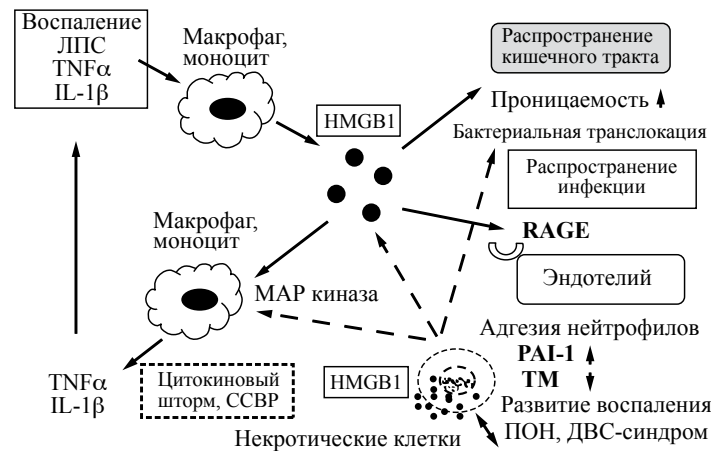


Рис. 2. Роль белка *HMGB1* в возникновении ДВС-синдрома при сепсисе. По [50] в модификации. Обозначения к рис. 2: ПОН – полиорганная недостаточность, ЛПС – липополисахариды.

при атеросклерозе, диабете и онкологических заболеваниях [26].

При проявлении системной воспалительной реакции в лейкоцитах снижается транскрипция генов *TNFα* и *IL-1* и активируется *NF-κB*, благодаря чему происходит деметилирование гистона H3K9. Белок *HMGB1* и гистон H1 являются необходимыми компонентами вызванного эндотоксином торможения активности *TNFα* в промоноцитах человека [36]. Внеклеточная форма алармина1 участвует во всех фазах воспаления, начиная от повреждения и заканчивая репарацией тканей. Белок *HMGB1* активирует эндотелиальные клетки и их предшественники. При этом повышается экспрессия молекул адгезии *ICAM-1* и *VCAM-1* и синтез провоспалительных цитокинов, что сопровождается адгезией моноцитов, нейтрофилов и тромбоцитов к эндотелию [4, 16, 72].

Белок *HMGB1* может быть вовлечен в патогенез туберкулеза и его осложнений. У больных туберкулезным менингитом содержание алармина1 в цереброспинальной жидкости было в 19 раз выше по сравнению со здоровыми людьми [29].

У пациентов с сепсисом и в экспериментальных моделях сепсиса у животных через 8–32 ч от начала заболевания белок *HMGB1* появляется в кровотоке. Это может быть обусловлено гибелью клеток и проникновением внутриклеточной формы белка *HMGB1* в кровь. Инъекция рекомбинантного *HMGB1* воспроизводит многие признаки, характерные для сепсиса, включая лихорадку, нарушение барьерной функции кишечника, респираторный дистресс-синдром

и полиорганную недостаточность. Последнее обусловлено способностью алармина1 связывать гепарин и протеогликаны, уменьшать содержание тромбомодулина (ТМ), что сопровождается усилением коагуляции, вплоть до развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [50].

Известно, что в 35% случаев сепсис осложняется ДВС-синдромом, нередко приводящим к гибели пациентов. Макрофаги, моноциты и нейтрофилы синтезируют тканевой фактор и на ранних стадиях сепсиса приводят к развитию коагуляционного каскада. При сепсисе в крови возрастает содержание провоспалительных цитокинов (*IL-1β*, *IL-6*, *TNFα* и др), усиливающих коагуляцию. Белок *HMGB1* при сепсисе синтезируется макрофагами и моноцитами, активированными воспалительными цитокинами, а также пассивно высвобождается из гибнущих клеток. При этом алармин1 связывает естественные антикоагулянты – гепарин и ТМ препятствует протеолитическому расщеплению тромбина, усиливая свертывание крови. Под воздействием белка *HMGB1* повышается секреция провоспалительных цитокинов. Алармин1, связываясь с рецептором *RAGE*, способствует активации эндотелия, секретирующего ингибитор активатора плазминогена 1, что препятствует тромболитическому расщеплению тромбина, усиливая свертывание крови. При этом снижается синтез ТМ (рис. 2). Использование рекомбинантного ТМ или антитромбина при сепсисе способствует ликвидации ДВС и сохранению жизни пациентов [8, 50].

Кетамин обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием и ослабляет сепсис-индуцированное острое повреждение

легких через регуляцию каскада *HMGB1-RAGE*. Кетамин снижает экспрессию белка *HMGB1* и рецептора *RAGE*, ингибирует активацию *NF-κB*, *MAP*-киназы и снижает синтез воспалительных медиаторов [43]. Известно, что аннексин А5 ингибирует липополисахарид-индуцированный синтез большинства провоспалительных цитокинов. Аннексин А5 препятствует взаимодействию белка *HMGB1* с рецептором *TLR4*, что ингибирует *HMGB1*-опосредованное увеличение уровня *IL-6* и *TNFα* [53].

### АЛАРМИН И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Белок *HMGB1* является индуктором жирового перерождения артериальной стенки, поддерживающим хроническое воспаление в атеросклеротической бляшке. При этом происходит разрушение клеточного матрикса, сопровождающееся некротическими изменениями в эндотелии. Участие *HMGB1* в атеросклеротическом процессе может быть связано с активацией эндотелиоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины, под действием которых усиливается экспрессия адгезивных молекул и привлекаются в очаг воспаления макрофаги. Алармин1 накапливается в эндотелиальных, гладкомышечных и пенистых клетках. Блокада белка *HMGB1* антителами препятствует развитию атеросклероза и уменьшает вероятность возникновения ишемического инсульта. Под влиянием алармина1 тормозится синтез коллагена фибробластами. Этот эффект, вероятно, обусловлен активацией рецептора *RAGE*. Кроме того, фибробласты при старении синтезируют окисленную форму белка *HMGB1*, который стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов, в том числе *IL-6*, через активацию рецептора *TLR-4* [18, 20].

В развитии атеросклероза важная роль принадлежит фибриногену, который служит матрицей для возникновения соединительной ткани на месте поврежденного эндотелия сосудов. Установлено, что при атеросклерозе периферических артерий в плазме увеличивается содержание растворимой формы белка *HMGB1* и фибриногена. Кроме того, обнаружена положительная корреляция между содержанием в крови *HMGB1* и фибриногена [13, 51].

Известно, что *T*-хелперы 17 (*Th17*) способствуют развитию атеросклероза, тогда как *T*-регуляторные клетки (*Treg*) препятствуют его возникновению. У пациентов с выраженным коронарным склерозом содержание *Th17* и *HMGB1* в крови повышено, тогда

как количество *Treg* снижено. Выявлена отрицательная зависимость между уровнем белка *HMGB1* в плазме и соотношением *Treg/Th17* [32].

Установлено, что алармин1 экспрессируется в атеросклеротических бляшках. Блокада белка *HMGB1* препятствует возникновению атеросклероза под воздействием атерогенной диеты у мышей с нокаутом гена *apoE*. Алармин1 связывается с активированными тромбоцитом тромбоцитами. Показано, что в тромбированных коронарных артериях человека экспрессия белка *HMGB1* повышена. На основании полученных данных можно предположить, что белок *HMGB1* участвует в развитии атеротромбоза [1, 21].

У мышей с диабетической кардиомиопатией, вызванной стрептозотоцином, экспрессия белка *HMGB1* усиливалась, тогда как экспрессия *IL-33* снижалась. У таких мышей наряду с развитием миокардиальной дисфункции отмечалось увеличение синтеза коллагена в сердечной мышце. Ингибитор провоспалительной активности *A*-боксов белка *HMGB1* и экзогенный *IL-33* предупреждали развитие миокардиальной дисфункции и отложение коллагена в миокарде у мышей. В сокультуре кардиомиоцитов и фибробластов, выращиваемой при повышенной концентрации глюкозы в питательной среде, отмечалось повышение секреции *HMGB1* кардиомиоцитами, снижение экспрессии *IL-33* и повышение синтеза коллагена I типа фибробластами. Белок *HMGB1*, выделенный из кардиомиоцитов, усиливал снижение экспрессии *IL-33*, вызванное глюкозой, и увеличение синтеза коллагена I фибробластами. Эти эффекты кардиомиоцитов были менее выражены в культуре фибробластов с мутациями в гене рецептора *TLR4*, культивируемых совместно с миоцитами мышей дикого типа. У мышей, мутантных по рецептору *TLR4*, при развитии диабета в миокарде усилилась экспрессия белка *HMGB1*. Наблюдаемые при диабете с миокардиальной дисфункцией отложение коллагена в сердечной мышце и нарушения сердечной деятельности были менее выражены у мышей, мутантных по рецептору *TLR4*. Следовательно, в возникновении фиброза миокарда при диабете важную роль играют белки *HMGB1*, *TLR4*, *IL-33* [66].

Ангиопластика инициирует воспалительную реакцию, в результате чего происходит местное повреждение тканей. При этом развивается гиперплазия интимы (ГИ), что может сопровождаться окклюзией артерии. Оказалось, что белок *HMGB1* способствует развитию ГИ. В то же время ингибитор *HMGB1*, миелоид-дифференцировочный

фактор 2/*TLR4* (MD2/*TLR4* – myeloid differentiation factor 2-toll-like receptor 4), препятствует развитию ГИ. Возможно, что алармин1 и рецептор *TLR4* являются регуляторами процессов, приводящих к воспалению и гиперплазии интимы после повреждения артерий при ангиопластике [27].

Известно, что введение тропонина приводит к воспалению и развитию фиброза в миокарде, т.е. к возникновению аутоиммунного миокардита (АИМ). У мышей дикого типа с вызванным тропонином аутоиммунным миокардитом, введение глицирризина (ингибитора белка *HMGB1*) или антител против белка *HMGB1*, сопровождалось снижением воспалительного процесса в миокарде. Нокаут гена *RAGE*-ко у мышей, иммунизированных сердечным тропонином, препятствует развитию АИМ. При этом гиперэкспрессия белка *HMGB1* в сердце, вызываемая аден-ассоциированным вирусом, приводит к развитию воспаления у мышей линии *RAGE*-ко и животных дикого типа. У мышей с АИМ отмечается повышение экспрессии алармина1 и растворимой форма рецептора *RAGE*. Полученные данные свидетельствуют о том, что белок *HMGB1* и *TLR*-рецепторы играют важную роль в патогенезе АИМ, индуцированного сердечным тропонином. Ингибирование активности одной из этих молекул может являться новой стратегией в лечении аутоиммунных миокардитов и воспалительных кардиомиопатий [25].

МикроРНК-26а (*Mir-26a*) при реперфузионном повреждении миокарда ингибировала экспрессию белка *HMGB1* и снижала выраженность повреждения сердечной мышцы. *Mir-26a* снижала инфильтрацию тканей сердца иммунными клетками и уменьшала экспрессию провоспалительных цитокинов [73].

Курение приводит к возникновению воспалительной реакции при различной патологии и способствует возникновению сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, что коррелирует с повышением уровня белка *HMGB1* в крови. Воздействие экстрактов табачного дыма (*TSE*) на макрофаги сопровождается усилением экспрессии алармина1 и поступлением в межклеточное пространство растворимого и связанного с микроvesикулами белка *HMGB1* [28].

Известно, что геморрагический шок приводит к возникновению почечной недостаточности, в основе которой лежит воспалительная реакция. Ликвидация тромбоза лимфатических сосудов смягчает течение геморрагического шока. При развитии геморрагического шока у мышей повышалась экспрессия мРНК *HMGB1* и *RAGE*

и синтез в почках белков *HMGB1*, *RAGE*, *IL-1 $\beta$* , *IL-18*. Дренаж лимфатической системы снижал интенсивность этого процесса. На основании полученных данных сделан вывод о том, что блокада лимфатических сосудов способствует усилению воспаления за счет увеличения синтеза белка *HMGB1* и рецептора *RAGE* в ткани почек [46].

В опытах на мышах с экспериментальным дистресс-синдромом через 24 ч в крови, бронхоальвеолярном лаваже и в альвеолах содержание белка *HMGB1*, *IL-33*, хемокинов, секретируемых *Th1*, увеличивалось, а концентрация цитокинов, синтезируемых *Th2*, не изменялась. При действии ингибитора *HMGB1* глицирризина, повышение концентрации белка *HMGB1*, *IL-33*, других цитокинов и хемокинов, продуцируемых *Th1*, было менее выражено. Полученные данные свидетельствуют о функциональной связи молекул *HMGB1* и *IL-33* при дистресс-синдроме [35].

## АЛАРМИН И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Установлено, что белок *HMGB1* экспрессируется на мембране тромбоцитов. У мышей с пониженной экспрессией алармина1 на тромбоцитах при экспериментальной травме или геморрагическом шоке увеличивается время кровотечения, агрегация тромбоцитов, ингибируется тромбообразование и снижается интенсивность воспалительной реакции. У пациентов с травмами экспрессия белка *HMGB1* на поверхности тромбоцитов крови усиливается. Белок *HMGB1* участвует в активации тромбоцитов, их адгезии и агрегации. Эти эффекты опосредуются через рецептор *TLR4* и комплекс, состоящий из гуанилил-циклазы (ГЦ) и белка *MyD88* при участии цГМФ-зависимой протеин-киназы I (ПК-I) [67] (Рис. 3).

Белок *HMGB1* внутри артериальных тромбов находится на поверхности мононуклеаров и во внеклеточном матриксе. Активированные форболовым эфиром и интерфероном- $\gamma$  мононуклеары крови секретируют алармин1. Эта реакция может быть ослаблена при недостатке АТФ. Кроме того, белок *HMGB1* повышает адгезию моноцитов. В то же время миграции моноцитов препятствуют антитела, связывающие алармин1 и рецептор *RAGE*. Возможно, белок *HMGB1* является регулятором миграции моноцитов через эндотелий [57].

Белок *HMGB1* может выступать в качестве регулятора протромботического каскада, вовлекая в процесс тромбообразования тромбоциты

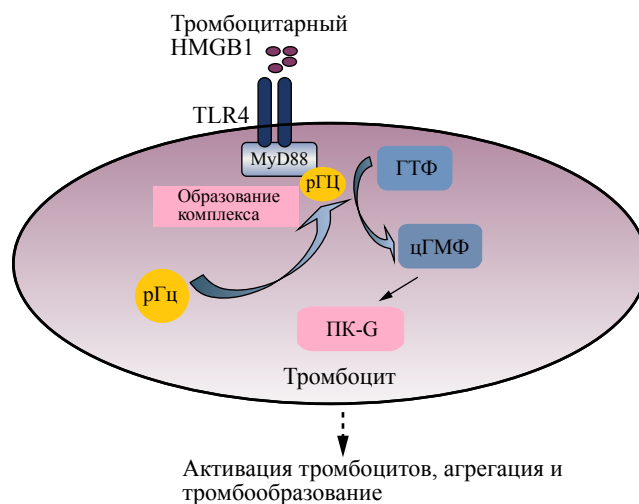


Рис. 3. Молекулярный каскад, лежащий в основе *HMGB1*-зависимых эффектов в тромбоцитах. По [67] в модификации.

и лейкоциты миелоидного ряда, и способствуя окклюзионному формированию тромбоза глубоких вен. Агрегация тромбоцитов сопровождается увеличением концентрации алармина1 в плазме, что способствует пролиферации и активации моноцитов через их взаимодействие с рецепторами *RAGE* и *TLR2*. Кроме того, белок *HMGB1* облегчает формирование протромботической сети нейтрофилов. Следовательно, *HMGB1* может являться мишенью для противовоспалительной терапии и профилактики тромбоза глубоких вен [59].

### АЛАРМИН И ПАТОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Белок *HMGB1* в норме экспрессируется в ядрах спинного мозга у мышей. Экспрессия *HMGB1* была выявлена в теле астроцитов, нейроглии и нейронах. При экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (АИЭ) у мышей усиливался синтез общего и внеклеточного белка *HMGB1* в спинном мозге, микроглии и внутри нейронов в области вентрального рога спинного мозга. Блокада белка алармин1 в ЦНС ослабляет интенсивность АИЭ. Таким образом, алармин может быть потенциальной мишенью в терапии АИЭ у человека [61].

Установлено, что алармин1 играет ключевую роль в реперфузионной ишемии головного мозга и развитии сахарного диабета. У мышей с экспериментальным сахарным диабетом и ишемией мозга, достигаемой окклюзией средней мозговой артерии, концентрация алармина1, *IL-1 $\beta$* , *IL-6* и индуцибельной NO-синтетазы в сыворотке

крови возрастает. Блокирование белка *HMGB1* внутрибрюшной инъекцией нейтрализующих антител приводило к отмене воспалительной реакции и снижало степень повреждения головного мозга [11, 69].

Роль белка *HMGB1* в развитии повреждений ЦНС была показана в следующем эксперименте. У овец на 127 день беременности перевязывали общую сонную артерию плода и изучали экспрессию белка *HMGB1* через 30 мин после возникновения гипоксической ишемии мозга. Установлено, что алармин1 локализуется преимущественно в ядре и частично в цитоплазме нейронов коры головного мозга. После возникновения ишемии экспрессия *HMGB1* в ядрах нейронов уменьшалась, а в цитоплазме возрастала. Полученные данные свидетельствуют о том, что при ишемии алармин1 транспортируется из ядра в цитоплазму. Эта транслокация указывает на действие белка *HMGB1* как провоспалительного цитокина, что способствует развивающемуся воспалению в ишемизированном мозге плода [3, 74].

При экспериментальном субарахноидальном кровоизлиянии у крыс экспрессия белка *HMGB1* возрастала, что сопровождалось спазмом сосудов головного мозга. Высказывается предположение о том, что алармин1 может играть ключевую роль в воспалительной реакции при субарахноидальном кровоизлиянии и спазме сосудов [75].

У мышей линии *ddY* в модели ишемического инсульта экспрессия белка *HMGB1* усиливалась в клетках спинного мозга и седалищном нерве, хотя никаких изменений со стороны рецептора алармина – *RAGE* обнаружено не было. После

инсульта механическим раздражением у животных вызывали аллодинию (повышенную болевую реакцию нейронов), которая уменьшалась после внутривенного введения моноклональных антител против белка *HMGB1* [38].

При ишемическом инсульте белок *HMGB1* высвобождается из некротизированных нервных клеток. Являясь индуктором воспалительного каскада, алармин1 ухудшает состояние неврологического статуса и исход заболевания. Белок *HMGB1* индуцирует местное воспаление, и, всасываясь в кровь, активирует иммунные клетки [58].

После внутримозгового кровоизлияния у мышей отмечалась транслокация белка *HMGB1* из ядра в цитоплазму. При этом экспрессия белка *HMGB1* и рецептора *RAGE* в ипсилатеральном стриатуме в первые дни после наступления кровоизлияния увеличивалась до 7–14 сут. При этом на 14 сут после кровоизлияния экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и плотность сосудов возрастают. Полученные данные свидетельствуют о том, что после внутричерепного кровоизлияния белок *HMGB1* может способствовать гиперэкспрессии *VEGF* в ипсилатеральной части стриатума и эта реакция осуществляется преимущественно через рецептор *RAGE* [42].

У пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием и гидроцефалией повышалась концентрация белка *HMGB1* в спинно-мозговой жидкости. При этом наблюдалась отрицательная корреляция между экспрессией *HMGB1* и результатом терапии [60].

Известно, что с возрастом функция иммунной системы снижается. Сказанное относится и к особенности течения у лиц пожилого возраста воспалительных заболеваний ЦНС. Экспрессия белка *HMGB1* и его мРНК в гиппокампе 24-месячных крыс повышалась по сравнению с этим показателем у молодых животных. В спинно-мозговой жидкости у старых крыс наблюдалось повышение экспрессии *HMGB1*. Блокада белка *HMGB1* инъекцией конкурентных антагонистов Вох-А приводила к снижению экспрессии генов воспалительного сигнального пути в гиппокампе у старых крыс. Вероятно, блокирование эффектов белка *HMGB1* может препятствовать развитию возраст-ассоциированных заболеваний нейрориммуноэндокринной системы. Введение старым крысам антагониста *HMGB1* Вох-А предотвращает повышение концентрации провоспалительных цитокинов в гиппокампе и связанные с этой патологией когнитивные и эмоциональные нарушения. Полученные данные свидетельствуют о том, что белок *HMGB1* является посредником

нейровоспалительных процессов при старении головного мозга [10, 34].

При болезни Альцгеймера в головном мозге происходит накопление  $\beta$ -амилоида и активация микроглии. Известно, что существует 2 формы этого протеина –  $A\beta_{40}$  и  $A\beta_{42}$ . Установлено, что микроглия способна фагоцитировать  $A\beta_{40}$  и белок *HMGB1*. При введении алармина1 ингибируется деградация  $A\beta_{40}$  в микроглии. В гиппокампе пациентов с болезнью Альцгеймера происходит активация микроглии, адгезирующей  $A\beta_{40}$  и внеклеточную форму белка *HMGB1*, что сопровождается развитием патологического процесса. Следовательно, белок *HMGB1* является одним из патогенетических факторов риска развития болезни Альцгеймера. Предполагается, что блокирование синтеза белка *HMGB1* может замедлить развитие этого нейродегенеративного заболевания [63].

При старении происходит перераспределение белка *HMGB1* между ядром астроцитов и межклеточной средой при участии белка *p53*. Нарушенная экспрессия *HMGB1* индуцирует *p53*-зависимую задержку пролиферации [31]. При этом отмечается увеличение концентрации алармина1 в различных отделах головного мозга. В то же время при старении синтез белка *HMGB1* снижается только в нейронах, а в астроцитах возрастает. Возможно, что снижение содержания ядерной формы белка *HMGB1* может быть причиной мутаций в ДНК нейронов мозга. При болезни Альцгеймера в различных отделах головного мозга усиливается экспрессия рецептора *RAGE*. То же самое относится и к  $A\beta_{42}$ , обладающего нейротоксическим действием и вызывающим окислительный стресс в микроглии [64]. У мышей, подвергнутых хирургическому вмешательству и общей анестезии, нарушалась долговременная память. Экспрессия молекул *HMGB1*, *S100B*, *RAGE*, и *NF- $\kappa$ B* возрастала после гепатэктомии. Взаимодействие *HMGB1* и *S100B* с рецептором *RAGE* изменялось после хирургического вмешательства. Полученные данные позволяют заключить, что *HMGB1*, *S100B*, и передача сигналов *RAGE* индуцировали воспалительную реакцию в гиппокампе и играли ключевую роль в снижении познавательной реакции после гепатэктомии [44].

## АЛАРМИН И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Белку *HMGB1* принадлежит важная роль в канцерогенезе. У больных со злокачественной мезотелиомой повышалась концентрация белка *HMGB1* в сыворотке крови, что использовали для

дифференциальной диагностики злокачественности новообразования [48].

При раке молочной железы наблюдается гиперэкспрессия белка *HMGB1* в цитоплазме опухолевых клеток, что коррелирует со стадией заболевания и инфильтрацией опухоли лимфоцитами. Экспрессия цитоплазматической формы белка *HMGB1* была выявлена у пациентов при *HER2*<sup>+</sup> опухолях молочной железы. В то же время экспрессия ядерной формы белка *HMGB1* не была связана с гистологическими особенностями и степенью инфильтрации лейкоцитами раковой опухоли [41].

Миграции и метастазированию клеток рака молочной железы способствует фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (*MIF*). Эта реакция осуществляется при участии рецептора *TLR4*, экспрессия которого возрастает при данной патологии. При участии *MIF*, *HMGB1* транслоцируется из ядра в цитоплазму. Внеклеточный белок *HMGB1* активирует рецептор *TLR4* и матриксную металлопротеиназу-2. Кроме того, *MIF*-индуцированная кавеолин-1-зависимая секреция белка *HMGB1* может способствовать миграции *CD11b*<sup>+</sup> иммунных клеток. Полученные данные свидетельствуют о том, что *MIF* влияет на свойства опухолей и состояние их иммунного микроокружения путем активации молекул *TLR4*, *HMGB1*, что приводит к метастазированию рака молочной железы [47].

Высокая экспрессия алармина1 выявлена у пациентов с раком прямой кишки. Наличие белка *HMGB1* в тканях кишки, пораженной опухолевым процессом, выявлялось в 96% случаев, тогда как в здоровых тканях кишки – в 4%. Белок *HMGB1* экспрессировался не только в ядре, но и в цитоплазме малигнизированных клеток. Нокдаун гена *HMGB1* ингибировал пролиферацию клеток линии *SW620* (аденокарцинома толстой кишки человека) и *Colo320* (колоректальная аденокарцинома человека) [40, 70].

Белок *HMGB1* индуцирует в эндотелии опухолевых клеток экспрессию VEGF через рецептор *RAGE* и *NF-κB*. Алармин1 угнетает клеточный противоопухолевый иммунитет, активирует апоптоз и подавляет активность *CD8*<sup>+</sup> цитотоксических лимфоцитов. Эта реакция частично осуществляется за счет активации Th2, секретирующих *IL-10* [40].

Высокий уровень экспрессии ядерной формы белка *HMGB1* выявлен на ранних стадиях рака шейки матки в 72,9%. В 16% в раковых клетках случаев отмечен низкий уровень экспрессии цитоплазматического белка *HMGB1*. Высокий

уровень экспрессии ядерной формы белка *HMGB1* был связан с метастазами в сосуды, а цитоплазматической формы белка *HMGB1* – с метастазами в лимфатические узлы. Кроме того, гиперэкспрессия ядерных и цитоплазматических форм алармина1 являлась плохим прогностическим признаком общей и безрецидивной выживаемости пациенток [71].

Установлено, что белок *HMGB1* способствует формированию, развитию и метастазированию глиомы. После взаимодействия с рецепторами *RAGE*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR9* белок *HMGB1* активирует сигнальные пути и иммунные реакции, участвующие в регуляции клеточного роста, дифференцировке, подвижности и апоптозе клеток опухоли. В зависимости от типа рецептора клетки, с которой взаимодействует алармин1, этот белок способен содействовать онкогенезу или подавлять рост опухоли [22]. Так, снижение экспрессии белка *HMGB1* и усиление синтеза внеклеточного белка теплового шока 70 и кальретикулина при рецидиве мультиформной глиобластомы служит хорошим прогностическим признаком выживания больных [49].

Фенг и соавторы (2016) проанализировали результаты исследований, опубликованных в 20 статьях и охватывающих 2621 больных немелкоклеточным раком легких (НМРЛ). Экспрессия белка *HMGB1* в тканях с НМРЛ была выше по сравнению с нормой. Чем сильнее экспрессируется алармин1 в раковых клетках, тем хуже прогноз выживаемости больного при карциноме, мелко-клеточном раке и аденокарциноме легкого. Вероятно, экспрессия белка *HMGB1* может являться маркером прогноза выживания больных НМРЛ и аденокарциномой легкого [33].

Рентгеновское облучение в дозе от 4 до 12 Гр в опытах *in vivo* и *in vitro* приводит к транслокации белка *HMGB1* в цитоплазму. Эта реакция является дозозависимой. Радиационно опосредованное перемещение белка *HMGB1* в цитоплазму ассоциируется с повреждением ДНК [68].

*HMGB1* может способствовать или препятствовать онкогенезу. Ханахан и Веинберг (2011), обобщая сведения, имеющиеся в литературе, предлагают следующую схему, объясняющую роль *HMGB1* в канцерогенезе. Экстрацеллюлярный белок *HMGB1* способствует пролиферации, воспалению, энергетическому метаболизму и ангиогенезу, подавляет противораковый иммунитет, что активирует рост и метастазирование опухоли. В то же время экстрацеллюлярный алармин1 стимулирует противоопухолевый иммунитет при использовании химио- или лучевой терапии. Белок *HMGB1*,



связываясь с рецептором *TLR4*, усиливает противоопухолевый иммунитет, в то время как взаимодействие с белком TIM-3 (T cell immunoglobulin mucin-3) подавляет активность дендритных клеток. Внутриклеточный белок *HMGBl* предотвращает нестабильность генома и стимулирует функции рибосом в онкогенезе. Мутации в гене *HMGBl* приводят к торможению аутофагии и усилению апоптоза. Подавление аутофагии повышает эффективность противоопухолевой терапии [37].

### АЛАРМИН И РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ

Белок *HMGBl* способствует миграции мезенхимальных стволовых клеток (МСК). При лечении переломов с использованием белка *HMGBl*, МСК синтезируют хемокины, в том числе *CCL4* и *CCL13*. Более того, при применении белка *HMGBl* активируется сигнальный путь Rap1 (Ras-associated protein-1). Белок *HMGBl* способствует секреции хемокинов, которые повышают миграцию МСК [45].

Пистоиа и Пезоло (2016), обобщая имеющиеся в литературе данные, приводят следующую схему действия ядерного и цитоплазматического *HMGBl* на регенерацию тканей (Рис. 4) [55].

Белок *HMGBl* модулирует воспаление, иммунитет, хемотаксис и регенерацию тканей. Алармин1 активирует NF-κB, оказывающий влияние на синтез провоспалительных цитокинов и способствующий экспрессии рецепторов *TLR2*, *TLR4*, *RAGE*, *TREML*. Алармин1 участвует в репликации, рекомбинации, транскрипции и репарации ДНК. Белок *HMGBl* взаимодействует с рецептором *TLR9* эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. Цитоплазматическая форма белка *HMGBl* связывается с белком Vescln-1, что приводит к образованию аутофагосомы и динамическим внутриклеточным процессам при аутофагии.

### ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА АЛАРМИНА

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии были синтезированы и изучены короткие пептиды *KE*, *AEDG*, *EDP*, *KED*, *EDR*. Пептид *KE* стимулировал врожденный и адаптивный иммунитет, увеличивал максимальную продолжительность жизни и снижал частоту развития спонтанных опухолей у мышей в 1,5 раза. Введение пептида *AEDG* увеличивало среднюю и максимальную продолжительность жизни животных. Пептид *AEDG* обладает противоопухолевым эффектом, стимулирует синтез мелатонина

в пинеальной железе при старении, регулирует циркадианные ритмы организма, обладает иммуномодулирующим, нейропротекторным и ретинопротекторным действием [17, 23].

В экспериментах *in vitro* было выявлено, что пептиды *AEDG*, *KE*, *EDR* способны проникать внутрь клетки и связываться с ДНК. В другой работе с помощью микрочиповой технологии установлено, что пептиды *KE* и *AEDG* регулировали экспрессию генов, функционально относящихся к различным клеточным системам. Возможно, что эти короткие пептиды обладают селективным действием по отношению к сайтам связывания на промоторных участках специфических генов. Предполагается, что аминокислотные остатки коротких пептидов образуют сеть водородных связей с азотистыми основаниями в большой канавке двойной спирали ДНК. Ранее были предложены модели специфического связывания пептида *AEDG* с последовательностями АТТТС, АТТТГ и СТТТС, и пептида *KE* с последовательностью СGAG, основанные на анализе литературных данных по взаимодействию различных белков с ДНК [19]. На основе этих данных были созданы трехмерные модели взаимодействия пептидов *KE*, *AEDG* с участками ДНК (GСAG и АТТТС). Анализ основных параметров молекулярной механики (число водородных связей, гидрофобные и электростатические взаимодействия, энергия минимизации комплекса ДНК-пептид) позволил обосновать предложенные ранее качественные модели и определить наиболее энергетически выгодные комплексы взаимодействия пептидов с ДНК [12, 20]. Таким образом, пептиды *KE* и *AEDG* обладают геропротекторным и нейропротекторным действием, препятствуют развитию эндокринных и онкологических заболеваний. Ранее нами были найдены в промоторах гена *HMGBl* сайты связывания пептидов *KE*, *AEDG* [20].

Представляет интерес поиск сайтов связывания в промоторных зонах гена *HMGBl* для пептидов *EDP*, *KED*, *EDR*, обладающих протекторными свойствами в отношении иммунной, сердечно-сосудистой и нервной системы соответственно. Ранее нами с помощью метода молекулярного моделирования для пептида *EDP* были найдены предполагаемые сайты связывания AGAT, TCTA и обратные им последовательности TAGA и ATCT. Для пептида *KED* предполагаемыми сайтами связывания являются последовательности CCTGCC GGACGG, и обратные им последовательности CCGTCC и GGACGG, для пептида *EDR* – GCAGG, CGTCC и обратные им последовательности GGACG и CCTGC.

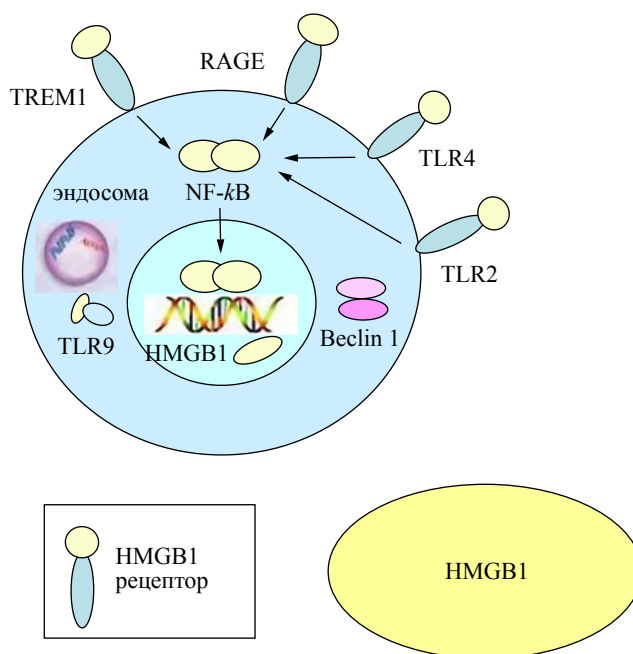


Рис. 4. Функции ядерной и цитоплазматической формы белка *HMGB1*. По [55] в модификации.

Пептид *EDP* обладает иммуномодулирующим действием. После перорального применения биологически активной добавки на основе пептида *EDP* экспрессия гена белка теплового шока *HSPA1A* у спортсменов увеличивалась в 2,3 раза. Кроме того, пептид *EDP* способствовал уменьшению экспрессии гена *IL6*. Увеличение экспрессии гена белка теплового шока свидетельствует о способности пептида *EDP* к активации неспецифических защитных процессов в лейкоцитах, направленных на сохранение и активацию белкового неосинтеза и предотвращение возможных нарушений синтеза и фолдинга белков под действием физиологического стресса, вызванного, в том числе, высокой физической нагрузкой. Подтверждением геноспецифической стимуляции иммунной системы под действием пептида *EDP* является тот факт, что после приема пептидных препаратов у 80% гимнасток снизилась заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями [14].

Пептид *KED* при пероральном применении у людей, в экспериментальных моделях на животных и культурах эндотелия сосудов оказывал вазопротективный эффект, стимулировал пролиферацию эндотелия и фибробластов кожи [6]. Пептид *KED* нормализует микроциркуляцию у крыс с индуцированным пародонтитом. Применение этого пептида оказывает нормализующее влияние на состояние стенок капилляров,

повышая их резистентность и проницаемость и на состояние микроциркуляторного русла слизистой оболочки десны и пародонта. В культурах эндотелия, полученных от пациентов с атеросклерозом и рестенозом, пептид *KED* способствовал нормализации экспрессии эндотелина-1. Высокие уровни эндотелина-1 в плазме крови наблюдают при атеросклерозе, ишемии и гипертензии, следовательно, пептид *KED*, способствующий снижению синтеза этой молекулы, будет способствовать профилактике развития этой сердечно-сосудистой патологии [5].

В экспериментах на животных была показана способность пептида *EDR* восстанавливать функциональную активность ЦНС у крыс с пренатальной гипергомоцистенемией, подавляя накопление активных форм кислорода в нейронах, повышая их устойчивость к окислительному стрессу и предотвращая взаимодействие гомоцистеина и его производных с рецепторами глутамата [24]. Пептид *EDR* улучшал способности к пространственному ориентированию у животных. Введение пептида *EDR* старым крысам в условиях острой гипоксической гипоксии способствовало восстановлению функций ЦНС [7]. Пероральное применение биологически активной добавки на основе пептида *EDR* совместно со стандартной терапией у пациентов с церебрастенией и черепно-мозговыми травмами приводило к улучшению памяти, повышению

## Возможные сайты связывания пептидов EDP, KED, EDR в промоторных участках гена HMGB1

Ген, <i>Homo Sapiens</i>	Регуляторный участок гена в диапазоне от –499 до 100 пар нуклеотидов (кДНК 5'→3')
HMGB1, high mobility group box 1 (ENSG00000189403)	<p><b>Промотор 1. HMGB1_1 NC_000013 31191625..31192224 1-</b>  CGGAAAGAAACCCCTCCCTCTTCTCCCTTACCTGCCGCGGGCACTCCCCTTCTTGGT-  ACCGGGTTCGATCGGAACCTCTGTTCCAGCTTGATCTCCACCCTAGTTGCAACGTTCAAC  CCACGTTCCCTCGGACTGCTCCTCCCCACTCGCGTCTCCACTAGGAAGGCGGCTTC-  CGGCTTGAGTCCGCGGCAAAAGAGTCCCTCCTT<b>CTGTCTGCACGCTGGGCCTGAAAAGG</b>  <b>ACGGTGGCGTGGCGGGGAAGGTGAAGACGTGAGCACTTCCGGTCGCCCTCCGCAGA</b>  GGCGTGGCTGTCCGCCCTGTGGCCGAGACGCAGTTGCGACTGCGGCGACGAGGAG  GGCGGGGCGGCTGGCTGCTGAGCCCGCCATGTGTGAGTGGCTGGGTTTGGGGAG  GCGACGTTTCTGGAAGCTGCTGAAAGCGCCGAGTGGCGGAGGTGGCGCCAGCG-  GCCAGGGGTGGGGCGTGATTAATACTAGTGCAGCGGCTTTCTGCGGAGGGATTAC-  GTGACGAAAAGAG<b>ACCTGCTTGC</b>CGCGCTGTTCCGTGGTCCGCGGAGCGTGGTC-  GGGAGCCGCTGGTTCCTGGGGTGACCCGCGGAGGT</p> <p><b>Промотор 2. HMGB1_2 NC_000013 31039974..31040573 1-</b>  CCCCTCAGCACCAGCAGAGACCCAGTTTTCAGGGGACATGATCCCATAGTGTCCGCTT-  CACTTTTGAAGGGCCATTAAGCCTGGGGCCTTTATCTCAACGGCTTTGGGCGT-  GAATGTGGGGCAAGAAGGGGGGGGAGACCTGTGGGTGTCTCTTTGCCTGAG-  GAGTTGGAGACACTTGTGAAAAGTCAGGCCCTTTTCGCTCCGCGCGGCTCCGCT-  GTGGGCTGGCTTGGGTTAGACACATGCACATACACCATAGAGCTGTCTTTCC-  GTAGCAGCTGCTGCCTCTGCCTCTCCCGCCTCAGCCTCTTTGCCCGGCATA-  CACACACATTCAGATTTGCGCGCTGTTCAATCCTTGATGACGTGTCCCGGAGA-  CAGCCAATAGCAAACGGGCTCTGGTCAGGACAATGGGAGGTATCGGGCCAATGAGC-  GAGCCCCGTGAGTTGGCGGTAGCCAATAGGAGCCGCGCTGGCTGGAGAGTAATGTTA-  CAGACGCGAGAGAGTGAGGAGGCTGCGTCTGGCTCCCGCTCTCACAGCCATTGCAGTA-  CATTGAGCTCCATAGAGACAGCACCGGGCAAGTG</p> <p><b>Промотор 3. HMGB1_3 NC_000013 31039278..31039877 1-</b>  GCGCGCGCGCCGATCCCCGCGCCGGGAGCCGCGGGTCCAGGATCCACA-  CAAAGGCAAATGAGGGGGGACCGTGGGGGGAAGTGCACGAGCGAGCCTCTGCCC-  GGGCGCCGGGAACGCTGCCCCGCGCCGGTCCCCGGCCCTCAGGCAGCCTGAGGC-  GCCGGGAGCCCCGCGCCCCGCGAGTTTCCACCCCCGGCGG<b>CGTCCGCGCTGACTGCGC</b>-  CAAAAAAAAAAATTTTTTTTAAATTAATAAAAAAAAAATTTGAACGTGTTTTGGGCCCTCGGGC-  CGGGCTTCCGGCGGGCGGCGTGCAGCGAGCGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGG-  GCGGCTCGGCGGGCGGGCGGGAGGCGAGCGGGCGGGCTTCCCCGGGCTCATTG-  GCCGCCCGCAGCGAGCCGGGCGCTGGCGGGGAGCGCGGCCAGCCGGGCGGGCG-  GCGGGGCGGGCGGGCGCCGCGGGCGGGCGAGGGCGGGCGGGGGCCTGGGGGCG-  GCAGTGCGGGGCCCGCCGCTCGGCCCGGTCCGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCG-  GCGGGGGGAGCGGGCGCCGCTGCGCTCGCTGGAACATGGCTGACTCGG</p> <p><b>Промотор 4. HMGB1_4 NC_000013 31038365..31038964 1-</b>  CCGCGCGCCCGCACCTCGCACTCACACTCTCATACACACACACACACACA-  CACACAAAAGGGAAGGAGCCATATTCTCGTCCGCTCGCCCTCGCGCGGGCG-  GCGGG<b>CGAGCGG</b>GAGAAGACGCGCAGCGGCCATTCCGTGCGCGCCGGCCCCGGCG-  GCCGCGGGCGGAGCCAGCCCCATTTGAGCGGGGCTTCTCCT<b>GTCCGCGCAGCCT</b>-  GACAAAATGGGGGCGGCGGGCGGGCGGG<b>CCTGCAGGGCCTGCCG</b>GGCGCACGTG-  GCGGCTCGGGCCTGGGAGCCGGGCGGCTCCTCGGCCGCGCGGCCAC-  CGGCCAAGTTCTAGGGGCGGGGGCTCGCCCCG<b>CGCAGG</b>AGTACCCCAACTTTAC-  GGCTCAAATAAATACTTCCCGAGTTGGGGAGGGGGCCACCGACCAAG<b>AGTAC</b>-  <b>GAGTGGCTTTTGTCCCTCATCCTTGTTTACTCGGAGAAACTTCAGACCGGACGTGTT</b>-  TAGTCAGAACAGAAATACATCTCAGGGCCAAACCGATAGGAAACGAGGCTGCCTCGCG-  GTGGCACCGCCACCCCAACCGGGTTCGAGCACCGGAGCTG</p> <p><b>Промотор 5. HMGB1_5 NC_000013 31037341..31037940 1-</b>  TACTGTGTTAAATAACCAGTACTTTGGTTTTTCATCCCTTACTAAGTACTTTAAGGTCTTAT  ATGTCAATATTTTATTGCTAACATCAAATATTTATTTTATTTT<b>TAGAAAAAT</b> AACTAAACAT  GGGCAAAAGAGATCCTAAGAAGCCGAGAGCAAAATGTCATCATA TGCATTTTTTGTGC  AAACTTGTTCGGGAGGAGCATAAGAAGAAGCACCCAGATGCTCAGTCAACTTCTCAGAGT  TTTCTAAGAAGTGCTCAGAGAGGTGGAAGGTAAGAGGGCTTAAACATGCTAACAAGGTA  ATTAAGACAGTTTCCAATTGAGGATGCAAAAAAAGCCTAGTTGGCATTCTCGTAGTG  <b>GGACG</b>CTATTACATAGCAAAAGACATTTGGTTTTGAGGATAATTTACTTAAATGTTACAATT  AAACTTACAAATAATTTTGT<b>TAGAC</b>CATGTCTGCTAAAGAGAAAGGAAAATTT<b>GAAGATA</b>  TGGCAAAAGCGGACAAGGCCCTTATGAAAGGAAATGAAACCTATATCCCTCCAAA  GGGGAGACAAAAAGAAGTTCAAGGATCCCAATGCACCAAGAGCCTCCGTG</p>

*Примечание:* жирным шрифтом выделены сайты связывания для пептида EDP, жирным шрифтом с подчеркиванием – для пептида KED, курсивом с подчеркиванием – для пептида EDR. В скобках указан номер гена в базе данных GenBank.

работоспособности, снижению головных болей и общему регрессу очаговой симптоматики по сравнению с пациентами, получавшими только стандартное лечение. При пероральном применении пептида *EDR* у лиц пожилого возраста отмечалось улучшение кратковременной и долговременной памяти [12]. Пептид *EDR* стимулирует экспрессию серотонина в культурах клеток коры головного мозга при их старении. Предполагаемым механизмом действия пептида является его проникновение в ядро клетки и связывание с промоторным участком гена фермента 5-триптофангидроксилазы (ТФН), участвующего в синтезе серотонина [12].

Для поиска предполагаемых сайтов связывания пептидов *EDP*, *KED*, *EDR* в гене *HMGB1* были использованы данные по нуклеотидной последовательности этого гена (табл. 1). Промоторные участки гена *HMGB1* были найдены с использованием поисковой системы Ensembl Genome Browser, под номером ENSG00000189403. В промоторах 1, 2, 4, 5 гена *HMGB1* содержатся 14 сайтов связывания для пептида *EDP* (1, 5, 2 и 6 сайтов соответственно). В промоторах 1 и 4 гена *HMGB1* содержатся по 1 сайту связывания для пептида *KED*. В промоторах 1, 3, 4, 5 гена *HMGB1* содержатся 15 сайтов связывания для пептида *EDR* (4, 1, 9 и 1 сайт соответственно). Эти данные позволяют предположить, что пептиды *EDP*, *KED*, *EDR* также могут являться регуляторами экспрессии гена *HMGB1*, играющего важную роль в развитии онкологических заболеваний, патологий сердечно-сосудистой системы и ЦНС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре сведения указывают на важную роль белка *HMGB1* в развитии ассоциированных с возрастом заболеваний. Внутриклеточная форма *HMGB1* является шапероном ДНК, участвует в формировании структуры хроматина, играет далеко не последнюю роль в регуляторных процессах, транскрипции, репликации, рекомбинации и репарации ДНК. Однако попадая в межклеточное пространство и кровотока, алармин1 инициирует воспалительные реакции. Внеклеточная форма белка *HMGB1* взаимодействует с рецептором *RAGE*, находящимся на мембране эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов, лимфоидных клеток, нейронов и фибробластов, что приводит к усилению воспалительного ответа. Таким образом, внеклеточная форма белка *HMGB1* играет центральную роль в патогенезе воспалительных заболеваний.

Транслокация алармина1 из ядра в межклеточную среду наблюдается при старения организма.

Белку *HMGB1* принадлежит центральная роль в возникновении атеротромбоза, фиброза миокарда и нарушениях функции миокарда. Алармин1 экспрессируется в атеросклеротических бляшках. Блокада белка *HMGB1* препятствует развитию атеросклероза, уменьшает вероятность возникновения ишемического инсульта и сопровождается снижением воспалительного процесса в ткани сердца.

У мышей при экспериментальном АИЭ, сахарном диабете и ишемии головного мозга увеличивается содержание внеклеточной формы белка *HMGB1* в спинном мозге и сыворотке крови. В гиппокампе и других структурах головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера повышается экспрессия внеклеточной формы алармина1, что сопровождается развитием патологического процесса. Блокада внеклеточной формы белка *HMGB1* в ЦНС ослабляет интенсивность АИЭ, приводит к отмене воспалительной реакции и снижению выраженности повреждения головного мозга.

Белок *HMGB1* может вовлекаться в канцерогенез. Внеклеточная форма белка *HMGB1* действует как канцерогенный фактор, а внутриклеточная — как антиканцероген. У больных со злокачественной мезотелиомой, при раке молочной железы, раке прямой кишки, раке шейки матки, глиоме, НМРЛ наблюдается гиперэкспрессия *HMGB1* в цитоплазме опухолевых клеток, откуда алармин1 транслицируется во внеклеточный матрикс. Внеклеточные формы белка *HMGB1* способствуют ускорению роста опухоли и возникновению метастазов. Нокаут гена *HMGB1* сопровождается подавлением пролиферации и усилением апоптоза опухолевых клеток.

В промоторных участках гена *HMGB1* найдены возможные сайты связывания для пептидов *KE*, *AEDG*, *EDP*, *KED*, *EDR*. Эти пептиды могут эпигенетически замедлять развитие процессов старения и в перспективе применяться для лечения патологии сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и иммунной систем. Можно предположить, что пептиды *KE*, *AEDG*, *EDP*, *KED*, *EDR* являются регуляторами экспрессии гена белка *HMGB1*.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балезина О.П., Герасименко Н. Ю., Дугина Т. Н., Струкова С. М. Особенности нейротропного действия тромбина // Успехи физиол. наук. 2004. Т. 35. № 3. С. 37–49.
2. Емельянов В. В. Гликирование, антигликирование и дегликирование: роль в механизмах старения и геропротекции // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 3. С. 407–416.
3. Иванов К. П. Гипоксия мозга и роль активных форм кислорода и недостатка энергии в дегенерации нейронов // Успехи физиол. наук. 2012. Т. 43. № 1. С. 95–110.
4. Иванов А.Н., Норкин И. А., Пучиньян Д. М. и др. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45. № 4. С. 34–49.
5. Козлов К.Л., Болотов И. И., Линькова Н. С. Молекулярные аспекты действия вазопротекторного пептида КЕД при атеросклерозе и рестенозе // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 4. С. 646–650.
6. Линькова Н. С. Дробинцева А. О. Орлова О. А. и др. Пептидная регуляция функций фибробластов кожи при их старении *in vitro* // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2016. № 1. С. 40–44.
7. Менджерцицкий А.М., Карантыш Г. В., Рыжак Г. А., Демьяненко С. В. Регуляция содержания цитокинов в сыворотке крови и активности каспазы-3 в мозгу старых крыс кортексином и пинеалоном в модели острой гипоксической гипоксии // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. № 1. С. 94–97.
8. Повещенко А.Ф., Шкурат Г.А., Колесников А. П., Коненков В. И. Функциональная и фенотипическая характеристика макрофагов при остром и хроническом воспалении. Макрофаги сторожевых лимфатических узлов // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 1. С. 105–112.
9. Поляничко А.М., Родионова Т. Ю., Воробьев В. И., Чихиржина Е. В. Конформационные особенности ядерного белка *HMGB1* и специфика его взаимодействия с ДНК // Цитология. 2011. Т. 53. № 1. С. 55–60.
10. Разумникова О. М. Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 2. С. 3–16.
11. Телкова И.Л. Молекулярно-клеточные эффекты инсулина и возможные механизмы развития инсулинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца // Успехи физиол. наук. 2005. Т. 36. № 2. С. 55–65.
12. Умнов Р.С., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х. Нейропротекторные эффекты пептидных биорегуляторов у людей разного возраста // Успехи геронтологии. 2013. № 4. С. 671–678.
13. Ширинский В. П. Молекулярная физиология эндотелия и механизмы проницаемости сосудов // Успехи физиол. наук. 2011. Т. 42. № 1. С. 18–32.
14. Хавинсон В.Х., Винер И. А., Трофимова С. В. и др. Стресспротекторное действие пептидов на организм спортсменов // Матер. Конференции «Методы оценки и повышения работоспособности у спортсменов». 2013. С.110–111.
15. Хавинсон В.Х., Кузник Б. И., Линькова Н. С., Проняева В. Е. Влияние пептидных регуляторов и цитокинов на продолжительность жизни и возрастные изменения системы гемостаза // Успехи физиол. наук. 2013. Т. 44. № 1. С. 39–53.
16. Хавинсон В.Х., Кузник Б. И., Линькова Н. С., Колчина Н. В. Роль цитокина *MIC-1/GDF15* в развитии заболеваний у лиц пожилого возраста (обзор литературы и собственных данных) // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 4. С. 38–52.
17. Хавинсон В.Х., Линькова Н. С., Кветной И. М. и др. // Бюлл. эксп. биол. мед. 2012. Т. 153. № 2. С. 223–226.
18. Хавинсон В.Х., Линькова Н. С., Морозова Е. А. и др. Молекулярные механизмы сердечно-сосудистой патологии // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45. № 3. С. 57–65.
19. Хавинсон В.Х., Тарновская С. И., Линькова Н. С. и др. Короткие пептиды, проникающие в клетку: модель взаимодействия с промоторными участками генов // Бюлл. эксп. биол. мед. 2012. № 10. С. 391–396.
20. Хавинсон В.Х., Кузник Б. И., Тарновская С. И., Линькова Н. С. Пептиды и молекулярные маркеры старения *SCL11* и *HMGB1*: обзор литературы и собственных данных // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. № 3. С. 399–406.
21. Ahrens I., Chen Y. C., Topcic D. et al. *HMGB1* binds to activated platelets via the receptor for advanced glycation end products and is present in platelet rich human coronary artery thrombi // *Thromb Haemost.* 2015. V. 114. № 5. P. 994–1003.
22. Angelopoulou E., Piperi C., Adamopoulos C., Papavassiliou A. G. Pivotal role of high-mobility group box 1 (*HMGB1*) signaling pathways in glioma development and progression // *J. Mol. Med. (Berl)*. 2016. V. 94. № 8. P. 867–74.
23. Anisimov V.N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // *Biogerontology*. 2010. V. 11. № 2. P. 139–149.
24. Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S. et al. Pinealon protects the rat offspring from prenatal hyperhomocysteinemia // *International Journal of Clinical Experimental Medicine*. 2012. I. 5. № 2. P. 179–185.
25. Bangert A., Andrassy M., Müller A. M. et al. Critical role of *RAGE* and *HMGB1* in inflammatory heart disease // *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A*. 2016. V. 113. № 2. P. E155–64.

26. Boteanu R.M., Suica V.I., Uyy E.T. et al. Alarmins in chronic noncommunicable diseases: Atherosclerosis, diabetes and cancer // *J. Proteomics*. 2017. V. 153. P. 21–29.
27. Cai J., Yuan H., Wang Q. et al. HMGB1-Driven Inflammation and Intimal Hyperplasia After Arterial Injury Involves Cell-Specific Actions Mediated by TLR4 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. V. 35. № 12. P. 2579–93.
28. Chen Y., Li G., Liu Y. et al. Translocation of Endogenous Danger Signal HMGB1 From Nucleus to Membrane Microvesicles in Macrophages // *J. Cell Physiol.* 2016. V. 231. № 11. P. 2319–26.
29. Chen Y., Zhang J., Wang X. et al. HMGB1 level in cerebrospinal fluid as a complimentary biomarker for the diagnosis of tuberculous meningitis // *Springerplus*. 2016. V. 5. № 1. P. 1775.
30. Das N., Dewan V., Grace P.M. et al. HMGB1 Activates Proinflammatory Signaling via TLR5 Leading to Allodynia // *Cell Rep.* 2016. V. 17. № 4. P. 1128–1140.
31. Davalos A.R., Kawahara M., Malhotra G.K. et al. p53-dependent release of Alarmin HMGB1 is a central mediator of senescent phenotypes // *J. Cell Biol.* 2013. V. 201. № 4. P. 613–29.
32. Ding J.W., Zheng X.X., Zhou T. et al. HMGB1 Modulates the Treg/Th17 Ratio in Atherosclerotic Patients // *J. Atheroscler. Thromb.* 2016. V. 23. № 6. P. 737–45.
33. Feng A., Tu Z., Yin B. The effect of HMGB1 on the clinicopathological and prognostic features of non-small cell lung cancer // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 15. P. 20507–19.
34. Fonken L.K., Frank M.G., Kitt M.M. et al. The Alarmin HMGB1 Mediates Age-Induced Neuroinflammatory Priming // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. № 30. P. 7946–56.
35. Fu J., Lin S.H., Wang C.J. et al. HMGB1 regulates IL-33 expression in acute respiratory distress syndrome // *Int. Immunopharmacol.* 2016. V. 38. P. 267–74.
36. Gazzar M., Yoza B.K., Chen X. et al. Chromatin-specific remodeling by HMGB1 and linker histone H1 silences proinflammatory genes during endotoxin tolerance // *Mol. Cell Biol.* 2009. V. 29. № 7. P. 1959–1971.
37. Hanahan D., Weinberg R.A. HMGB1 in Cancer: Good, Bad, or Both? // *Clin. Cancer Res.* 2013. V. 19. P. 4046–57.
38. Harada S., Matsuura W., Liu K. et al. Possible involvement of the HMGB1/RAGE signaling mechanism in the induction of central post-stroke pain induced by acute global cerebral ischemia // *Brain Res.* 2016. V. 1646. P. 433–40.
39. Fu G.X., Chen A.F., Zhong Y. et al. Decreased serum level of HMGB1 and MyD88 during human aging progress in healthy individuals // *Aging Clin. Exp. Res.* 2016. V. 28. № 2. P. 175–80.
40. Kang R., Zhang Q., Zeh H.J. et al. HMGB1 in cancer: good, bad or both? // *Clinical Cancer Research*. 2013. V. 19. № 15. P. 4046–4057.
41. Lee H.J., Kim A., Song I.H. et al. Cytoplasmic expression of high mobility group B1 (HMGB1) is associated with tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer // *Pathol. Int.* 2016. V. 66. № 4. P. 202–9.
42. Lei C., Zhang S., Cao T. HMGB1 may act via RAGE to promote angiogenesis in the later phase after intracerebral hemorrhage // *Neuroscience*. 2015. V. 295. P. 39–47.
43. Li K., Yang J., Han X. Ketamine attenuates sepsis-induced acute lung injury via regulation of HMGB1-RAGE pathways // *Int. Immunopharmacol.* 2016. V. 34. P. 114–28.
44. Li R.L., Zhang Z.Z., Peng M. et al. Postoperative impairment of cognitive function in old mice: a possible role for neuroinflammation mediated by HMGB1, S100B, and RAGE // *J. Surg. Res.* 2013. V. 185. № 2. P. 815–24.
45. Lin F., Xue D., Xie T., Pan Z. HMGB1 promotes cellular chemokine synthesis and potentiates mesenchymal stromal cell migration via Rap1 activation // *Mol. Med. Rep.* 2016. V. 14. № 2. P. 1283–9.
46. Liu G.Q., Zuo X.H., Jiang L.N. et al. Inhibitory effect of post-hemorrhagic shock mesenteric lymph drainage on the HMGB1 and RAGE in mouse kidney // *Ren. Fail.* 2016. V. 38. № 1. P. 131–6.
47. Lv W., Chen N., Lin Y. et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes breast cancer metastasis via activation of HMGB1/TLR4/NF kappa B axis // *Cancer Lett.* 2016. V. 375. № 2. P. 245–55.
48. Napolitano A., Antoine D.J., Pellegrini L. HMGB1 and Its Hyperacetylated Isoform are Sensitive and Specific Serum Biomarkers to Detect Asbestos Exposure and to Identify Mesothelioma Patients // *Clin. Cancer Res.* 2016. V. 22. № 12. P. 3087–96.
49. Muth C., Rubner Y., Semrau S. et al. Primary glioblastoma multiforme tumors and recurrence: Comparative analysis of the danger signals MGB1, HSP70, and calreticulin // *Strahlenther Onkol.* 2016. V. 192. № 3. P. 146–55.
50. Okamoto K., Tamura T., Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation // *J. Intensive Care*. 2016. V. 4. № 23. doi: 10.1186/s40560-016-0149-0. eCollection 2016.
51. Oozawa S., Sano S., Nishibori M. Usefulness of high mobility group box 1 protein as a plasma biomarker in patient with peripheral artery disease // *Acta Med. Okayama*. 2014. V. 68. № 3. P. 157–62.
52. Park J.S., Gamboni-Robertson E., He Q. High-mobility group box chromosomal protein 1 interacts with multiple toll-Like receptors // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006. V. 290. № 3. P. 917–924.
53. Park J.H., Jang J.H., Choi E.J. Annexin A5 increases survival in murine sepsis model by inhibiting HMGB1-mediated pro-inflammation and coagulation // *Mol. Med.* 2016. V. 22. doi: 10.2119/molmed.2016.00026.
54. Pisetsky D.S. Mechanisms of Chromatin Remodeling and Repurposing During Extracellular Translocation //

- Adv. Protein Chem. Struct. Biol. 2017. V. 106. P. 113–137. doi: 10.1016/bs.apcsb.2016.08.003.
55. Vito P., Annalisa P. Involvement of *HMGB1* in Resistance to Tumor Vessel-Targeted, Monoclonal Antibody-Based Immunotherapy // *J. Immunol. Res.* 2016. P. 3142365. Published online 2016 Jan 27. doi: 10.1155/2016/3142365
  56. Rosin D.L., Okusa M. D. Dangers Within: DAMP Responses to Damage and Cell Death in Kidney Disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. V. 22. № 3. P. 416–425.
  57. Rouhiainen A., Kuja-Panula J., Wilkman E. et al. Regulation of monocyte migration by amphotericin (*HMGB1*) // *Blood.* 2004. V. 104. № 4. P. 1174–82.
  58. Singh V., Roth S., Veltkamp R., Liesz A. *HMGB1* as a Key Mediator of Immune Mechanisms in Ischemic Stroke // *Antioxid. Redox Signal.* 2016. V. 24. № 12. P. 635–51.
  59. Stark K., Philippi V., Stockhausen S., Busse et al. Disulfide *HMGB1* derived from platelets coordinates venous thrombosis in mice // *Blood.* 2016 Aug 29. pii: blood-2016-04-710632. [Epub ahead of print]
  60. Sokół B., Woźniak A., Jankowski R. et al. *HMGB1* Level in Cerebrospinal Fluid as a Marker of Treatment Outcome in Patients with Acute Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015. V. 24. № 8. P. 1897–904.
  61. Sun Y., Chen H., Dai J. et al. *HMGB1* expression patterns during the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Neuroimmunol.* 2015. V. 280. P. 29–35.
  62. Sundberg E., Fasth A. E., Palmblad K. et al. High mobility group box chromosomal protein 1 acts as a proliferation signal for activated T lymphocytes // *Immunobiology.* 2009. V. 214. № 4. P. 303–309.
  63. Takata K., Takada T., Ito A. et al. Microglial Amyloid- $\beta$ 1–40 Phagocytosis Dysfunction is caused by High-Mobility Group Box Protein-1: Implications for the Pathological Progression of Alzheimer's Disease // *Int. J. Alzheimers Dis.* 2012: doi:10.1155/2012/685739
  64. Tang D., Kang R., Zeh H. J. 3rd, Lotze M. T. High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease // *Antioxid Redox Signal.* 2011. V. 14. № 7. P. 1315–1335.
  65. Umahara T., Uchihara T., Koyama S. et al. Local extension of *HMGB1* in atherosclerotic lesions of human main cerebral and carotid arteries // *Histol. Histopathol.* 2013, Aug 9. [Epub ahead of print]
  66. Tao A., Song J., Lan T. et al. Cardiomyocyte-fibroblast interaction contributes to diabetic cardiomyopathy in mice: Role of *HMGB1/TLR4/IL-33* axis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. V. 1852(10 Pt A). P. 2075–85.
  67. Vogel S., Bodenstein R., Chen Q. et al. Platelet-derived *HMGB1* is a critical mediator of thrombosis // *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. № 12. P. 4638–54.
  68. Wang L., He L., Bao G. et al. Ionizing Radiation Induces *HMGB1* Cytoplasmic Translocation and Extracellular Release // *Guo Ji Fang She Yi Xue He Yi Xue Za Zhi.* 2016. V. 40. № 2. P. 91–99.
  69. Wang C., Jiang J., Zhang X. et al. Inhibiting *HMGB1* Reduces Cerebral Ischemia Reperfusion Injury in Diabetic Mice // *Inflammation.* 2016 Sep 5. [Epub ahead of print]
  70. Wang Z., Wang X., Li J. et al. *HMGB1* knockdown effectively inhibits the progression of rectal cancer by suppressing *HMGB1* expression and promoting apoptosis of rectal cancer cells // *Mol. Med. Rep.* 2016. V. 14. № 1. P. 1026–32.
  71. Xu Y., Chen Z., Zhang G. *HMGB1* overexpression correlates with poor prognosis in early-stage squamous cervical cancer // *Tumour Biol.* 2015. V. 36. № 11. P. 9039–47.
  72. Yang H., Wang H., Tracey K. G. The cytokine activity of *HMGB1* // *J. Leukoc. Biol.* 2005. Vol. 78. P. 1–8.
  73. Yao L., Lv X., Wang X. MicroRNA 26a inhibits *HMGB1* expression and attenuates cardiac ischemia-reperfusion injury // *J. Pharmacol. Sci.* 2016. V. 131. № 1. P. 6–12.
  74. Zhang J., Klufas D., Manalo K. *HMGB1* Translocation After Ischemia in the Ovine Fetal Brain // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2016. V. 75. № 6. P. 527–38.
  75. Zhao X.D., Mao H. Y., Lv J., Lu X. J. Expression of high-mobility group box-1 (*HMGB1*) in the basilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage // *J. Clin. Neurosci.* 2016. V. 27. P. 161–5.

## Alarmin1 (*HMGB1*) and Age-Related Pathologies. Epygenetic Regulatory Mechanisms

B. I. Kuznik<sup>1,2</sup>, V. Kh. Khavinson<sup>3,4</sup>, N. S. Linkova<sup>4,5</sup>, T. S. Sall<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, 672090, Chita, Russia

<sup>2</sup>Innovation clinic Academy of health, 672000, Chita, Russia

<sup>3</sup>I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 199034, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 195251, St. Petersburg, Russia

E-mail: linkova@gerontology.ru

Received January 20, 2017

The review provides information about the structure and functions of alarmin1 (*HMGB1*), and its role in the development of age-related disease. Alarmin1 normally located in the nucleus and acts as a chaperone, involved in the formation of chromatin structure. Concentration of the extracellular form of *HMGB1* protein increases during aging and age-related pathologies of endocrine, cardiovascular and central nervous systems, thrombotic complications and malignant neoplasms. Extracellular form of alarmin1 plays an important role in the pathogenesis of inflammatory diseases. *KE*, *EDP*, *AEDG*, *KED*, *EDR* peptides exhibit protective effects on the immune, endocrine, cardiovascular, and nervous systems. Potential binding sites for these peptide were detected in promoters of *HMGB1* gene. It is possible that epigenetic mechanisms of peptide regulation of *HMGB1* protein expression promote restoration of functions of the most important body systems during aging.

**Key words:** alarmin1 (*HMGB1*), short peptides, epigenetics, age-related pathologies.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

		<i>HMGB1</i> (алармин1)	high-mobility group box chromosomal protein 1
АИМ	аутоиммунный миокардит	<i>IL-1<math>\beta</math></i>	интерлейкин-1 $\beta$
АИЭ	аутоиммунный энцефаломиелит	<i>MIF</i>	фактор, ингибирующий миграцию макрофагов
ГИ	гиперплазия интимы	<i>Mir-26a</i>	МикроРНК-26a
ГЦ	гуанилил-циклаза	<i>RAGE</i>	рецептор конечных продуктов гликирования, receptor for advanced glycation endproducts
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	<i>Th</i>	T-хелперы
МСК	мезенхимальные стволовые клетки	<i>TLR</i>	toll-like receptor
НМРЛ	немелкоклеточный рак легких	<i>TNF<math>\alpha</math></i>	фактора некроза опухоли
ПК-I	протеин-киназа	<i>Treg</i>	T-регуляторные клетки
ТМ	тромбомодулин	<i>VEGF</i>	фактор роста эндотелия сосудов
<i>DAMP</i>	damage-associated molecular pattern molecules		