

## ВОПРОСЫ ГЕРОНТОЛОГИИ СОВРЕМЕННОСТИ ГЕРОНТОЛОГИЯНЫҢ ЗАМАНУИ МӘСЕЛЕЛЕРІ CURRENT ISSUES IN GERONTOLOGY

УДК 577.2: 613.98

**ХАВИНСОН В.Х.<sup>1,2</sup>, ЛИНЬКОВА Н.С.<sup>1,3</sup>, ДУДКОВ А.В.<sup>1</sup>**

*Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия<sup>1</sup>*

*Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>*

*Санкт-Петербургский государственный политехнический университет,<sup>3</sup>  
Санкт-Петербург, Россия*

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СТАРЕНИЯ

*Изучение механизма действия коротких пептидов показало, что они регулируют экспрессию генов и синтез белков. Эти пептиды стимулируют пролиферацию, дифференцировку и подавляют апоптоз клеток, что приводит к восстановлению функций различных органов. Введение пептидов способствует снижению частоты развития рака и увеличению средней и максимальной продолжительности жизни животных. В большинстве экспериментов выявлена способность пептидов увеличивать физиологический ресурс клеток, тканей и организма до 20-42%. Применение пептидных препаратов у пациентов способствовало увеличению ресурса жизнедеятельности и привело к снижению смертности людей пожилого и старческого возраста.*

*Ключевые слова: пептиды, экспрессия генов, синтез белков, длительность жизни.*

Актуальной задачей геронтологии последнего десятилетия было фундаментальное изучение роли коротких пептидов в физиологической регуляции функций организма при старении. Это крайне важно для понимания механизма действия пептидов, доказательства их безопасности и эффективности при создании новых лекарственных препаратов.

Теоретические и экспериментальные исследования пептидов позволили выяснить молекулярный механизм их биологической активности и принцип действия. Для этого исследовано влияние пептидов на экспрессию генов, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, функции органов, канцерогенез, длительность жизни животных. В клинических исследованиях изучено влияние пептидов на ресурс жизнедеятельности человека и выживаемость людей пожилого и старческого возраста [17, 25, 28, 30, 32, 33, 34, 42, 47, 61, 64, 65, 69, 70].

**Регуляция экспрессии генов.** Установлено, что FITC-меченые ди-, три- и тетрапептиды проникают в цитоплазму, ядро и ядрышко клеток HeLa [23]. Известно, что ядро эукариотических клеток имеет систему нуклеопор, образованных белковыми комплексами - нуклеопоринами. Внутренний диаметр нуклеопор составляет около 50 нм. Следовательно, они проницаемы для свободно диффундирующих низкомолекулярных веществ с молекулярной массой до 3500 Да. Таким образом, короткие пептиды (табл. 1) по своим физико-химическим характеристикам (заряд, размер, гидрофобность) могут проникать через цитоплазматическую и ядерную мембрану клетки и взаимодействовать с ДНК [55].

По данным физических методов (УФ спектроскопия, круговой дихроизм, вискозиметрия, атомно-силовая микроскопия) и молекулярного моделирования сигнальные пептиды способны связываться с ДНК в растворе *in vitro* [36, 43, 53, 56-58]. Этот процесс протекает несколько часов и практически без участия электростатических сил. В результате комплексообразования, которое реализуется в бороздке ДНК с

участием азотистых оснований и пептида, наблюдается дестабилизация вторичной структуры макромолекулы. С использованием спектрофотометрии в ультрафиолетовой области спектра обнаружен концентрационно зависимый гиперхромный эффект (увеличение оптической плотности раствора при длине волны 260 нм) в смеси пептида AEDG и двуспиральной ДНК. Гиперхромный эффект свидетельствует о частичном разрушении водородных связей между нуклеотидными парами двойной спирали и о локальном разделении цепей двойной спирали (аллостерическое конформационное изменение).

Таблица 1 - Основные пептиды, синтезированные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии [55]

Наименование (структура)	Биологическая активность	Молекулярная масса, Да
Тимоген (EW)	Иммуномодулятор	333
Вилон (KE)	Стимулятор регенерации тканей	275
Нормофтал (KE)	Регуляция функций сетчатки глаза	275
Карталакс (AED)	Регуляция функций суставов	333
Пинеалон (EDR)	Регуляция функций мозга	418
Хонлутен (EDG)	Регуляция функций дыхательной системы	319
Везуген (KED)	Регуляция функций сосудов	391
Кристаген (EDP)	Иммуномодулятор	358
Оваген (EDL)	Регуляция функций печени	375
Эпиталон (AEDG)	Регуляция нейроэндокринной системы	390
Простамакс (KEDP)	Регуляция функций простаты	488
Ливаген (KEDA)	Регуляция функций печени	462
Кортаген (AEDP)	Регуляция функций мозга	430
Панкраген (KEDW)	Регуляция функций поджелудочной железы	576
Кардиоген (AEDR)	Регуляция функций миокарда	490
Тестаген (KEDG)	Регуляция функций семенников	448
Бронхоген (AEDL)	Регуляция функций бронхов	446

В эксперименте установлено, что разделение цепей (плавление) свободной синтетической ДНК происходит при температуре  $+69,5^{\circ}\text{C}$ . В системе ДНК с пептидом AEDG плавление спирали произошло при  $+28^{\circ}\text{C}$  и характеризовалось снижением показателей энтропии и энтальпии процесса примерно в 2 раза. Этот важный факт указывает на практическую возможность термодинамически облегченного пути разделения цепей ДНК при температурном режиме, характерном для биохимических реакций большинства живых организмов. Это свидетельствует также о том, что разделение цепей ДНК при физиологической температуре не является денатурацией и характерно для инициации процесса синтеза белка.

Полученные теоретические и экспериментальные результаты позволили предложить модели взаимодействия пептидов с участками ДНК. Они указывают на образование стабильного ДНК-пептидного комплекса [59]. Анализ основных физико-химических параметров комплекса (число водородных связей, гидрофобные и электростатические взаимодействия, энергия минимизации комплекса ДНК-пептид) был выполнен с помощью молекулярного моделирования и позволил определить количественные характеристики ДНК-пептидного комплекса [Molecular Operating Environment; Chemical Computing Group Inc (2012) 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2012.]. На основе данных расчетов создана трехмерная модель взаимодействия пептида AEDG с участком ДНК АТТТС.

Выявлено специфическое связывание пептидов с олигонуклеотидами, что может иметь особое значение для эпигенетического механизма регуляции экспрессии генов [31, 45]. Взаимодействие коротких пептидов именно с одноцепочечными участками ДНК может направленно контролировать экспрессию генов. Кроме того, связывание коротких пептидов (AEDG) с ДНК сопровождается локальным расплетением цепей ДНК, что может приводить к появлению одностежечевых мишеней для связывания пептидов с ДНК.

Установлено, что короткие пептиды модулируют действие эндонуклеаз. Вероятно, модуляция пептидами действия эндонуклеаз происходит благодаря сайт-специфическому связыванию пептид-ДНК, которое защищает ДНК от ферментативного гидролиза. Модуляция действия эндонуклеаз пептидами в свою очередь модулируется гистонами. Гистоны хроматина в ядре могут влиять на связывание коротких пептидов с ДНК. Наряду с этим некоторые пептиды, по-видимому, могут контролировать гидролиз ДНК эндонуклеазами и на уровне взаимодействия пептида с ферментом [24, 31, 45].

Установлено, что короткие пептиды активируют гетерохроматин в клеточных ядрах людей старческого возраста и способствуют «высвобождению» генов, репрессированных в результате гетерохроматинизации эухроматиновых районов хромосом, которая происходит при старении [27, 31, 66].

Структурная конденсация хроматина находится в тесной корреляции с функциональной гетерогенностью. Установлено, что при старении усиливается гетерохроматинизация, которая коррелирует с инактивацией ранее активных генов. Плотные конденсированные гетерохроматиновые районы хромосом генетически инактивированы, поздно реплицируются. Деконденсированные (эухроматиновые) районы хромосом активно функционируют. Известно, что необходимым условием для транскрипционной активности генов является активный хроматин. В клеточном ядре существует две разновидности хроматина: светлый эухроматин и плотный гетерохроматин, расположенный рядом с ядерной мембраной. Транскрипция генов происходит в светлой фазе – в эухроматине. При старении объем гетерохроматина в ядре увеличивается. Регуляторные пептиды увеличивают содержание эухроматина в ядре. Это означает, что большее число генов оказывается доступным для факторов транскрипции, а транскрипция происходит более интенсивно и синтез белка увеличивается. Чем выше содержание эухроматина в ядре, тем интенсивнее синтез

белка в клетке. Результаты этого эксперимента позволили сделать вывод о том, что гетерохроматинизация является обратимым процессом.

Пептиды KE и AEDG при введении в организм трансгенных мышей подавляют в 2 – 3,6 раза экспрессию гена HER-2/neu (рак молочной железы человека) по сравнению с контролем. Это подавление экспрессии гена сопровождается достоверным уменьшением диаметра опухоли [16].

Обнаружено, что добавление пептида AEDG в культуру легочных фибробластов человека индуцирует экспрессию гена теломеразы, активность теломеразы и способствует удлинению теломер в 2,4 раза [7]. Активация экспрессии гена сопровождается увеличением числа делений клеток на 42,5%, что демонстрирует преодоление предела клеточного деления Хейфлика [43].

С использованием ДНК-микрочиповой технологии исследовано влияние пептидов KE, EW, AEDG, AEDP на экспрессию 15247 генов сердца и головного мозга мышей. Установлено, что каждый пептид специфически регулирует экспрессию определенной группы генов. Результаты эксперимента указывают на существующий механизм пептидной регуляции генетической активности. В эксперименте установлено, что дипептид KE, обладающий иммуномодулирующей активностью, регулирует экспрессию гена интерлейкина-2 в лимфоцитах крови [2, 3, 9].

В культурах клеток бронхиального эпителия человека тетрапептид ADEL активирует экспрессию генов дифференцировки бронхиального эпителия Nkx2.1, SCGB1A1, SCGB3A2, FoxA1, FoxA2. Также пептид повышает экспрессию генов MUC4, MUC5AC, Sftpa1, снижение активности которых коррелирует с развитием хронического бронхита. Тетрапептид KEDW в культурах клеток поджелудочной железы человека увеличивал экспрессию генов дифференцировки PDX1, NGN3, PAX6, FOXA2, NKX2.2, NKX6.1, PAX4 и снижал экспрессию генов MNX1 и HOXA3.

Установлено, что трипептид EDG регулирует экспрессию мРНК различных генов в модели индуцированной язвы желудка у крыс. Пептид EDG понижал синтез мРНК генов, кодирующих белки клеточного метаболизма SOD, TNF $\alpha$  и Cox-2 [37].

Таким образом, специфические (комплементарные) пептид-ДНК взаимодействия могут эпигенетически контролировать генетические функции клетки, и, вероятно, этот механизм играл важную роль уже на самых ранних этапах зарождения жизни и дальнейшей эволюции.

**Регуляция синтеза белков – маркеров пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток.** Добавление пептидов приводило к тканеспецифической стимуляции синтеза белка в клетках тех органов, из которых эти пептиды были выделены. Эффект усиления синтеза белка при введении пептидов выявлен у молодых и старых животных [34]. Установлено, что короткие пептиды тканеспецифически стимулируют экспрессию факторов дифференцировки CXCL12, Hoxa3, WEGC1: пептид KEDW – в клетках поджелудочной железы, пептид ADEL – в бронхиальном эпителии и пептид KED – в фибробластах. При этом индуцирующий эффект пептидов на экспрессию факторов дифференцировки наиболее выражен в «старых» культурах клеток, что может служить одним из механизмов их геропротекторного действия [39]. Кроме того, пептид KEDW увеличивал экспрессию металлопротеиназ (MMP2, MMP9), серотонина, гликопротеина CD79a, антиапоптотического белка Mcl1, факторов пролиферации PCNA, Ki67, а также снижал экспрессию проапоптотического белка p53 в «старых» культурах клеток поджелудочной железы [35, 52]. Пептид ADEL регулирует синтез белков Ki67, Mcl-1, p53, CD79, NOS-3 в культурах клеток бронхиального эпителия человека в различных пассажах. Это способствует активации процессов клеточного обновления и повышению функциональной активности клеток бронхиального эпителия.

Трипептид KED в культуре клеток кортикальных тимоцитов человека усиливал дифференцировку тимоцитов в направлении регуляторных T-клеток, повышал их пролиферативную активность и снижал уровень апоптоза. Кроме того, пептид KED

стимулировал пролиферативную (Ki67) и антиапоптотическую (Mcl-1) активность зрелых регуляторных Т-клеток. Также было изучено влияние пептида KED на стволовые CD34<sup>+</sup> клетки костного мозга. Показано, что пептид KED стимулирует экспрессию маркера миелоидных клеток CD14 и В-лимфоцитов CD19 в костном мозге [48, 67].

Добавление пептида AEDG в культуры пинеалоцитов приводило к стимуляции синтеза фермента арилалкиламин - N-ацетилтрансферазы (AANAT) и транскрипционного фактора pCREB, участвующих в синтезе мелатонина из серотонина. Кроме того, под действием AEDG повышалось содержание мелатонина в культуральной среде [38].

Добавление пептидов AEDG и KE в эмбриональные культуры клеток сетчатки способствовало индукции дифференцировки различных типов нейронов сетчатки (активация экспрессии белков Brn3, Pax6, Prox1, Vsx1) и пигментного эпителия (активация синтеза белка транстерритина) [49]. Добавление пептидов сетчатки к полипотентным клеткам эктодермы ранней гаструлы лягушки *Xenopus laevis* привело к возникновению клеток сетчатки и пигментного эпителия. Добавление других коротких пептидов к полипотентным клеткам эктодермы в этой же экспериментальной модели приводило к возникновению различных тканей [41, 44].

Установлено, что пептид AEDR усиливал экспрессию белков цито- и кариоскелета в культуре клеток эмбриональных фибробластов. Этот пептид увеличивает экспрессию белков цитоскелета (актина, тубулина и виментина) в 2-5 раз, а ядерных белков (ламин А, ламин С) - в 2-3 раза. Таким образом, в основе молекулярного механизма действия этого тетрапептида лежит его способность активировать синтез белков цито- и кариоскелета, что усиливает пролиферацию и снижает апоптоз клеток [40].

Эти эксперименты показали, что пептиды способны индуцировать дифференцировку, пролиферацию и подавлять апоптоз клеток в зависимости от структуры добавляемого вещества. Анализ результатов этих исследований дает основание сделать вывод о возможности целенаправленной индукции дифференцировки клеток и использования биологического клеточного резерва различных органов и тканей организма. А это является материальным субстратом для повышения функций, ресурса организма и увеличения средней продолжительности жизни до видового предела.

**Влияние на продолжительность жизни.** Пептидный препарат тимуса (лекарственный препарат тималин) и эпифиза (лекарственный препарат эпиталамин) способствовали достоверному увеличению средней продолжительности жизни животных на 25-40% по сравнению с контролем. В ряде экспериментов отмечено также некоторое увеличение максимальной продолжительности жизни. Наиболее значимый эффект увеличения максимальной продолжительности жизни был отмечен у мышей линии СВА при введении им пептида AEDG и составил 42,3%. Особенно следует отметить отчетливую корреляцию увеличения средней продолжительности жизни и основного показателя клеточного иммунитета – реакции бласттрансформации Т-лимфоцитов с фитогемагглютинином.

**Влияние на канцерогенез.** Пептиды, выделенные из эпифиза и тимуса, обладали достоверной противоопухолевой активностью. Это сопровождалось снижением у животных в 1,4-7 раз частоты возникновения спонтанных и индуцированных облучением или канцерогенами злокачественных опухолей [5, 10-15, 17, 22]. Следует подчеркнуть, что этот беспрецедентный уровень уменьшения количества опухолей был отмечен в подавляющем большинстве экспериментов. Результаты этих исследований, учитывая общий механизм канцерогенеза у всех млекопитающих, имеют огромное практическое значение для профилактики опухолей у людей.

**Применение у людей.** Применение пептидных препаратов тимуса (лекарственных препаратов тималин, пептидов EW и KE) оказалось эффективным при многих заболеваниях и состояниях, связанных со снижением клеточного иммунитета и фагоцитоза: при лучевой терапии и химиотерапии у онкологических больных, при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, использовании массивных доз антибиотиков, при угнетении процессов регенерации в посттравматическом и послеоперационном периоде в случаях различных осложнений, при облитерирующих заболеваниях артерий конечностей, при хронических заболеваниях печени, предстательной железы, в комплексном лечении некоторых форм туберкулеза, лепры [34, 60, 63].

У пожилых людей с ускоренным старением сердечно-сосудистой системы в рандомизированном сравнительном исследовании установлено снижение темпа старения организма и смертности в течение 15-летнего периода наблюдения. Установлено, что длительное применение лекарственного препарата эпиталамина (6 курсов в течение 3 лет) уменьшает темп старения сердечно-сосудистой системы, восстанавливает возрастзависимое снижение физической работоспособности, оказывает нормализующее влияние на суточный ритм выработки мелатонина, углеводный и липидный обмен. О геропротекторном эффекте применения пептидного эпиталамина также свидетельствует уменьшение смертности по кривым выживания Kaplan–Meier [61].

Значительным нейропротекторным действием обладает пептидный препарат кортексин, выделенный из коры головного мозга. Этот препарат улучшает процессы памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление его функций после стрессорных воздействий. Препарат эффективен при черепно-мозговой травме, нарушениях мозгового кровообращения, вирусных и бактериальных нейроинфекциях, энцефалопатиях различного генеза, острых и хронических энцефалитах и энцефаломиелитах. Особенно высокая эффективность пептидного препарата мозга отмечена у лиц пожилого и старческого возраста [34].

Яркой клинической эффективностью обладает пептидный препарат ретиналамин, выделенный из сетчатки глаза животных [49]. Этот уникальный препарат был создан впервые в медицинской практике и применен у больных при различных дегенеративных заболеваниях сетчатки: при диабетической ретинопатии, инволюционной дистрофии, пигментной дегенерации сетчатки и другой патологии. Особенно важным явилась способность препарата восстанавливать электрическую активность сетчатки, что, как правило, коррелировало с улучшением функции зрения [34].

Отчетливый эффект у больных отмечен после применения пептидного препарата простатинен (сампрост), выделенного из предстательной железы животных. Препарат оказался эффективным при хроническом простатите, аденоме, осложнениях после операций на предстательной железе, а также при различных возрастных нарушениях функции простаты [34].

Кроме того, установлено, что короткие синтетические пептиды обладают резистентностью к гидролизу в ЖКТ и крови. Пероральное применение пептида KEDW у больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа способствовало снижению уровня глюкозы в плазме крови и индекса инсулинорезистентности [62]. Пероральное применение пептидов EDR и EDP у спортсменов способствовало нормализации функций антиоксидантной системы [20, 51], повышению уровня адаптации к физическим нагрузкам, тренированности организма и энергетического обмена. Кроме того, трипептид EDR при пероральном применении оказался эффективным средством в лечении патологии центральной нервной системы (последствия черепно-мозговой травмы). Пептид KED в сочетании с общепринятым лечением у пациентов пожилого и старческого возраста с атеросклерозом артерий оказался достоверно эффективным.

Пероральное применение трипептида АЕД способствовало восстановлению функциональной активности опорно-двигательного препарата у пациентов. Пероральное применение коротких пептидов оказалось эффективным при различной патологии (сахарный диабет, атеросклероз сосудов, нарушение функций центральной нервной системы, ускоренное старение организма вследствие высокой физической нагрузки).

Таким образом, многолетнее изучение и применение пептидных препаратов показало их высокую эффективность у пациентов различных возрастных групп. Безусловным достоинством этой группы пептидных биорегуляторов-геропротекторов является отсутствие каких-либо побочных реакций [34].

В заключение следует подчеркнуть, что описанные пептидные биорегуляторы селективно связываются с определенными сайтами ДНК *in vitro*. Эти пептиды эпигенетически регулируют экспрессию генов (онкогенов, гена теломеразы, генов интерлейкинов, генов транскрипционных факторов) и синтез белков – маркеров дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток, увеличивают длину теломер в соматических клетках. Пептиды увеличивают ресурс жизнедеятельности организма и среднюю продолжительность жизни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Alexandrov V.A., Bespalov V.G., Morozov V.G. Study of the post-natal effects of chemopreventive agents on ethylnitrosourea-induced transplacental carcinogenesis in rats. II. Influence of low-molecular-weight polypeptide factors from the thymus, pineal gland, bone marrow, anterior hypothalamus, brain cortex and brain white substance. // *Carcinogenesis*. 1996. Vol. 17. № 8. P. 1931-1934.
2. Anisimov S.V., Boheler K.R., Khavinson V.Kh. Elucidation of the effect of brain cortex tetrapeptide Cortagen on gene expression in mouse heart by microarray. // *Neuroendocrinology Letters*. 2004. Vol. 25. № 1/2. P. 87-93.
3. Anisimov S.V., Bokeler K.R., Khavinson V.Kh. Studies of the Effects of Vilon and Epithalon on Gene Expression in Mouse Heart using DNA-Microarray Technology. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002. Vol. 133, № 3. P. 293-299.
4. Anisimov V.N., Arutjunyan A.V., Khavinson V.Kh. Effects of pineal peptide preparation Epithalamin on free-radical processes in humans and animals. // *Neuroendocrinology Letters*. 2001. Vol. 22. № 1. P. 9-18.
5. Anisimov V.N., Bondarenko L.A., Khavinson V.Kh. The Pineal Peptides: Interaction with Indoles and the Role in Aging and Cancer. // *Neuroendocrinology: New Frontiers*. London, Tubingen. 1990. P. 317-325.
6. Anisimov V.N., Bondarenko L.A., Khavinson V.Kh. Effect of Pineal Peptide Preparation (Epithalamin) on Life Span and Pineal and Serum Melatonin Level in Old Rats. // *Annals of New York Academy of Sciences*. 1992. Vol. 673. P. 53-57.
7. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Small Peptide-associated Modulation of Aging and Longevity. // *Modulating Aging and Longevity*. Kluwer Academic Publishers (Printed in Great Britain). - Suresh I.S. Rattan (ed.). 2003. P. 279-301.
8. Anisimov V.N., Khavinson V. Kh. Pineal peptides as modulators of aging. // *Aging interventions and therapies*. World Scientific. Suresh I.S. Rattan (ed.). 2005. P. 127-146.
9. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. // *Biogerontology*. 2010. Vol. 11. № 2. P. 139-149.
10. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Mikhalski A.I. Effect of synthetic thymic and pineal peptides on biomarkers of ageing, survival and spontaneous tumour incidence in female CBA mice. // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2001. Vol. 122. № 1. P. 41-68.
11. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Carcinogenesis and aging. IV. Effect of low-molecular-weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice. // *Mechanisms of Ageing and Development*. 1982. Vol. 19. P. 245-258.
12. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Twenty Years of Study on Effects of Pineal Peptide Preparation: Epithalamin in Experimental Gerontology and Oncology. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994. Vol. 719. P. 483-493.
13. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats. // *Biogerontology*. 2000. Vol. 1. P. 55-59.
14. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G. Inhibitory effect of peptide Epitalon on colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats. // *Cancer Letters*. 2002. Vol. 183. P. 1-8.
15. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G. Effect of Epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female Swiss-derived SHR mice. // *Biogerontology*. 2003. № 4. P. 193-202.

16. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Provinciali M. Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/NEU transgenic mice. // *International Journal of Cancer*. 2002. Vol. 101. P. 7-10.
17. Anisimov V.N., Loktionov A.S., Khavinson V.Kh. Effect of low-molecular-weight factors of thymus and pineal gland on life span and spontaneous tumour development in female mice of different age. // *Mechanisms of Ageing and Development*. 1989. Vol. 49. – P. 245-257.
18. Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Khavinson V.Kh. Pineal peptide preparation epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice and rats. // *Mechanisms of Ageing and Development*. 1998. Vol. 103. P. 123-132.
19. Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Oparina T.I. Effect of melatonin and pineal peptide preparation epithalamin on life span and free radical oxidation in *Drosophila melanogaster*. // *Mechanisms of Ageing and Development*. 1997. Vol. 97. P. 81-91.
20. Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S. Pinealon protects the rat offspring from prenatal hyperhomocysteinemia. // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2012. Vol. 5, № 2. P. 179-185.
21. Dilman V.M., Anisimov V.N., Ostroumova M.N. Increase in lifespan of rats following polypeptide pineal extract treatment. // *Experimental Pathology*. 1979. Bd. 17, № 9. P. 539-545.
22. Dilman V.M., Anisimov V.N., Ostroumova M.N. Study of the Anti-Tumor Effect of Polypeptide Pineal Extract. // *Oncology*. 1979. Vol. 36, № 6. P. 274-280.
23. Fedoreyeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh. Penetration of Short Fluorescence-Labeled Peptides into the Nucleus in HeLa Cells and *in vitro* Specific Interaction of the Peptides with Deoxyribonucleotides and DNA. // *Biochemistry*. 2011. Vol. 76. № 11. P. 1210-1219.
24. Fedoreeva L.I., Smirnova T.A., Kolomijtseva G.Y. Interaction of Short Peptides with FITC-Labeled Wheat Histones and Their Complexes with Deoxyribonucleotides. // *Biochemistry*. 2013. Vol. 78, № 2. P. 166-175.
25. Goncharova N.D., Vengerin A.A., Khavinson V.Kh. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas. // *Experimental Gerontology*. 2005. Vol. 40. P. 51-57.
26. Khavinson V.Kh. Tissue-Specific Effects of Peptides. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2001. Vol. 132. № 2. P. 807-808.
27. Khavinson V.Kh. Peptides and Ageing. // *Neuroendocrinology Letters*. Vol. 23. Suppl. 3, Special Issue. 2002. 144 p.
28. Khavinson V.Kh. Effect of Tetrapeptide on Insulin Biosynthesis in Rats with Alloxan-Induced Diabetes. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005. Vol. 140. № 4. P. 452-454.
29. Khavinson V.Kh., Bondarev I.E., Butyugov A.A. Epithalon Peptide Induces Telomerase Activity and Telomere Elongation in Human Somatic Cells. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003. Vol. 135. № 6. P. 590-592.
30. Khavinson V.Kh., Bondarev I.E., Butyugov A.A. Peptide Promotes Overcoming of the Division Limit in Human Somatic Cell. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2004. Vol. 137, № 5. P. 613-616.
31. Khavinson V.Kh., Fedoreeva L.I., Vanyushin B.F. Short Peptides Modulate the Effect of Endonucleases of Wheat Seedling. // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. - 2011. Vol. 437. № 1. P. 64-67.
32. Khavinson V., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys. // *Neuroendocrinology Letters*. 2001. Vol. 22. № 4. P. 251-254.
33. Khavinson V.Kh., Izmailov D.M., Obukhova L.K. Effect of epitalon on the lifespan increase in *Drosophila melanogaster*. // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2000. Vol. 120. P. 141-149.
34. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide Bioregulators: A New Class of Geroprotectors. Message 1: Results of Experimental Studies. // *Advances in Gerontology*. 2013. Vol. 3. № 3. P. 225-235.
35. Khavinson V.Kh., Kvetnoi I.M. Peptide Bioregulators Inhibit Apoptosis. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2000. Vol. 130, № 12. P. 1175-1176.
36. Khavinson V.Kh., Lezhava T.A., Monaselidze J.R. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. // *Neuroendocrinology Letters*. 2003. Vol. 24. № 5. P. 329-333.
37. Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Dudkov A.V. Peptidergic Regulation of Expression of Genes Encoding Antioxidant and Anti-Inflammatory Proteins. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012. Vol. 152. № 5. P. 615-618.
38. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Kvetnoi I.M. Molecular Cellular Mechanisms of Peptide Regulation of Melatonin Synthesis in Pinealocyte Culture. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012. Vol. 153. № 2. P. 255-258.
39. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Polyakova V.O. Peptides Tissue-Specifically Stimulate Cell Differentiation during Their Aging. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine (Cell Technologies in Biology and Medicine)*. 2012. № 1. P. 148-151.
40. Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Polyakova V.O. Tetrapeptide H-Ala-Glu-Asp-Arg-OH Stimulates Expression of Cytoskeletal and Nuclear Matrix Proteins. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012. № 2. P. 559-562.



41. Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Trofimov A.V. Morphofunctional Fundamentals for Peptide Regulation of Aging. // *Biology Bulletin Reviews*. 2011. Vol. 1. № 4. P. 390-394.
42. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Mechanisms Underlying Geroprotective Effects of Peptides. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002. Vol. 133. № 1. P. 1-5.
43. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation. // Basel (Switzerland): Karger AG. 2005. 104 p.
44. Khavinson V.Kh., Malinin V.V., Trofimova S.V. Inductive Activity of Retinal Peptides. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002. Vol. 134, № 5. P. 482-484.
45. Khavinson V.Kh., Malinin V.V., Vanyushin B.F. Role of Peptides in Epigenetic Regulation of Gene Activities in Ontogeny. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012. Vol. 152. № 4. P. 470-474.
46. Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. // *Neuroendocrinology Letters*. 2003. Vol. 24, № 3/4. P. 233-240.
47. Khavinson V.Kh., Morozov V.G., Anisimov V.N. Experimental Studies of the Pineal Gland Preparation Epithalamin. // *The Pineal Gland and Cancer*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. 2001. P. 294-306.
48. Khavinson V.Kh., Polyakova V.O., Linkova N.S. Peptides Regulate Cortical Thymocytes Differentiation, Proliferation, and Apoptosis. // *Journal of Amino Acids*. 2011. Vol. 2011. P. 1-5.
49. Khavinson V.Kh., Pronyaeva V.E., Linkova N.S. Peptidergic Regulation of Differentiation of Embryonic Retinal Cells. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013. № 1. P. 172-175.
50. Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S. Pineal-regulating tetrapeptide epithalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa. // *Neuroendocrinology Letters*. 2002. Vol. 23. № 4. P. 365-368.
51. Khavinson V., Ribakova Y., Kulebiakin K. Pineal Increases Cell Viability by Suppression of Free Radical Levels and Activating Proliferative Processes. // *Rejuvenation Research*. 2011. Vol. 14. № 5. P. 535-541.
52. Khavinson V.Kh., Sevostyanova N.N., Durnova A.O. Tetrapeptide Stimulates Functional Activity of Pancreatic Cells in Aging. // *Advances in Gerontology*. 2013. Vol. 3. № 3. P. 220-224.
53. Khavinson V.Kh., Shataeva L.K., Chernova A.A. Effect of Regulatory Peptides on Gene Transcription. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003. Vol. 136. № 3. P. 288-290.
54. Khavinson V., Shataeva L., Chernova A. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors. // *Neuroendocrinology Letters*. 2005. Vol. 26. № 3. P. 237-241.
55. Khavinson V.Kh., Solov'ev A.Yu., Tarnovskaya S.I. Mechanism of Biological Activity of Short Peptides: Cell Penetration and Epigenetic Regulation of Gene Expression. // *Biology Bulletin Reviews*. 2013. Vol. 3. № 6. P. 451-455.
56. Khavinson V.Kh., Solovyov A.Yu., Shataeva L.K. Molecular Mechanism of Interaction between Oligopeptides and Double-Stranded DNA. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006. Vol. 141. № 4. P. 457-461.
57. Khavinson V.Kh., Solovyov A.Yu., Shataeva L.K. Melting of DNA Double Strand after Binding to Geroprotective Tetrapeptide. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2008. Vol. 146. № 5. P. 624-626.
58. Khavinson V.Kh., Solov'ev A.Yu., Zhilinskii D.V. Epigenetic Aspects of Peptide-Mediated Regulation of Aging. // *Advances in Gerontology*. 2012. -Vol. 2. № 4. P. 277-286.
59. Khavinson V.Kh., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S. Short Cell-Penetrating Peptides: A Model of Interactions with Gene Promoter Sites. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013. Vol. 154. № 3. P. 403-408.
60. Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B. Geroprotective Effect of Epithalamin (Pineal Gland Peptide Preparation) in Elderly Subjects with Accelerated Aging. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006. Vol. 142. № 3. P. 356-359.
61. Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B. Peptide Geroprotector from the Pineal Gland Inhibits Rapid Aging of Elderly People: Results of 15-Year Follow-Up. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011. Vol. 151. № 3. P. 366-369.
62. Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B. Prospects of Using Pancragen for Correction of Metabolic Disorders in Elderly People. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011. Vol. 151. № 4. P. 454-456.
63. Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B. Effect of Peptide Preparation Epithalamin on Circadian Rhythm of Epiphyseal Melatonin-Producing Function in Elderly People. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2004. Vol. 137. № 4. P. 389-391.
64. Kossov G., Zandbank J., Tendler E. Epitalon and colon carcinogenesis in rats: Proliferative activity and apoptosis in colon tumors and mucosa. // *International Journal of Molecular Medicine*. 2003. Vol. 12. № 4. P. 473-477.
65. Kozina L.S., Arutjunyan A.V., Khavinson V.Kh. Antioxidant properties of geroprotective peptides of the pineal gland. // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2007. Suppl. 1. P. 213-216.
66. Lezhava T., Khavinson V., Monaselidze J., Jokhadze T. Bioregulator Vilon-induced reactivation of chromatin in cultured lymphocytes from old people. // *Biogerontology*. 2004. № 5. P. 73-79.

67. Lin'kova N.S., Polyakova V.O., Trofimov A.V. Peptidergic Regulation of Thymocyte Differentiation, Proliferation, and Apoptosis during Aging of the Thymus. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011. Vol. 151, № 2. P. 239-242.

68. Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction. // International Journal of Immunopharmacology. 1997. Vol. 19. № 9/10. P. 501-505.

69. Rosenfeld S.V., Togo E.F., Mikheev V.S. Effect of Epithalon on the Incidence of Chromosome Aberrations in Senescence-Accelerated Mice. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002. Vol. 133. № 3. P. 274-276.

70. Sibarov D.A., Kovalenko R.I., Malinin V.V. Epithalon influences pineal secretion in stress-exposed rats in the daytime. // Neuroendocrinology Letters. 2002. Vol. 23, № 5/6. P. 452-454.

### Түйіндеме

Хавинсон В.Х.<sup>1,2</sup>, Линькова Н.С.<sup>1,3</sup>, Дудков А.В.<sup>1</sup>

Биорегуляция и геронтология Санкт-Петербурга институты, Санкт-Петербург, Ресей<sup>1</sup>

Н.И. Мечников атындағы Солтүстік-Батыс мемлекеттік медициналық университеті, Санкт-Петербург, Ресей<sup>2</sup>

Санкт-Петербург мемлекеттік политехникалық университеті, Санкт-Петербург, Ресей<sup>3</sup>

### ҚАРТАЮДЫ ПЕПТИДТІК РЕТТЕУДІҢ МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІ

Қысқа пептидтердің әрекетінің механизмін зерттеу олардың тұқым бейнелігі мен ақуыз синтезін реттейтінін көрсетті. Бұл пептидтер пролиферацияны, дифференцировканы ынталандырады және жасушаның апоптозын жояды, бұл түрлі органдардың қызметін қайта келтіреді. Пептидтердің кіруі обьардың даму әсілігін азайтуға және жануарлардың орта және максималды өмір сүру ұзақтығының артуына мүмкіндік береді. Әсперименттердің көпшілігінде пептидтердің 20-42%-ға дейін жасушалардың, ұлпалар мен ағзаның физиологиялық ресурсын арттыру мүмкіндігі анықталды. Пептидтік дәрілерді қолдану пациенттерде тіршілік әрекеті ресурсын арттыруға мүмкіндік берді және кәрі және егде жастағы адамдардың өлім-жітімінің азаюына әкелген.

Түйін сөздер: пептидтер, тұқым экспрессиясы, ақуыздар синтезі, өмір сүру ұзақтығы.

### Summary

Хавинсон В.Х.<sup>1,2</sup>, Linkova N.S.<sup>1,3</sup>, Dudkov A.V.<sup>1</sup>

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia<sup>1</sup>

North-Western Medical University. N. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia<sup>2</sup>

Saint-Petersburg State Polytechnic University, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>

### MOLECULAR MECHANISMS OF PEPTIDE REGULATION OF AGING

Study of the mechanism of action of short peptides showed that they regulate gene expression and protein synthesis. These peptides stimulate the proliferation, differentiation, and suppress cell apoptosis, which leads to the restoration of the functions of various organs. Introduction of peptides helps reduce the incidence of cancer and increase average and maximum lifespan in animals. In most experiments the ability of the peptides to increase resources of the physiological cells, tissue and organisms to 20-42% was revealed. The use of peptide drugs in patients helped to increase the life resources and led to a reduction in mortality of elderly and senile.

Tags: peptides, gene expression, protein synthesis, duration of life.

**Сведения об авторах:** Хавинсон Владимир Хацкелевич доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии; Линькова Наталья Сергеевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биogerонтологии СПбИГ, [linkova@gerontology.ru](mailto:linkova@gerontology.ru); Дудков Александр Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биogerонтологии СПбИГ.

Поступило 12.03.2015

