

УДК 577.34+612.6

СИНТЕТИЧЕСКИЙ ДИПЕПТИД ВИЛОН (*L*-Lys-*L*-Glu) УВЕЛИЧИВАЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И УГНЕТАЕТ РАЗВИТИЕ СПОНТАННЫХ ОПУХОЛЕЙ У МЫШЕЙ

© 2000 г. В. Х. Хавинсон, В. Н. Анисимов

Представлено академиком А.Д. Ноздрачевым 27.05.99 г.

Поступило 10.06.99 г.

В течение 25 лет на разных моделях спонтанных, индуцированных и перевиваемых опухолей нами исследовались антиканцерогенные и противоопухолевые эффекты пептидных препаратов тимуса (тималина, тимогена) и эпифиза (эпиталамина). Была установлена высокая биологическая активность указанных препаратов и их способность угнетать развитие спонтанных, индуцированных и перевиваемых опухолей [1–6]. Кроме того, была выявлена способность тималина и эпиталамина увеличивать продолжительность жизни мышей, крыс и плодовых мушек [1–6]. Показано, что некоторые другие пептидные препараты тимуса обладают иммуномодулирующим и слабым геропротекторным эффектом [7, 8]. Синтез биологически активных пептидов тимуса и эпифиза открывает широкие возможности для их внедрения в клиническую практику. Дипептид вилон (*L*-Lys-*L*-Glu) был сконструирован на основании аминокислотного анализа препарата тимуса – тималина и последовательностей аминокислот пептидов тимуса, а также цитокинов [9–11]. В настоящем исследовании представлены результаты изучения влияния вилона на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок мышей линии СВА.

В опытах было использовано 100 самок мышей линии СВА, полученных из питомника “Рапполово” РАМН в возрасте 4 мес. Мыши содержались по 10 животных в полипропиленовых клетках размером 30 × 21 × 9 см при режиме освещения 12 : 12 ч и температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Они получали стандартный лабораторный корм и питьевую воду без ограничений. В возрасте 6 мес. всех мышей рандомизированно разделили на две группы по 50 животных. Мышам контрольной

группы ежемесячно курсами по 5 последовательных дней подкожно вводили по 0.1 мл 0.9%-ного раствора хлористого натрия, а мышам подопытной группы – по 0.1 мг дипептида вилона, растворенного в 0.1 мл физиологического раствора (ФР). За животными наблюдали до их естественной гибели. Регистрировали день гибели животных и определяли среднюю и максимальную продолжительность жизни мышей. Всех павших или убитых в состоянии крайней слабости животных вскрывали. На аутопсии осматривали кожу и все внутренние органы. При этом выявленные новообразования классифицировали согласно рекомендациям Международного агентства по изучению рака (МАИР) как “фатальные” (т.е. послужившие непосредственной причиной гибели животных) или как “случайные” (в случаях, когда животное погибло от других причин) [12]. Все опухоли, а также ткани и органы, подозрительные на наличие опухолевого роста, вырезали и фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. После рутинной гистологической обработки ткани заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и изучали микроскопически. Использовали гистологическую классификацию опухолей, предложенную МАИР [13]. Результаты опытов анализировали методами вариационной статистики. Достоверность различий оценивали по критериям *t* Стьюдента, точному методу Фишера χ^2 , непараметрическому критерию Вилкоксона–Манна–Уитни.

Динамика выживаемости мышей, которым вводили физиологический раствор или вилон, представлена в табл. 1.

Динамика выживаемости не различалась в обеих группах до возраста 21 мес., после чего наблюдалось отчетливое уменьшение смертности под влиянием вилона. Число мышей, доживших до возраста 23 мес., под влиянием вилона увеличилось в 1.8 раза по сравнению с контролем, а до 2-летнего возраста дожило лишь 3 контрольные мыши, тогда как в подопытной группе – 12. Сред-

Таблица 1. Динамика выживаемости мышей СВА, подвергавшихся воздействию ФР или вилона (число животных)

Группа животных	Возраст, мес.										
	12	14	16	18	20	21	22	23	24	26	27
ФР	50	50	49	47	43	42	40	33	7	0	0
Вилон	50	48	47	44	44	42	42	41*	18**	1	0

Примечание. Различие с контролем: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Таблица 2. Показатели продолжительности жизни (дни) мышей СВА, получавших ФР и вилон

Группа животных	Число мышей в начале опыта	Средняя продолжительность жизни	Средняя продолжительность жизни 10% популяции долгожителей	Максимальная продолжительность жизни
ФР	50	685 ± 9.2	737 ± 1.1	740
Вилон	50	694 ± 12.5	761 ± 7.7*	792

* Различие с контролем достоверно, $p < 0.05$.

Таблица 3. Сведения о частоте, локализации и типе опухолей у самок мышей СВА, получавших ФР и вилон

Показатель	ФР	Вилон
Число мышей в группе	50	50
Число мышей с опухолями	15 (30%)	10 (20%)
Число мышей со злокачественными опухолями	3	5
Общее число опухолей	20	11
Число злокачественных опухолей	5	5
Средняя продолжительность жизни мышей с опухолями, дни	625 ± 19.1	666 ± 14.8
Локализация, тип и число опухолей		
Молочная железа:		
аденома	1	0
аденокарцинома	5 (3)*	1
Легкие:		
аденома	11 (10**)	4***
аденокарцинома	0	2
Печень: гистиоцитарная саркома	0	1
Лейкоз	0	1
Сосудистая стенка: гемангиома	3	1
Кожа: папиллома	0	1

Примечание. В скобках – число животных с опухолями.

* У двух животных развилось по 2 опухоли этой локализации.

** У одной мыши развилось 2 аденомы легкого.

*** Различие с контролем достоверно, $p < 0.001$.

няя продолжительность жизни мышей в обеих группах достоверно не различалась (табл. 2), тогда как максимальная продолжительность жизни под воздействием вилона увеличилась почти на 2 мес.

Сведения о частоте, локализации и типе опухолей в контрольных и подопытных группах представлены в табл. 3.

Как можно судить по данным, приведенным в табл. 3, применение вилона оказало угнетающее действие на спонтанный канцерогенез у самок мышей СВА, что выразилось в снижении частоты развития всех опухолей (в 1.5 раза) и множественности новообразований (в 1.9 раза). Под влиянием вилона у мышей в 2.5 раза реже развивались аденомы легких и наблюдалась тенденция к сни-

жению частоты развития аденокарцином молочной железы. Таким образом, вилон увеличивал продолжительность жизни животных и угнетал развитие у них спонтанных новообразований. Результаты данного исследования соответствуют ранее полученным наблюдениям о безопасности длительного применения пептидных препаратов, выделенных из тимуса, и наличии у них геропротекторного и антиканцерогенного эффектов [1–6, 9, 14, 15]. Эти данные позволяют рекомендовать вилон для использования в клинической практике в качестве геропротектора и средства, предупреждающего развитие возрастной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов В.Н., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // ДАН. 1982. V. 263. P. 742–745.
2. Анисимов В.Н., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // ДАН. 1987. V. 293. P. 1000–1004.
3. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. // Mech. Ageing Develop. 1982. V. 19. P. 245–258.
4. Anisimov V.N., Loktionov A.S., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. // Ibid. 1989. V. 49. P. 245–257.
5. Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Khavinson V.Kh. // Ibid. 1998. V. 103. P. 123–132.
6. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. СПб.: Наука, 1998. 310 с.
7. Zatz M.M., Goldstein A.L. // Gerontology. 1985. V. 31. P. 263–277.
8. Ghanta V.K., Hiramoto N.S., Soong S.-J., Hiramoto R.N. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1991. V. 621. P. 239–255.
9. Morozov V.G., Khavinson V.Kh. // Int. J. Immunopharmacol. 1997. V. 19. P. 501–505.
10. Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Thymus-gland preparation and method for producing same. United States Patent № 5, 070, 076. 1991.
11. Хавинсон В.Х., Серый С.В., Малинин В.В. Средство, обладающее иммуномодулирующей активностью. Патент РФ № 2080120. М., 1997.
12. Gart J.J., Krewski D., Lee P.N. et al. Statistical Methods in Cancer Research. V. 3. The Design and Analysis of Long-Term Animal Experiments. IARC Sci. Publ. № 79. Lyon: IARC, 1986. 213 p.
13. Pathology of Tumours in Laboratory Animals. V. I. Tumours of the Mouse / V.S. Turusov, U. Mohr. Eds. IARC Sci. Publ. № 111. Lyon: IARC, 1994. 776 p.
14. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. // The Gerontologist. V. 38. Spec. Issue I. P. 7–8.
15. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы. 25-летний опыт экспериментального и клинического изучения. СПб.: Наука, 1996. 74 с.