
СИСТЕМА ПЕПТИДНОЙ БИОРЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

(В. Х. Хавинсон, И. Г. Попович)

Известно, что многоклеточные организмы нуждаются в наличии систем, которые превращают в единое целое огромное количество разнообразных по строению и функциям клеток. Таких основных регуляторных систем в организме три: иммунная, нервная и эндокринная. Каждая из этих регуляторных систем обладает собственной функцией, однако все они существуют только в едином целом. Объединяют их регуляторные пептиды, которые вырабатываются практически во всех органах. Регуляторные пептиды состоят из аминокислотных остатков и обладают различными физиологическими свойствами. Они способны связываться с одной клеткой, действуя как медиатор или как модуляторы, влияя на группу клеток, а также оказывают гормональное действие, попадая в кровь и достигая определенных участков организма. Однако наиболее характерной чертой регуляторных пептидов является их полифункциональность, когда один пептид способен оказывать действие на различные системы организма. Еще одна важная особенность – способность коротких ди-, три- и тетрапептидов, составляющих полипептиды, обладать собственной биологической активностью.

Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* позволили выявить механизмы функциональной активности пептидов, что стало рекомендацией для клинического применения пептидов в лечении ряда заболеваний, в том числе развивающихся при старении организма.

Экспериментальные исследования веществ, выделенных из различных органов животных, явились предпосылкой для понимания функциональной роли пептидов. В 1983 г. опубликована работа В. Г. Морозова и В. Х. Хавинсона [10], в которой впервые приведены доказательства существования системы биологических регуляторов пептидной природы. Установлено, что в клетках образуются низкомолекулярные вещества, которые способны переносить от одних клеток к другим определенную информацию, «записанную» с помощью последовательности аминокислот и конформационных модификаций. Эти вещества, выделенные из разных тканей, называют пептидными биорегуляторами или цитомединами (*от греч. kitos – клетка и лат. mediator – по-*

средник). Они обладают способностью оказывать нормализующее влияние на ткани того органа, из которого выделены. Кроме того, цитомедины заменяют или дополняют биологически активные соединения, секретируемые данной морфологической структурой. Отмечено, что цитомедины, которые были выделены из ткани головного мозга животных методом кислотной экстракции, оказывали значительное влияние на защитные функции организма, гемопоэза и репродуктивную систему [18]. Цитомедины представляют собой пептиды молекулярной массой до 10 тыс. дальтон (Да) и обладают способностью индуцировать процессы дифференцировки в популяции клеток, которые локализовались в той области гипоталамуса, из которой выделены. Впоследствии оказалось, что цитомедины можно выделять из клеток тканей различного происхождения.

Сравнение биологической активности цитомединов, выделенных из различных органов и тканей, например тимуса, костного мозга, эпифиза и гипоталамуса животных, позволило выявить выраженную специфичность их действия. Отмечено, что цитомедины имеют как общие черты при действии на различные системы и функции организма, так и различия. В этой работе впервые была предложена теоретическая модель биорегуляции многоклеточного организма (рисунок), согласно которой любая, как поступающая в организм, так и ответная, информация контролируется системой биорегуляции, сохраняющей высокую степень стабильности функционирования генов у многоклеточных организмов.

Таким образом, основная задача системы биорегуляции заключается в управлении генетическим гомеостазом и защитными функциями, имеющими общие регуляторные механизмы. Выдвинуто предположение, что взаимодействие информационных молекул с геномом имеет особое значение для сохранения генетического гомеостаза и для развития клеток. Цитомедины относятся



Система биорегуляции многоклеточного организма [10]

к медиаторному звену системы биорегуляции и участвуют в механизме межгенных взаимодействий на уровне популяций специализированных клеток. Надо учитывать, что аналогично другим пептидным регуляторам цитомедины проникают внутрь клетки, взаимодействуют с геномом и регулируют его функциональную активность. Предложены три механизма действия:

1) трансмембранный, способствующий движению цитомедины внутрь клетки, что влияет и/или изменяет плотность специфических мембранных рецепторов;

2) биоэнергетический, представляющий собой внутриклеточное энергетическое звено, включение которого сопряжено с изменением содержания циклических нуклеотидов;

3) эпигенетический, участвующий в передаче информационного сигнала с медиатора на геном.

Основываясь на данном механизме действия, можно предположить, что существует непосредственное взаимодействие пептидов с нуклеиновыми кислотами. Авторы полагали, что в норме цитомедины способны регулировать различные физиологические процессы, которые в том числе связаны с защитными функциями организма [10]. Однако важно оценить их действие в условиях патологии, связанной с нарушением межклеточных взаимодействий, что позволит определить новые подходы к лечению ряда заболеваний, включая связанные со старением организма [10, 33].

1. Пептидные регуляторы

Оценивая роль пептидов в механизмах регуляции гомеостаза, следует отметить особое значение концепции регуляторного пептидного каскада [1]. В соответствии с этой концепцией после экзогенного введения какого-либо пептида или его эндогенного выброса происходит освобождение других пептидов, для которых исходный пептид служит индуктором [2]. Следующей уникальной особенностью пептидной регуляции гомеостаза является процессинг полипептидов, который позволяет в ходе активизации пептидаз образовывать необходимое количество коротких пептидных фрагментов, обладающих более высокой биологической активностью, чем исходные соединения. В результате регуляторных процессов, несмотря на действие патогенетических факторов, предупреждаются или ослабляются повреждения ДНК, мутации и патологические трансформации и активируется течение репаративных процессов, направленных на восстановление клеточного гомеостаза [2].

Первоначально пептидные биорегуляторы были выделены из тимуса, эпифиза и гипоталамуса животных. Как уже отмечалось, кроме воздействия на центральную нервную систему (ЦНС) эти соединения влияли на защитные функции организма и органы репродукции. Затем пептидные биорегуляторы были выделены из различных органов: костного мозга, сосудов, сетчатки глаза и хрусталика, мочевого пузыря и др. Далее В. Х. Хавинсон предложил метод создания пептидных биорегуляторов на основании анализа аминокислотного

состава пептидных экстрактов, выделенных из тканей животных и состоящих из двух–четырёх аминокислот [12]. Установлено, что синтезированные короткие пептиды, являясь точными копиями природных, обладают такими же свойствами.

2. Методология изучения биологической активности регуляторных пептидов

Регуляторными пептидами называют класс физиологически активных веществ, играющих ключевую роль в регуляции и реализации разнообразных функций организма. Они представляют собой относительно короткие цепи аминокислотных остатков. Эти структуры образуются в организме из крупных белковых молекул-предшественников под влиянием ферментов протеолиза [3].

Исследование новых биологически активных, в том числе пептидных, веществ должно основываться на выявлении их эффективности и безопасности. Когда изучают специфику действия препаратов в культурах клеток и/или тканей, используют различные модели *in vitro*. Далее оценка веществ или препаратов осуществляется на животных моделях с оценкой биологических маркеров. Особенно важно проведение таких доклинических исследований для препаратов, которые планируются для лечения различных заболеваний, в том числе вызванных старением организма. Так, при изучении эффекта препаратов используют разные экспериментальные модели [22]. Подобные исследования позволяют оценить влияние препаратов на различные биомаркеры: среднюю продолжительность жизни (СПЖ), максимальную, медиану, скорость старения, а также развитие новообразований.

Обязательным условием для проведения экспериментальных исследований является соблюдение правил биоэтики – обращения с животными, которые соответствуют правилам Европейской конвенции о защите позвоночных животных (СДСЕ № 123) и нормам биоэтики (CIOMS и ICLAS от 2012 г.).

Необходимо отметить, что подтверждением значимости результатов является статистическая обработка. Во всех экспериментальных и клинических исследованиях достоверность полученных данных оценивают не только по критерию Стьюдента [5], но и по ряду непараметрических критериев [37, 38]. Основываясь на этих методах, можно оценить продолжительность жизни животных, в том числе СПЖ, продолжительность жизни последних 10 % выживших животных, медиану и максимальную ПЖ [9].

При расчетах кинетических параметров популяционного старения используют модель Гомпертца для функции выживания

$$S(x) = \exp \left\{ -\frac{\beta}{\alpha} [\exp(\alpha x) - 1] \right\},$$

где параметры α и β связаны с популяционной скоростью старения и начальной силой смертности соответственно. Параметр α характеризуется также временем удвоения силы смертности (mortality rate doubling time, MRDT) $\ln(2)/\alpha$.

При использовании различных экспериментальных моделей животных можно выявить широкий спектр и разнообразие биологической активности комплексных пептидных препаратов тималина и эпителина, а далее коротких пептидов. Каждый из пептидных препаратов обладает собственной биологической активностью, например, эпителин нормализует функции передней доли гипофиза, концентрацию гонадотропных гормонов в крови, секрецию мелатонина, повышает чувствительность гипоталамуса к эндогенным гормональным воздействиям. При экспериментальном исследовании были получены данные, свидетельствующие о восстановлении у старых самок крыс циклической деятельности яичников при введении эпителина [26].

Далее установлено, что введение эпителина старым животным сопровождалось нормализацией иммунного статуса. Так, под влиянием эпителина увеличивалась выживаемость мышей линии СС57Br/Mv, инфицированных клетками бактерии рода *Salmonella*, и повышалась фагоцитарная активность лейкоцитов. У морских свинок при введении эпителина усиливалась реакция гиперчувствительности замедленного типа.

Другой пептидный лекарственный препарат – тималин – обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом [18]. Препарат восстанавливает иммунитет, регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз, стимулирует процессы регенерации и кроветворения при их угнетении, а также улучшает течение процессов клеточного метаболизма [18].

Как свидетельствовали результаты исследований, эпителин и тималин обладают геропротекторным и антиканцерогенным свойствами [33, 35]. Так, при введении эпителина самкам крыс выживаемость животных увеличилась на 25 % по сравнению с контрольной группой [26]. У крыс статистически значимо увеличивался средний латентный период развития спонтанных опухолей по сравнению с контрольной группой. У мышей линии СЗН/Sn при введении эпителина увеличилось СПЖ на 31 % ($p < 0,01$), максимальной ПЖ – на 3,5 мес, а ПЖ мышей без опухолей – на 41 % ($p < 0,01$). У генетически гетерогенных мышей линии SHR наблюдалась тенденция только к увеличению ПЖ (на 13 % по сравнению с контрольной группой), однако была повышена на 26 % СПЖ мышей без спонтанных новообразований ($p < 0,05$) [35].

Установлено, что аналогичными свойствами обладает и пептидный препарат тималин. В эксперименте при введении тималина самкам мышей линии СЗН/Sn наблюдалось увеличение СПЖ на 28 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). При этом максимальная ПЖ повышается в подопытной группе на 2,5 мес, а скорость старения мышей, получавших тималин, также была существенно снижена [19]. У самок мышей линии SHR тималин способствовал увеличению ПЖ, причем наблюдалось существенное снижение частоты развития спонтанных новообразований, особенно опухолей молочной железы (аденокарцином) в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой [21].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствовали о способности пептидных препаратов влиять на процессы старения,

например тормозить развитие спонтанных новообразований и тем самым увеличивать продолжительность жизни животных.

3.2. Короткие пептиды

Учитывая разнообразие эффектов полипептидных препаратов, для выявления механизма действия важно определить вещества с установленной пептидной структурой. Так, из тималина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии был выделен дипептид Glu-Trp (EW), который при воздействии на Т-систему иммунитета обладал максимальной эффективностью. Затем его синтезировали из аминокислот и назвали «timoген». Дипептид обладает иммуномодулирующим действием: в опытах *in vitro* он усиливал реакцию бласттрансформации лимфоцитов и оказывал модулирующее влияние на уровень провоспалительных цитокинов – IL1 α , IL8 и TNF α [11]. Отмечено, что тимоген проявляет аналогичную тималину биологическую активность в 100 раз меньшей дозе.

Установлено, что тимоген, так же как полипептидный комплекс тимуса, обладает геропротекторным эффектом. У самок крыс, получавших тимоген, ПЖ последних 10 % животных составила $1048 \pm 21,1$ сут, что статистически значимо больше, чем аналогичный показатель в контрольной группе – $949 \pm 16,1$ сут ($p < 0,001$). По сравнению с контрольной группой животных максимальная продолжительность жизни также намного выше (на 14 %) у крыс, которые получали инъекции тимогена. Скорость старения контрольных крыс на 14 % превышала таковую у крыс подопытной группы. Оценка спонтанного канцерогенеза выявила антиканцерогенные свойства тимогена: общая частота развития новообразований в группе крыс, получавших тимоген, была в 1,5 раза, а злокачественных опухолей (лимфомы) в 3,4 раза меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$ и $p < 0,02$, соответственно) [20].

В тималине методом ультраэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии был обнаружен дипептид Lys-Glu (KE), получивший название «вилон» [12]. Вилон является фрагментом многих цитокинов (IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, INF- α), а также ряда биологически активных веществ – тимозина, тимопоэтинов I, II, паратиреоидного гормона и др. При применении вилона увеличивается уровень внутриклеточного Ca²⁺ в тимоцитах и макрофагах. При введении вилона самкам мышей линии СВА повышалась их физическая активность и выносливость [13].

У мышей подопытной группы после 21 мес жизни наблюдалось уменьшение смертности при введении вилона. Так, число мышей, доживших до возраста 22 мес, в подопытной группе было в 1,24, а доживших до 23 мес в 2,57 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). СПЖ животных в обеих группах была одинакова, но под воздействием вилона ПЖ последних 10 % животных статистически значимо увеличилась (с $737,0 \pm 1,1$ сут в контрольной группе до $761,0 \pm 7,7$ сут при введении дипептида, $p < 0,05$).

У мышей линии СВА отмечено торможение спонтанного канцерогенеза под влиянием вилона. Это выразилось в снижении частоты развития всех опу-

Для анализа выживаемости используют метод Кокса [25]. Для каждой группы рассчитывают непараметрические оценки Каплана–Мейера условных функций дожития [29]. При обработке результатов применяются методы вариационной статистики с использованием пакета статистических программ Statgraph. Для кривых возрастной динамики массы тела рассчитывают параметры уравнения регрессии. Для оценки различий в частоте новообразований используют рекомендованный Международным агентством по изучению рака (МАИР, Лион, Франция) метод комбинированных таблиц контингентности, рассчитанных отдельно для фатальных и случайных опухолей с помощью программы Cartest [27]. При анализе выживаемости и риска развития опухолей используют лог-ранк тест [25].

Проблема доказательства эффективности и безопасности новых и существующих лекарственных препаратов, в том числе пептидных, актуальна для фармакологии и медицины. Информативность и достоверность результатов, полученных в ходе клинических исследований, оценивают по принятым в доказательной медицине математическим методам. Наиболее точный способ выявления причинно-следственных связей между лечением и исходом заболевания – рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые испытания [23]. При этом отмечено, что один из основных инструментов систематизации и обобщения результатов многих исследований – метаанализ. Данная методология объединяет разнородные испытания, выполненные независимыми исследователями, но относящимися к одной проблеме. Метаанализ проводится на основе статистического синтеза и предназначен для повышения достоверности оценок одноименных результатов [28].

Таким образом, исследования свойств пептидных биорегуляторов, проведенные на базе разработанного дизайна и с помощью современных методов статистики, позволили получить статистически значимые результаты эффективности пептидов в эксперименте и клинических исследованиях.

3. Эффекты пептидных биорегуляторов

3.1. Комплексные пептидные препараты

В соответствии с современными представлениями пептиды обладают широким спектром биологических эффектов – антимикробных, противовирусных, антиканцерогенных, иммуномодулирующих и т. д., что позволяет считать пептидные соединения основой для разработки новых лекарственных средств. Для этой цели был разработан метод выделения полипептидов молекулярной массой менее 10 кДа. Он позволяет удалить из готовой субстанции высокомолекулярные соединения. Эта технология легла в основу создания новой группы лекарственных пептидных препаратов [12]. Первыми были выделены комплексы пептидов из тимуса и эпифиза мозга крупного рогатого скота. Впоследствии на их основе созданы пептидные лекарственные препараты – тималин и эпиталамин.

холей (в 1,5 раза) и их множественности (в 1,8 раза), а также в увеличении средней ПЖ животных с опухолями (в среднем более чем на 1 мес). Под влиянием вилон у мышей в два раза реже развивались аденомы легких, чем в контрольной группе животных ($p < 0,05$). Вилон также обладает способностью снижать температуру тела животных, тем самым оказывая влияние на метаболические процессы в организме, что, как известно, увеличивает ПЖ [39].

Обнаружено, что кроме дипептидов, входящих в состав тималина, был выявлен трипептид Glu-Asp-Pro (EDP), получивший название «кристаген». Результаты экспериментальных исследований в органотипической культуре ткани тимуса показали, что кристаген обладает способностью стимулировать пролиферативную и функциональную активность основных клеточных элементов тканевой культуры и снижать уровень апоптоза. Трипептид оказывал трофическое и стабилизирующее действие на морфологическую сохранность и регенерацию ткани тимуса [12]. Кристаген способствовал продукции мононуклеарными фагоцитами цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α , а также усиливал пролиферацию эпителиальных клеток тимуса при старении. Выявлено, что при введении кристагена животным в радиационной модели преждевременного старения усиливается пролиферативный потенциал клеток. Трипептид также способствовал деконденсации гетерохроматина в лимфоцитах лиц старческого возраста, что коррелирует с восстановлением экспрессии генов. Результаты исследований показывают, что трипептид обладает выраженным иммуногеропротекторным действием [12].

При изучении состава другого полипептидного препарата – эпیتالамина – был выделен тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly (AEDG), получивший название «эпиталон» [15]. Исследования влияния эпиталона на биомаркеры старения (массу и температуру тела), в том числе на ПЖ и спонтанный канцерогенез, свидетельствовали о наличии у тетрапептида определенных геропротекторных свойств. Эпиталон статистически значимо способствовал возрастному снижению массы тела трансгенных мышей HER-2/neu, но не влиял на динамику изменения температуры тела животных. У мышей линий SHR и CBA тетрапептид способствовал существенному снижению этих показателей с возрастом. При изучении влияния эпиталона на продолжительность жизни мышей различных линий было установлено, что наиболее выраженный геропротекторный эффект эпиталона наблюдался у самок CBA, у которых СПЖ животных подопытной группы превышала таковую на 36 дней в контрольной группе. При этом показатель скорости старения у них был статистически значимо меньше, чем в контрольной группе. Оценка показателей спонтанного канцерогенеза под влиянием эпиталона у мышей разных линий показала, что тетрапептид обладает выраженным антиканцерогенным действием. Так, у мышей линии CBA наблюдалось существенное снижение частоты развития опухолей легких. При введении эпиталона мышам линии SHR значимого влияния на суммарную частоту развития спонтанных опухолей не наблюдалось, однако статистически значимо снижалось развитие лейкозов, что свидетельствует об антиканцерогенном эффекте тетрапептида.

У трансгенных мышей HER-2/neu максимальный размер опухолей молочной железы и максимальный размер метастазов в легких был меньше в подопытной группе, чем в контрольной. При введении тетрапептида трансгенным мышам наблюдалось подавление экспрессии гена HER-2/neu (рак молочной железы человека) в 3,6 раза по сравнению с контрольной группой [35]. Выявлено, что при добавлении пептида в культуру легочных фибробластов человека наблюдалась индукция экспрессии гена теломеразы и повышалась активность теломеразы. Это способствовало удлинению теломер в 2,4 раза [14]. Активация экспрессии этого гена под влиянием эпиталона сопровождалась увеличением числа делений клеток (на 42,5 %), что указывает на преодоление лимита клеточного деления Хейфлика. Такой важный результат коррелирует со способностью тетрапептида увеличивать ПЖ у экспериментальных животных. Установлено, что эпиталон активирует гетерохроматин в клеточных ядрах у людей старческого возраста и способствует увеличению экспрессии репрессированных генов [32]. Тетрапептид обладает антимуtagenной и репаративной активностью, что подтверждено снижением числа хромосомных aberrаций в клетках костного мозга у животных с ускоренным старением.

Таким образом, изучение биологических эффектов коротких пептидов, входящих в состав полипептидных комплексов, — важный этап изучения механизма их действия. Необходимо отметить, что полипептидные комплексы не обладают побочными эффектами и не вызывают патологических реакций организма.

4. Клинические данные изучения эффективности пептидных препаратов

В настоящее время лекарственный полипептидный препарат тималин рекомендован для лечения различных иммунодефицитных состояний и заболеваний, сопровождающихся нарушением функций иммунной системы [12]. Метаанализ, проведенный на основании клинических исследований, выявил значительный иммуномодулирующий эффект тималина [16]. В доказательной медицине для вычисления размера эффекта используют разные показатели и методики, выбор которых зависит от дизайна исследования. При применении препарата исход состояния здоровья пациента может быть различным. В случае, когда исход оценивают по разным показателям, используют стандартизованную разницу средних (standard mean difference, SMD), которая отражает величину эффекта в сравниваемых группах. Таким образом, в проведенном метаанализе выявлено, что размер эффекта при применении тималина (препарат для увеличения Т-лимфоцитов) при иммунодефицитных состояниях может быть классифицирован как «большой» (ярко выраженный) (SMD > 0,8) [24]. Следует отметить, что, учитывая способность тималина увеличивать количество лимфоцитов, провели клиническое исследование применения тималина в качестве дополнительной терапии пациентов с COVID-19 [8, 30]. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что пептидный иммуномодулятор ти-

малин может быть рекомендован для комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитами и гиперкоагуляцией, в том числе для лечения пациентов с COVID-19 [17, 30].

Значительный клинический опыт применения пептидного препарата эпиталамина свидетельствует о его способности повышать различные физиологические функции и улучшать состояние здоровья людей пожилого возраста:

Показатель	Степень изменения после применения пептидного препарата*
Физическая работоспособность	Увеличение в 1,9 раза
Утомляемость при физической нагрузке	Снижение в 2,3 раза
Память на текущие события	Улучшение на 56 %
Степень старения (разница между функциональным и физиологическим возрастом)	Снижение (по сравнению с контрольной группой) на 3,6 года
Функция Т-лимфоцитов	Увеличение на 24 %
Концентрация мелатонина в крови	Увеличение в 2,4 раза
Выживаемость (15 лет наблюдения)	Увеличение (по сравнению с контрольной группой) в 1,7 раза

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой или показателем до лечения.

У пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы после курсового внутримышечного введения эпиталамина (через 1 год лечения) наблюдалось существенное снижение концентрации общего холестерина и β -липопротеидов в крови по сравнению с пациентами, получавшими только базовую терапию. Необходимо отметить, что при введении эпиталамина у пациентов улучшались показатели зрительной памяти, повышалась умственная работоспособность, о чем свидетельствовало уменьшение времени выполнения экспериментально-психологического задания. При этом у большинства пациентов положительное воздействие эпиталамина оставалось стабильным на протяжении всех следующих курсов введения препарата. Наиболее значимым результатом длительного введения эпиталамина является статистически достоверное снижение смертности (в 1,7 раза, $p < 0,05$) в группе пациентов, получавших эпиталамин, по сравнению с контрольной группой [31, 34, 36]. После проведения метаанализа подтвердилась клиническая эффективность эпиталамина у старших возрастных групп в длительных клинических наблюдениях. В качестве оценки степени эффективности препарата был выбран показатель отношения шансов (ОШ) как один из основных способов представить выживаемость в конкретной статистической группе. При использовании показателя ОШ было установлено, что шанс выжить у пациентов, которые получали эпиталамин, в 2,9 раза выше, чем в контрольной группе (15-летний период наблюдения) [4]. Такие же резуль-

таты были получены другими авторами при определении показателя ОШ, когда сравнивали группы пациентов различных возрастных групп в зависимости от длительности приема эпиталамина [6]. В группе пациентов 60–69 лет при длительности наблюдения 6 лет и введении препарата в течение 3 лет вероятность остаться живым в три раза превосходит этот же показатель в контрольной группе. В группе пациентов 60–74 лет после 12-летнего наблюдения и использования эпиталамина в течение 2 лет показатель ОШ в 2,8 раза превышал таковой в контрольной группе. Для повышения качества статистического анализа при сравнении уровня выживаемости в группах пациентов также применяли метод Каплана–Мейера, позволяющий оценить кумулятивную функцию выживания. Данный метод заключается в проведении трех тестов: логранговый критерий, критерий Бреслоу и критерий Tarone–Ware. Применяя эти тесты, можно оценить различия в группах с небольшим числом пациентов и выявить статистически значимые различия между пациентами основной (введение эпиталамина) и контрольной групп [7]. Таким образом, представленный статистический анализ подтвердил факт, что эпиталамин является эффективным препаратом для улучшения качества жизни пациентов пожилого возраста и снижения их смертности.

* * *

Пептидная регуляция функций организма занимает важное место в системе процессов, замедляющих старение клеток, тканей и организма в целом. Учитывая это, разработку эффективных пептидных препаратов с геропротекторной активностью считают крайне актуальной. Таким образом, многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали важную роль пептидных препаратов в профилактике ускоренного старения, возрастных изменений и в увеличении периода активного долголетия.

Библиографический список

1. **Ашмарин И. П.** Перспективы практического применения и некоторые фундаментальные исследования малых регуляторных пептидов / И. П. Ашмарин // *Вопр. мед. химии.* – 1984. – Т. 30, № 3. – С. 2–7.
2. **Ашмарин И. П.** Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность / И. П. Ашмарин, М. Ф. Обухова // *Биохимия.* – 1986. – Т. 51, № 4. – С. 531–545.
3. **Гомазков О. А.** Функциональная биохимия регуляторных пептидов / О. А. Гомазков. – М. : Наука, 1993.
4. **Григорьев С. Г.** Выбор метода математико-статистического доказательства эффективности пептидного препарата эпифиза / С. Г. Григорьев, А. А. Корнеев, И. Г. Попович // *Совр. проблемы здравоохранения мед. статистики.* – 2019. – № 4. – С. 115–126.
5. **Гублер Е. В.** Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1978.
6. **Вершинина Е. А.** О применении методов математической статистики в клинических и экспериментальных исследованиях / Е. А. Вершинина, Г. Л. Сафарова // *Успехи геронтологии.* – 2019. – Т. 32, № 6. – С. 1052–1062.

7. Статистическая значимость результатов клинического исследования препарата эпифиза (эпиталамина) / Е. А. Вершинина [и др.] // *Врач.* – 2020. – Т. 31, № 9. – С. 48–51.
8. Альтернатива антицитокиновой терапии: использование Тималина для коррекции отклонений иммунного статуса при COVID-19 (клинический случай) / С. А. Лукьянов [и др.] // *Врач.* – 2020. – Т. 8. – С. 74–82.
9. Старение и смертность грызунов / А. И. Михальский [и др.] // *Геронтология in silico: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты* / под ред. Г. И. Марчука. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – С. 376–374.
10. **Морозов В. Г.** Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем – цитомедины / В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон // *Успехи современной биологии.* – 1983. – Т. 96, № 3–6. – С. 339–352.
11. **Морозов В. Г.** Пептидные тимомиметики / В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон, В. В. Малинин. – СПб. : Наука, 2000.
12. **Хавинсон В. Х.** Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее / В. Х. Хавинсон // *Клиническая медицина.* – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 165–177.
13. Влияние вилона на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей / В. Х. Хавинсон [и др.] // *Бюл. эксперим. биол. мед.* – 2000. – Т. 130, № 7. – С. 88–91.
14. **Хавинсон В. Х.** Пептид эпиталон индуцирует теломеразную активность и элонгацию теломер в соматических клетках человека / В. Х. Хавинсон, И. Э. Бондарев, А. А. Бутюгов // *Бюл. эксперим. биол. мед.* – 2003. – Т. 135, № 6. – С. 692–695.
15. Идентификация пептида AEDG в полипептидном комплексе эпифиза / В. Х. Хавинсон [и др.] // *Бюл. эксперим. биол. мед.* – 2017. – Т. 164, № 7. – С. 52–55.
16. Мета-анализ иммуномодулирующей активности лекарственного пептидного препарата тималина / В. Х. Хавинсон [и др.] // *Совр. проблемы здравоохранения мед. статистики.* – 2020. – № 4. – С. 108–124.
17. **Хавинсон В. Х.** Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции / В. Х. Хавинсон, Б. И. Кузник // *Клиническая медицина.* – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 256–265.
18. **Хавинсон В. Х.** Пептидные геропротекторы – эпигенетические регуляторы физиологических функций организма / В. Х. Хавинсон, Б. И. Кузник, Г. А. Рыжак ; РГПУ им. А. И. Герцена. – СПб., 2014.
19. **Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G.** Carcinogenesis and aging. Effect of low-molecular-weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice // *Mech. Ageing Dev.* – 1982. – Vol. 19. – P. 245–258.
20. **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.
21. **Anisimov V. N., Loktionov A. S., Khavinson V. Kh., Morozov V. G.** Effect of low-molecular-weight factors of thymus and pineal gland on life span and spontaneous tumour development in female mice of different age // *Mech. Ageing Dev.* – 1989. – Vol. 49. – P. 245–257.
22. **Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A.** Methods of testing pharmacological drugs effects on aging and life span in mice // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 1048. – P. 145–160.
23. **Atallah A. N.** Evidence-based medicine // *Sao Paulo Med. J.* – 2018. – Vol. 36, № 2. – P. 99–100.
24. **Cohen J.** Statistical power analysis for the behavioral sciences. – 2nd ed. – Hillsdale : Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

25. **Cox D. R., Oakes D.** Analysis of Survival Data. – London : Chapman & Hall, 1996.
26. Increase in life span of rats following polypeptide pineal extract treatment / V. M. Dilman [et al.] // *Exp. Pathol.* – 1979. – Vol. 17, № 19. – P. 539–545.
27. Statistical methods in cancer research / J. J. Gart [et al.] // *IARC Sci. Publ.* – 1986. – № 79. – P. 1–219.
28. **Greenland S.** Quantitative methods in the review of epidemiologic literature // *Epidemiol. Rev.* – 1987. – Vol. 9. – P. 1–30.
29. **Kaplan E. L., Meier P.** Nonparametric estimation from incomplete observations // *JASA.* – 1958. – Vol. 53. – P. 457–481.
30. Results and prospects of using activator of hematopoietic stem cell differentiation in complex therapy for patients with COVID-19 / V. Kh. Khavinson [et al.] // *Stem Cell Rev. Rep.* – 2021. – Vol. 17, № 1. – P. 285–290.
31. **Khavinson V. Kh., Kuznik B. I., Ryzhak G. A.** Peptide Bioregulators: A New Class of Geroprotectors. Rep. 2. The Results of Clinical Trials // *Adv. Gerontol.* – 2014. – Vol. 4, № 4. – P. 346–361.
32. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age / V. Kh. Khavinson [et al.] // *Neuroendocrinol. Lett.* – 2003. – Vol. 24, № 5. – P. 329–333.
33. **Khavinson V. Kh., Malinin V. V.** Gerontological aspects of genome peptide regulation. – Basel : Karger AG, 2005.
34. **Khavinson V. Kh., Morozov V. G.** Peptides of pineal gland and thymus prolong human life // *Neuroendocrin. Lett.* – 2003. – Vol. 24, № 3–4. – P. 233–240.
35. **Khavinson V., Popovich I.** Short peptides regulate gene expression, protein synthesis and enhance life span // *Anti-aging drugs: from basic research to clinical practice. Ser. 57* / ed. by A. M. Vaiserman. – London : RSC Drug Discovery, 2017. – P. 496–513.
36. **Korkushko O. V., Khavinson V. Kh., Shatilo V. B., Antonyk-Sheglova I. A.** Peptide Geroprotector from the Pineal Gland Inhibits Rapid Aging of Elderly People: Results of 15-Year Follow-Up // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 151, № 3. – P. 366–369.
37. **McKnight B., Crowley J.** Tests for differences in tumor incidence based on animal carcinogenesis experiments // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1984. – Vol. 79. – P. 639–648.
38. **Tarone R.** Tests for trend in life table analysis // *Biometrika.* – 1975. – Vol. 62. – P. 679–682.
39. **Zatz M. M., Goldstein A. L.** Thymosins, lymphokines, and the immunology of aging // *Gerontology.* – 1985. – Vol. 31, № 4. – P. 263–277.



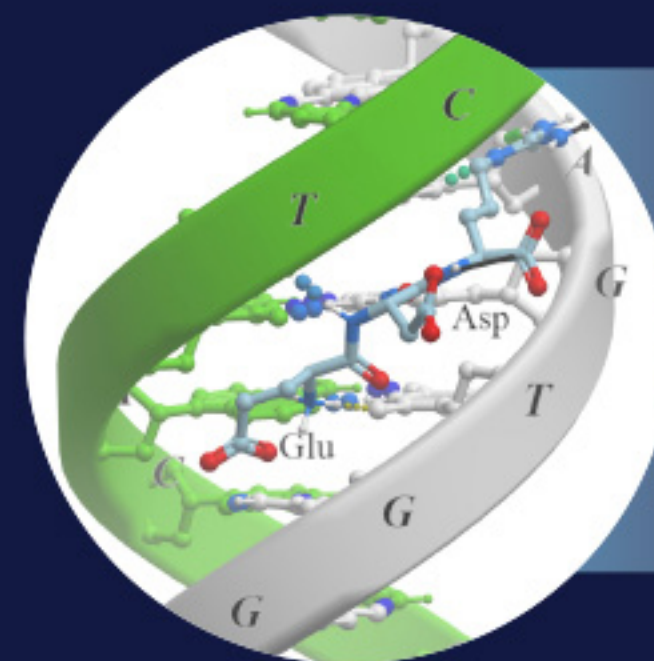
ХАВИНСОН ВЛАДИМИР ХАЦКЕЛЕВИЧ

Директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, главный научный сотрудник Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, вице-президент Геронтологического общества при РАН, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, лауреат премий Совета Министров и АН СССР им. К.М. Быкова



РУДСКОЙ АНДРЕЙ ИВАНОВИЧ

Ректор Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, академик РАН, профессор, доктор технических наук, лауреат премий Правительства Российской Федерации



ПЕПТИДЫ И ГЕНОМ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Монография

Санкт-Петербург
2022

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ИНСТИТУТ БИОРЕГУЛЯЦИИ И ГЕРОНТОЛОГИИ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ПЕТРА ВЕЛИКОГО

ПЕПТИДЫ И ГЕНОМ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Монография

Под редакцией

В. Х. Хавинсона и А. И. Рудского



ПОЛИТЕХ-ПРЕСС
Санкт-Петербургский
политехнический университет
Петра Великого

Санкт-Петербург
2022

ББК 24.239

П23

Рецензенты:

Академик РАН *А. В. Караулов*

Академик РАН *Е. А. Корнева*

Член-корреспондент РАН *В. С. Баранов*

Авторы:

*И. Г. Попович, Г. А. Рыжак, М. Г. Петухов, Н. С. Линькова,
Е. О. Кожевникова, Е. С. Миронова, Н. А. Красковская, А. Р. Ильина,
Н. В. Борушко (Колчина)*

Пептиды и геном: молекулярные механизмы нейропротекции : монография / В. Х. Хавинсон [и др.] ; под ред. В. Х. Хавинсона, А. И. Рудского. – СПб. : ПОЛИТЕХ-ПРЕСС, 2022. – 97 с.

Приведены результаты многолетних совместных научных исследований сотрудников Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого (СПбПУ), Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии и Института физиологии им. И. П. Павлова РАН. Представлена новая группа биологически активных (нейропротекторных) пептидов и их эффективность при использовании в различных экспериментальных моделях.

Изучены молекулярные механизмы действия пептидов. Впервые исследована *in silico* возможность взаимодействия коротких пептидов с ДНК, гистоновыми белками и нуклеосомой. Нейропротекторные трипептиды предотвращают потерю синаптических контактов в моделях нейродегенеративных заболеваний. Представлены результаты исследований эффективности коротких пептидов по восстановлению морфофункционального состояния нейронных сетей в модели болезни Альцгеймера *in vivo*.

Предназначена для специалистов в области медицины, молекулярной биологии, генетики, биофизики и биохимии.

Утверждено к печати

Ученым советом Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии,
президиумом Геронтологического общества при РАН

Печатается по решению

Совета по издательской деятельности Ученого совета
Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

© Хавинсон В. Х., Рудской А. И.,
научное редактирование, 2022

© Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии, 2022

© Санкт-Петербургский политехнический
университет Петра Великого, 2022

ISBN 978-5-7422-7742-2

doi:10.18720/SPBPU/2/id22-36

Ministry of science and higher education of the Russian Federation

SAINT PETERSBURG INSTITUTE
OF BIOREGULATION AND GERONTOLOGY
PETER THE GREAT
ST. PETERSBURG POLYTECHNIC UNIVERSITY

PEPTIDES AND GENOME: MOLECULAR MECHANISMS OF NEUROPROTECTION

Monograph

Edited by *V. Kh. Khavinson* and *A. I. Rudskoy*



POLYTECH-PRESS
Peter the Great
St. Petersburg Polytechnic
University

Saint-Petersburg
2022

Reviews:
Academician of the RAS *A. V. Karaulov*
Academician of the RAS *E. A. Korneva*
Corresponding member of the RAS *V. S. Baranov*

Authors:
G. A. Ryzhak, I. G. Popovich, M. G. Petukhov, N. S. Linkova, E. O. Kozhevnikova,
E. S. Mironova, N. A. Kraskovskaya, A. R. Ilina, N. V. Borushko (Kolchina)

Peptides and genome: molecular mechanisms of neuroprotection : monograph / V. Kh. Khavinson [et al.]; edited by V. Kh. Khavinson, A. I. Rudskoy. – St. Petersburg: POLYTECH-PRESS, 2022. – 97 p.

The monograph provides the results of the long-term collaborative research conducted by the scientists of Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University (SPbPU), St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, and I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (RAS). A new group of biologically active (neuroprotective) peptides and their effectiveness when used in various experimental models is presented.

The authors studied molecular mechanisms of peptide action. It is the first time when the possibility of interaction of short peptides with DNA, histones, and nucleosomes has been studied *in silico*. Neuroprotective tripeptides prevent the loss of synaptic contacts in models of neurodegenerative diseases. The monograph presents the results of studies on the effectiveness of short peptides in restoring the morphofunctional state of neural networks in Alzheimer's disease models *in vivo*.

The monograph is intended for specialists in medicine, molecular biology, genetics, biophysics, and biochemistry.

Approved for publication
by the Academic Board of St. Petersburg Institute of Bioregulation
and Gerontology, Presidium of the Gerontological Society of the RAS

Printed by the Publishing Council of the Peter the Great St. Petersburg
polytechnic university Academic Council.

ISBN 978-5-7422-7742-2
doi:10.18720/SPbPU/2/id22-36

© Khavinson V. Kh., Rudskoy A. I.,
academic editing, 2022
© St. Petersburg Institute of Bioregulation
and Gerontology, 2022
© Peter the Great St. Petersburg Polytechnic
University, 2022