

Б. И. Кузник<sup>1</sup>, Н. В. Хасанова<sup>1,2</sup>, Г. А. Рыжак<sup>3</sup>, И. Е. Мещерякова<sup>3</sup>, В. Х. Хавинсон<sup>3, 4, 5</sup>

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСА ПЕЧЕНИ И ТЕТРАПЕПТИДА *KEDA* НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

<sup>1</sup> Читинская государственная медицинская академия, 672000, Чита, ул. Горького 39а, e-mail: bi\_kuznik@mail.ru;

<sup>2</sup> Забайкальский государственный университет, 672039, Чита, ул. Александрово-Заводская, 30; <sup>3</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; <sup>4</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; <sup>5</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Применение большого числа лекарственных средств у лиц пожилого и старческого возраста часто приводит к нарушению функции печени. При этом с возрастом повышается риск развития цирроза печени, острого и хронического гепатита, что обуславливает необходимость поиска эффективных и безопасных гепатопротекторов. В обзоре приведены данные исследования гепатопротекторных, иммуномодулирующих и гепатопротекторных свойств полипептидного комплекса, экстрагированного из печени телят (Вентвил®) и тетрапептида *KEDA* (*Lys-Glu-Asp-Ala*, Ливаген). В моделях экспериментальной патологии печени у животных (острый и хронический гепатит, цирроз) и исследованиях *in vitro* показана высокая эффективность Вентвила и пептида *KEDA*. Вентвил и пептид *KEDA* обладают сходными свойствами — приводят к норме иммунный и антиоксидантный статус, восстанавливают функции печени при гепатите. Показано, что наибольшее гепато- и иммунопротекторное действие пептидов проявляется при старении.

**Ключевые слова:** пептиды печени, гепатит, цирроз печени, старение

Патология печени занимает одно из ведущих мест среди причин нетрудоспособности и смертности, в особенности у лиц среднего и пожилого возраста. По данным доклада ВОЗ (2017), в 2015 г. вирусный гепатит стал причиной 1,34 млн случаев смерти, что сравнимо со смертностью от туберкулеза. Большинство смертей от вирусного гепатита были вызваны хроническими заболеваниями — циррозом и раком печени. В докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2018 г.» сообщается о 61,9 тыс. случаев патологии печени.

Широкая распространенность вирусных, алкогольных и аутоиммунных поражений печени,

большие расходы, связанные с лечением этих заболеваний, возможность перехода острых процессов в хронические с исходом в цирроз обуславливает пристальное внимание врачей всех специальностей к совершенствованию методов ранней диагностики и терапии заболеваний печени [6, 21, 26, 27].

Следует отметить, что особенно тяжело заболевания печени протекают в пожилом и старческом возрасте. При старении печень претерпевает морфологические и функциональные изменения. Несмотря на общее снижение массы органа при старении, в печени происходит относительное увеличение содержания жира. У лиц старше 60 лет в 3–4 раза снижается количество капилляров на единицу площади печени, что приводит к уменьшению регионарного кровотока. При этом в стенках кровеносных сосудов печени при ее старении наблюдается увеличение количества коллагеновых волокон. Возрастная инволюция и патология печени вызывают нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты организма. В индукции апоптоза гепатоцитов чаще всего принимают участие лекарственные препараты [5].

При старении гепатоциты функционируют в условиях высоких концентраций лекарственных препаратов, что в 25 % всех случаев приводит к цитотоксическим повреждениям печени. При этом лекарственные препараты оказывают апоптозное действие не только на гепатоциты, но и на эндотелиальные клетки печени. Отмечена избирательная токсичность ксенобиотиков в отношении клеток эндотелия сосудов печени. В сосудах печени при ее старении и лекарственной интоксикации часто встречается субэндотелиальное отложение кол-

лагена. Более того, в связи с повышением у лиц пожилого возраста свёртываемости крови, в печени могут возникать агрегаты и тромбы, что способствует развитию и прогрессированию заболеваний [7]. Обнаружено значительное сходство патоморфологической картины печеночной паренхимы при лекарственных повреждениях и хроническом (в том числе алкогольном) гепатите, холестазах и циррозе печени [25].

В связи с этим актуальным является поиск новых гепатопротекторов, позволяющих повысить эффективность лечения при различных заболеваниях печени и снизить риск их перехода в хронические формы у лиц разного возраста.

В конце XX в. появился новый подход к регуляции и восстановлению физиологических функций органов и тканей с помощью пептидных биорегуляторов [8–10, 13, 20, 23]. Одним из веществ этой группы является полипептидный комплекс, выделенный методом уксуснокислой экстракции из печени телят [19], получивший название Вентвил® (в ранних исследованиях он имел условное название Гепалин).

*Сравнительное изучение биологической активности Вентвила® и полипептидов, выделенных из различных органоидов гепатоцитов*

С помощью дифференциального ультрацентрифугирования из клеток печени были выделены ядра, митохондрии, лизосомы, микросомы и рибосомы. В дальнейшем из каждой фракции методом уксуснокислой экстракции были получены полипептидные комплексы и изучены их состав и физиологические свойства. Оказалось, что больше всего пептидных комплексов содержалось в микросомальной фракции (до 32,6% по отношению к общему выходу из целого гомогената). Из ядерной фракции выход этих соединений составил 26,3%, из митохондриальной — 13,7%, из лизосом — 12%, из постмикросомального супернатанта, куда входят преимущественно рибосомы, — 14,7%. Изучение биохимических свойств полипептидов, полученных из органелл гепатоцитов, позволило установить следующие факты. Все выделенные комплексы полипептидов удлиняют время образования фибринового сгустка. Таким же свойством обладают полипептиды, полученные непосредственно из гепатоцитов. Однако наиболее интенсивно на скорость свертывания крови влияет комплекс полипептидов из микросом. Вентвил® и полипептиды из микросом стимулируют фибринолитическую активность крови. Между тем,

полипептиды, выделенные из ядер гепатоцитов, ингибируют этот процесс. Следовательно, полипептиды с разнонаправленным действием могут содержаться в различных органеллах клетки. Полипептиды из микросом увеличивают экспрессию рецепторов на В-лимфоцитах, но уменьшают экспрессию рецепторов на Т-клетках. Лимфоциты, инкубированные с полипептидами, полученными из различных фракций гепатоцитов, способны выделять в окружающую среду соединения, обладающие тромбопластической, антикоагулянтной, фибринолитической и антипротеазной активностью. При инкубации различных полипептидов с изолированными ядрами гепатоцитов лишь фракция, выделенная из микросом, значительно увеличивала синтез РНК. Вентвил® незначительно стимулировал этот процесс. Из результатов этих экспериментов можно сделать вывод, что роль внутриклеточного регулятора активности ядер выполняют полипептиды, содержащиеся в микросомах [15, 16].

Оказалось, что полипептиды из митохондрий обладают антиоксидантными свойствами и участвуют в регуляции антиоксидантных внутриклеточных процессов. Возможно, что митохондрии, являясь полуавтономными структурами, могут регулировать свою функциональную активность с помощью полипептидов [11, 12, 15, 16].

Интерес представляют результаты изучения полипептидов, выделенных из мембран гепатоцитов. Под их влиянием изменяется экспрессия рецепторов на Т- и В-лимфоцитах, удлиняется время свертывания крови, ингибируется фибринолиз. Следовательно, полипептиды, выделенные из мембран гепатоцитов, обладают теми же свойствами, что и Вентвил®, полученный из целых клеток печени [11, 12, 15, 16].

*Зависимость состава и свойств полипептидного комплекса печени Вентвила® от физиологического состояния организма и патологии*

Состав и свойства полипептидного комплекса, выделенного из печени, меняются в зависимости от физиологического состояния организма животных, перенесенного стресса или наличия патологического процесса. Гель-хроматограмма полипептидов, выделенных из печени здоровых крыс, характеризуется наличием двух высоких пиков, выход которых наблюдали через 30–60 и 80–100 мин. У крыс с острым токсическим гепатитом, вызванным введением тетрахлорметана, на гель-хроматограмме площадь первого пика

уменьшалась более чем в 3 раза, тогда как второй пик практически полностью исчезал. В то же время, в гель-хроматограммах полипептидов печени крыс с токсическим гепатитом на 120-й минуте появлялся третий пик. После введения крысам с токсическим гепатитом на протяжении недели Вентвила<sup>®</sup>, у животных, наряду с улучшением общей клинической картины, отмечали полную нормализацию гель-хроматограммы полипептидного комплекса, выделенного из их печени [2].

После 4 ч плавания у мышей содержание полипептидов в печени уменьшается. Через 4 сут после перенесенного стресса концентрация полипептидов в печени возрастает, хотя не достигает нормы. Полипептиды, выделенные из печени здоровых животных, увеличивали экспрессию рецепторов на *T*- и *B*-лимфоцитах, тогда как полипептиды печени, полученные от крыс, перенесших плавательный стресс, подобными свойствами не обладали. После введения крысам Вентвила<sup>®</sup> способность полипептидов печени усиливать экспрессию рецепторов на *T*- и *B*-лимфоцитах полностью восстанавливалась. Представленные данные свидетельствуют о том, что при заболеваниях печени содержание в ней полипептидов уменьшается, при этом они теряют свои терапевтические свойства. Введение полипептидного комплекса печени больным животным восстанавливало его содержание в печени при патологии, что способствовало нивелированию клинических симптомов [2].

Интересные сведения получены при изучении содержания и активности полипептидного комплекса печени у крыс после их гибели. Животных умерщвляли передозировкой эфирного наркоза, после чего у них каждые 2 ч забирали кусочки печени, из которых выделяли полипептидный комплекс. Через 16 ч после гибели животных концентрация полипептидного комплекса печени возрастала на 22 %, а через 48 ч — уменьшалась на 78 %. Если животные незадолго до смерти получали этанол, то выход полипептидов из печени снижался еще сильнее. Одновременно отмечали уменьшение способности полипептидов печени оказывать воздействие на количество рецепторов на *T*- и *B*-лимфоцитах. Апоптоз сопровождается угнетением тканевого дыхания, снижением уровня внутриклеточного АТФ и АДФ, усилением гликолиза, увеличением концентрации лактата, сдвигом *pH* в кислую сторону. Это приводит к депрессии биохимических процессов, снижает синтез белка и активирует внутриклеточные протеазы, что повышает уровень полипептидов в клетке [1].

В случае смерти с предшествующим эмоциональным или физическим напряжением количество полипептидов в печени животных снижается, тогда как их активность практически не изменяется. Алкогольная интоксикация оказывает угнетающее действие на количество и активность полипептидов во внутренних органах животных.

Активность полипептидов печени изменяется в процессе онтогенеза. Комплексы полипептидов из печени взрослых животных тормозили классический путь активации системы комплемента, тогда как полипептиды, полученные из печени плода человека на 26-й неделе эмбриогенеза, не влияли на этот процесс. После рождения животных полипептидный комплекс печени сильнее тормозил гемолитическую активность комплемента, чем в половозрелом возрасте. По мере старения организма отмечали уменьшение активности специфических и неспецифических свойств полипептидов, выделенных из печени.

*Изучение гепато- и иммунопротекторных свойств пептидов печени Вентвила<sup>®</sup> и пептида KEDA в норме, при старении и различной экспериментальной патологии печени*

Установлено, что в крови, полученной от пациентов со вторичными иммунодефицитами, Вентвил<sup>®</sup> увеличивал общее количество и число активированных *T*- и *B*-лимфоцитов. При этом Вентвил<sup>®</sup> усиливал реакцию торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ). Повторное внесение фитогемагглютина (ФГА) в питательную среду, содержащую Вентвил<sup>®</sup>, сопровождалось торможением миграции лейкоцитов. К аналогичному результату приводила инкубация лейкоцитов с ФГА в течение суток и последующее внесение в неё Вентвила<sup>®</sup>. Эти данные свидетельствуют о том, что препарат, тормозя РТМЛ, способствует скоплению иммунных клеток в очаге поражения. Это уменьшает проявления воспалительного процесса. Вентвил<sup>®</sup> увеличивал фагоцитарную активность лейкоцитов и тормозил классический и, в меньшей степени, альтернативный путь активации системы комплемента [2–4].

Под влиянием полипептидного комплекса печени не изменялась АДФ-, тромбин-, адреналин-, коллаген- и ристомицин-индуцированная агрегация тромбоцитов, но замедлялось свертывание крови и снижалась выраженность фибринолиза. Под действием Вентвила<sup>®</sup> лимфоциты выделяли ингибиторы сериновых протеаз, что приводило

к замедлению свертывания крови и торможению фибринолиза [2–4].

Применение Вентвила® при токсическом гепатите у крыс, вызванном введением тетрахлорметана, улучшало общее состояние животных и нивелировало основные симптомы заболевания. На фоне приема Вентвила® крысы охотно принимали пищу, у них исчезали диспепсические явления, признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), нормализовались показатели тромбоэластограммы, агрегационная активность тромбоцитов, индуцированная АДФ и ристомидином [2–4].

Применение Вентвила® у крыс с острым токсическим гепатитом приводило к снижению в 2,5 раза содержания общего билирубина в крови и в 3,5 раза — его конъюгированной фракции. У таких животных возвращались к норме показатели активности ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы. Сходные данные были получены при введении Вентвила® кроликам с острым токсическим гепатитом [2–4].

При патоморфологическом исследовании срезов печени крыс с острым и хроническим токсическим гепатитом выявлено стимулирующее влияние Вентвила® на репаративные процессы. У животных, получавших препарат, были менее выражены деструктивно-дистрофические изменения в паренхиме и строме печени и симптомы воспаления. В единичных печеночных артериях, венах и центральных венах долек печени обнаружены остаточные признаки ДВС-синдрома в виде расслоения крови, агрегатов и сладжей форменных элементов, но, в отличие от контрольных животных (не получавших Вентвил®), у них отсутствовали признаки сосудистого шока. Наряду с этим, в печени крыс с хроническим гепатитом, получавших Вентвил®, отмечено уменьшение разрастания соединительной ткани. Введение Вентвила® при остром гепатите повышало число митозов, по сравнению с животными контрольной группы, в 4,5 раза, а при хроническом гепатите — в 2,5 раза. Морфологическая картина селезенки при введении животным препарата характеризовалась минимальными проявлениями отека с сохранением нормальной структуры основной массы коллагеновых, аргирофильных и эластических волокон, что приводило к сохранению значительной площади неизменной лимфоидной ткани [2–4].

Введение Вентвила® крысам в течение 5 дней из расчета 0,1 мг/кг с одновременным введением тетрахлорметана (3 раза в нед на протяжении

4 мес) предупреждало развитие выраженного цирроза печени и значительно улучшало состояние животных. У таких крыс нарушения функции печени были гораздо менее выражены, чем в контрольной группе (при введении физраствора). Под действием Вентвила® у животных улучшалась синтетическая функция печени: содержание общего белка,  $\beta$ -липопротеидов, холестерина и активность АЛТ оказались значительно ниже, чем у контрольных крыс. По данным морфометрии, содержание соединительной ткани в печени через 2 мес после окончания введения препарата было в 2 раза меньше, чем у животных контрольной группы [11, 12].

При применении Вентвила® на фоне развившегося цирроза состояние животных значительно улучшалось, нормализовались многие биохимические показатели, характеризующие функцию печени. В то же время, у таких крыс содержание соединительной ткани в печени возрастало, хотя и меньше, чем у животных, получавших стандартную терапию. При применении Вентвила® у крыс интенсивно протекали процессы регенерации, наблюдалось восстановление структуры печеночных балок, дольки печени без центральных вен встречались в единичных случаях. Ядра гепатоцитов в группе крыс, получавших полипептидный комплекс печени, были крупными, с отчетливо контурированными ядрышками. Часто встречались двуядерные гепатоциты и клетки с признаками митоза. Некроза гепатоцитов, выявленного в контрольной группе, не было отмечено. В дольках печени крыс, которым вводили Вентвил®, инфильтратов не наблюдалось или встречались единичные перипортально расположенные и четко ограниченные инфильтраты, размером не более одной пятой части дольки. В печени животных, получавших исследуемый препарат, стромальные элементы занимали значительную часть органа, однако не выявлялись стромальные волокна внутри синусоидов и перипортальных пространств. Таким образом, применение Вентвила® при экспериментальном циррозе печени приводило к сохранению гистологической структуры ткани печени, нормализации функции гепатоцитов и уменьшало интенсивность воспалительного процесса [11, 12].

Введение Вентвила® в дозировках 0,1 мг (10-кратная терапевтическая доза для человека) или 0,01 мг (терапевтическая доза для человека) подкожно через 2 и 24 ч после частичной гепатэктомии приводило к усилению митотической активности гепатоцитов. Через 32 ч после опера-

дии число митозов увеличилось в 1,7 раза по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе [14].

При изучении аминокислотного состава Вентвила® был сконструирован и синтезирован тетрапептид *KEDA* (*Lys-Glu-Asp-Ala*, Ливаген) [18, 19, 20, 25]. В опытах *in vitro* пептид *KEDA* при инкубации с взвесью лейкоцитов увеличивал число лимфоцитов, несущих маркеры  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ , и уменьшал количество  $CD22^+$  клеток. Пептид *KEDA* усиливал фагоцитарную активность нейтрофилов у здоровых людей и больных вирусным гепатитом А. Пептид *KEDA* у здоровых людей в опытах *in vitro* независимо от дозы тормозил активацию комплемента по классическому пути. У больных вирусным гепатитом А в этом же исследовании пептид *KEDA* в дозе 40 мкг/мл активировал, а в дозе 60–160 мкг/мл — ингибировал стимуляцию комплемента по классическому пути, не оказывая при этом действия на альтернативный путь активации системы комплемента. Пептид *KEDA* стимулировал общую антиоксидантную активность сыворотки крови, замедлял свёртываемость крови и тормозил фибринолиз. Эти эффекты в большей степени проявлялись в плазме крови больных вирусным гепатитом А [20]. Пептид *KEDA* вызывал активацию рибосомальных генов и деконденсацию гетерохроматина 1-, 9- и 16-й хромосом в клетках людей старческого возраста [24]. При культивировании фрагментов печени старых крыс обнаружено, что Вентвил® и пептид *KEDA* увеличивали индекс площади эксплантатов на 15–16 %.

Пептид *KEDA* практически не гидролизует пептидгидролазами тонкой кишки. В условиях *in vitro* тетрапептид снижал активность глицил-1-лейциндипептидазы в тонкой кишке на 50 %. После перорального применения тетрапептида в течение 2 нед активность пищеварительных ферментов у молодых крыс уменьшается, а у старых — возрастает. Следует отметить, что активность ферментов у старых крыс после применения пептида *KEDA* в большинстве случаев приближалась к этому показателю в контрольной группе [17]. Пептид *KEDA* у животных с острым токсическим гепатитом оказывал протекторное и терапевтическое действие. При этом нормализовалось содержание общего билирубина и холестерина, АЛТ и АСТ, проявлялось стимулирующее влияние на репарацию тканей, уменьшались деструктивно-дистрофические процессы в строме печени и нормализовалось число клеток, содержащих гликоген

[19, 22]. Полученные данные указывают на сходство гепато-, геро- и иммунопротекторного действия Вентвила® и пептида *KEDA*.

Таким образом, полипептидный комплекс, экстрагированный из печени телят (Вентвил®), и синтетический пептид *KEDA* в экспериментах *in vitro* и *in vivo* обладают выраженными геропротекторным, иммунопротекторным, гепатопротекторным свойствами, способствуют восстановлению функции печени на молекулярном и клеточном уровне. Продолжение исследований гепатопротекторных свойств этих пептидов является актуальной задачей для создания эффективных и безопасных средств лечения и профилактики патологии печени у лиц старших возрастных групп.

Конфликт интересов отсутствует.

## Литература

1. Авходиев Г.И. О возможности и значении исследования цитомединов печени при определении давности наступления смерти // В сб.: Материалы III Всероссийского съезда судебных медиков. Саратов, 1992. Вып. 2. С. 294–298.
2. Витковский Ю.А. Влияние полипептидов печени на иммунитет, гемостаз и неспецифическую резистентность организма // В кн.: Регуляторные пептиды в норме и патологии. Чита, 1991.
3. Витковский Ю.А. Влияние цитомединов печени на течение острого и хронического гепатита в эксперименте. Цитомедины. Чита, 1988.
4. Витковский Ю.А. Участие пептидов печени в физиологических и патологических процессах. Роль пептидных биорегуляторов (цитомединов) в регуляции гомеостаза. Л., 1987.
5. Забозлаев Ф.Г., Сорокина А.В. Морфогистометрические показатели стромально-паренхиматозных взаимоотношений при старении организма // Клиническая практика. 2011. № 2. С. 26–31.
6. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве // Клиническая перспектива гастроэнтерол., гепатол. 2014. № 5. С. 3–8.
7. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Люлькина Е.В. Возрастные особенности системы гемостаза у людей // Успехи геронтол. 2005. Вып. 16. С. 38–48.
8. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины и их роль в регуляции физиологических функций // Успехи соврем. биол. 1995. Т. 115. Вып. 3. С. 353–367.
9. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. СПб.: Наука, 1998.
10. Майдан В.А., Кузьмин С.Г., Рыжак Г.А. Применение цитаминнов в военно-медицинской практике. СПб., 2000.
11. Малевич Л.П., Степанов М.А. Препарат печени как регулятор функции печени в норме и патологии. Пептидные биорегуляторы — цитомедины. СПб., 1992.
12. Малевич Л.П., Степанов М.А. Роль гепалина в функциональной активности печени // В кн.: Регуляторные пептиды в норме и патологии. Чита, 1991.
13. 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.
14. Рыжак А.П., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Влияние природного геропротектора на компенсаторную регенерацию

печени при частичной гепатозэктомии // Вестник Белгородского государственного университета. 2012. № 1. С. 18–22.

15. Степанов М.А. Природа и механизм действия цитомединов // В сб.: Физиологическое и клиническое значение регуляторных пептидов: Тез. докл. Пушчино, 1990. С. 173–174.

16. Степанов М.А. Роль цитомединов в межклеточной регуляции. Механизмы патологических реакций. Новокузнецк, 1991.

17. Тимофеева Н.М., Малинин В.В., Егорова В.В. и др. Влияние пептида ливагена на активность пищеварительных ферментов желудочно-кишечного тракта и непищеварительных органов крыс разного возраста // Успехи геронтологии. 2005. № 16. С. 92–96.

18. Хавинсон В.Х. Тетрапептид, стимулирующий функциональную активность гепатоцитов, фармакологическое средство на его основе и способ его применения: патент РФ № 2166957 2001.

19. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Гепатопротекторное средство и способ его получения: патент РФ № 2301071. 20.07.2007. Бюл. № 17.

20. Хасанова Н.В., Малежик Л.П. Влияние полипептидов печени на неспецифическую резистентность организма // В кн.: Проблемы биорегулирующей терапии в эксперименте и клинике. Чита, 2002.

21. Huang C., Lv X.W., Xu T. et al. Alcohol use in Hefei in relation to alcoholic liver disease: A multivariate logistic regression analysis // Alcohol. 2017. Vol. 71. P. 1–4.

22. Khavinson V.Kh. Tetrapeptide stimulating functional activity of hepatocytes and its therapeutic use. European patent. 18.08.2004 EP 1325026.

23. Khavinson V.Kh., Izmaylov D.M., Obukhova L.K. et al. Effect of epitalon on the lifespan increase in *Drosophila melanogaster* // Mech. Ageing Dev. 2000. Vol. 120. P. 141–149.

24. Khavinson V.Kh., Lezhava T.A., Monaselidze J.G. et al. Effects of Livagen Peptide on Chromatin Activation in Lymphocytes from Old People // Bull. Exp. Biol. Med. 2002. Vol. 134, № 4. P. 389–392.

25. Molpeceres V., Mauriz L.J., García-Mediavilla M.V. et al. Melatonin is able to reduce the apoptotic liver changes induced by aging via inhibition of the intrinsic pathway of apoptosis // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2007. Vol. 62. P. 687–695.

26. Ortega-Alonso A., Andrade R.J. Chronic liver injury induced by drugs and toxins // J. Dig. Dis. 2018. Vol. 19. № 9. P. 514–521.

27. Pardee M. Diagnosis and Management of Hepatitis B and C // Nurs. Clin. North Amer. 2019. Vol. 54. № 2. P. 277–284.

Поступила в редакцию 29.05.2019

После доработки 21.11.2019

Принята к публикации 25.11.2019

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 1. P. 159–164

B. I. Kuznik<sup>1</sup>, N. B. Khasanova<sup>1,2</sup>, G. A. Ryzhak<sup>3</sup>, I. E. Mezsheriakova<sup>3</sup>, V. Kh.Khavinson<sup>3,4,5</sup>

#### THE INFLUENCE OF POLYPEPTIDE LIVER COMPLEX AND TETRAPEPTIDE KEDA ON ORGANISM PHYSIOLOGICAL FUNCTION IN NORM AND AGE-RELATED PATHOLOGY

<sup>1</sup> Chita State Medical Academy, 39a Gorkogo str., Chita 672000, e-mail: bi\_kuznik@mail.ru;

<sup>2</sup> Zabaykalsky State University, 30 Alexandro-Zavodskaya str., Chita 672039; <sup>3</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; <sup>4</sup> I. P. Pavlov Institute of Physiology, RAS, 6 Makarova nab., St. Petersburg 199034; <sup>5</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaia str., St. Petersburg 191015

The applying of many drugs in elderly and old people often is the reason of liver dysfunction. Thereat, the risk of liver fibroid induration, acute and chronic hepatitis increases during aging. It is the reason to find new, effective and harmless hepatoprotectors. In the review is shown the data of hepatoprotective, immunoprotective and antiageing properties of liver polypeptide complex (Ventvil) and KEDA tetrapeptide (*Lys-Glu-Asp-Ala*, Livagen). In liver pathology experimental models (liver fibroid induration, acute and chronic hepatitis) in animals and in vitro was shown high efficiency of Ventvil and KEDA peptide. Ventvil and KEDA peptide had concordant effects — normalized immune and antioxidant status, restored liver function during hepatitis. It was demonstrated, that maximal hepato- and immunoprotective effect of peptides verified in aging.

**Key words:** liver peptides, hepatitis, liver fibroid induration, aging