

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/293166514>

35-year experience in research of peptide regulation of aging

Article in *Успехи геронтологии* · January 2009

CITATIONS

12

READS

718

2 authors:



[Vladimir Khavinson](#)

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

561 PUBLICATIONS 2,801 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Vladimir N Anisimov](#)

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russia

631 PUBLICATIONS 11,412 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

В. Х. Хавинсон¹, В. Н. Анисимов²

35-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ИССЛЕДОВАНИЙ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СТАРЕНИЯ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ, 197758 Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, Песочный-2; e-mail: aging@mail.ru

В статье обобщены результаты многолетних исследований авторов, посвященных изучению механизмов старения и эффективности пептидных биорегуляторов в профилактике возрастной патологии. Приводятся данные по оценке действия пептидов, полученные с использованием наиболее современных методик в научных учреждениях России, США, Великобритании, Германии, Италии, Испании, Франции. Предложена молекулярная модель комплементарного взаимодействия коротких пептидов с промоторными участками генов, которая лежит в основе инициации синтеза белка. Обсуждаются перспективы применения пептидных биорегуляторов для профилактики преждевременного старения трудоспособного населения России.

Ключевые слова: пептидные биорегуляторы, старение, возрастная патология, рак, профилактика

В течение многих лет феномен старения рассматривался в рамках этических и социальных проблем. Только за последнее столетие общество осознало, что процесс старения нужно исследовать в другом аспекте — как специальный физиологический механизм организма, имеющий определенное эволюционное значение [2].

Старение — самая сложная проблема медицины и биологии. Процесс старения — это постепенная инволюция тканей и нарушение функций организма. Симптомы старости появляются уже в конце репродуктивного периода и становятся более интенсивными по мере дальнейшего старения.

В конце XIX в. И. И. Мечников показал, что повышение клеточного иммунитета способствует увеличению продолжительности жизни. Он разработал фагоцитарную теорию иммунитета и считал, что в самом организме человека заложены возможности, позволяющие успешно бороться с патологической старостью [40].

Экспериментальные и клинические исследования в геронтологии показали, что иммунная защита организма является первой системной функцией, которая нарушается при старении [49, 87]. Пептидные экстракты тимуса и пептиды, выделенные из этих экстрактов, были первыми препаратами, предложенными для коррекции иммунодефицитного состояния [86, 92, 94].

Происхождение пула коротких регуляторных пептидов в молодом организме стало очевидным после открытия убиквитин-опосредованной деградации белков в протеосомах [88]. В этой работе показано, что короткие пептиды играют важную роль в передаче биологической информации, как, например, аутокринные гормоны и нейропептиды. Один высокомолекулярный белок может быть гидролизован разными путями, что приводит к возникновению нескольких коротких пептидов. Этот механизм может производить пептиды, несущие совершенно разные биологические функции по сравнению с материнской макромолекулой [95]. Было показано, что в макромолекулах белков имеется несколько типов повторяющихся блоков аминокислотных остатков с заряженными боковыми группами. Наибольшее количество таких блоков статистически достоверно содержится в структурах факторов транскрипции [97].

В 1961 г. F. Jacob и J. Monod [96] предложили модель генетической регуляции белкового синтеза при участии низкомолекулярного лиганда, который вытесняет репрессор и вызывает аллостерический конформационный переход в структуре ДНК в бактериальной клетке. Однако в теориях генного контроля синтеза белков высших организмов регулирующая роль коротких пептидов до начала работ нашего коллектива не рассматривалась.

При старении, кроме снижения иммунитета, происходят и другие изменения на клеточном уровне. В частности, внутренняя структура клеточного ядра также изменяется при старении. ДНК-белковый комплекс клеточного ядра (хроматин) самоорганизуется в хромосомы только при клеточном делении. В стационарном состоянии хроматин существует в двух разновидностях — эухроматин и гетерохроматин [120]. Гетерохроматин обычно локализован на периферии ядра и содержит, в целом, неактивную часть генома: гены, блокированные репрессорами. Соотношение эухроматин/гетерохроматин меняется при старении за счет уменьшения

Видовой предел жизни человека — 110–120 лет



Рис. 1. Видовая продолжительность жизни человека и его биологический резерв

содержания активного эухроматина, что определяет снижение синтеза белка в клетке [121].

Таким образом, фаза старения организма имеет много уровней дисфункции и может быть классифицирована как системный синдром [2]. Перспективные результаты коррекции иммунодефицитов с помощью эндогенных регуляторных пептидов безусловно указывали на необходимость дальнейшего расширения исследований [39, 92].

Известно, что видовой предел продолжительности жизни животных и человека примерно на 30–40 % превышает среднюю длительность жизни. Это связано с воздействием на организм разных неблагоприятных факторов, которые приводят к изменению экспрессии и структуры генов, что сопровождается нарушением синтеза белка и снижением функций организма (рис. 1).

В начале 1970-х гг. нами изучался механизм иммунодепрессии в эксперименте и в клинических исследованиях. Было установлено, что по мере старения происходит инволюция центрального

органа иммунной системы — тимуса и нейроэндокринной системы — эпифиза [2, 37, 49]. Также было выявлено существенное снижение синтеза белка в клетках разных тканей организма [26].

Для восстановления функций тимуса, эпифиза и других органов нами был разработан специальный метод для извлечения, очищения и фракционирования низкомолекулярных пептидов из экстрактов этих органов [38, 49, 99, 100, 123, 124]. Выделенные низкомолекулярные пептиды из тимуса (препарат «Тималин») и из эпифиза (препарат «Эпиталамин») животных были изучены в разных биологических моделях. Эти пептидные препараты в многочисленных экспериментах способствовали достоверному увеличению средней и, в ряде случаев, максимальной продолжительности жизни мышей и крыс (табл. 1), а также замедлению у них старения репродуктивной системы, двигательной активности и физической выносливости [20, 49, 52, 68–72, 89, 98]. Особенно следует отметить отчетливую корреляцию увеличения средней продолжительности жизни и основного показателя клеточного иммунитета (реакция бластной трансформации лимфоцитов в ответ на фитогемагглютинин — РБТЛ с ФГА), характеризующего функцию Т-лимфоцитов [73].

Значительное увеличение средней продолжительности жизни животных было связано, безусловно, с тем, что низкомолекулярные пептиды, выделенные из эпифиза и тимуса, обладали достоверной противоопухолевой активностью в отношении ряда перевиваемых опухолей, тормозили спонтанный и индуцированный канцерогенез у крыс и мышей разных линий, включая трансгенных (табл. 2) [2, 12, 39, 49, 66, 74, 76, 109].

Таблица 1

Влияние пептидных биорегуляторов на продолжительность жизни лабораторных животных

Вид, линия животных	Пол	Начало введения, мес	Продолжительность жизни, % к контрольной группе			Популяционная скорость старения, % к контрольной группе	Влияние на развитие спонтанных опухолей	Номер ссылки
			средняя	СПЖ 10 % последних особей	максимальная			
Эпиталамин								
Крысы	Самки	3,5	+25*	+27*	+6	−52*	↓	[89]
Крысы		15	+6	НО	+9	−72*	↓	[16]
Мыши C3H/Sn		3,5	+31*	+20*	+14	−27*	↓	[10, 73]
Мыши		3,5	+13	0	+5	−23*	↓	[11]
SHR		3,5	+11*	0	−2	+2	↓	[7, 80]
		12	+6	НО	−3	НО	↓	[7, 80]

Вид, линия животных	Пол	Начало введения, мес	Продолжительность жизни, % к контрольной группе			Популяционная скорость старения, % к контрольной группе	Влияние на развитие спонтанных опухолей	Номер ссылки
			средняя	СПЖ 10 % последних особей	максимальная			
Тималин								
Мыши C3H/Sn	Самки	3,5	+28*	НО	+11	НО	↓	[10, 73]
Мыши		3,5	+12*	0	0	−9	↓	[11]
SHR		3,5	−2	НО	−6	НО	↓	[7, 80]
		12	+13a	НО	0	НО	↓	[7, 80]
Glu-Trp								
Крысы	Самки	4	+2	+10	+14	−42*	↓	[75]
Lys-Glu								
Мыши CBA	Самки	6	+3*	+3	+7	−23*	↓	[12, 50, 72]
Ala-Glu-Asp-Gly								
Крысы	Самки	4	LD: −9	LD: −13*	LD: −6	LD: +26*	↓	[27]
			LL: +10*	LL: −5	LL: +3	LL: −4	↓	
			NL: +1	NL: +17*	NL: +11	NL: −36*	↓	
	Самцы	4	LD: −2	LD: +7	LD: +13	LD: 0	↓	[28]
			LL: +9	LL: +1	LL: +1	LL: +25*	↓	
			NL: +5	NL: +5	NL: +9	NL: +5	↓	
Мыши SHR	Самки	3	0	+13*	12	−29*	↓	[78]
Мыши CBA		6	+5*	+14	+42	−46*	↓	[51, 72]
Мыши SAMR-1		2	+5	−9	−8	+66	=	[14, 83]
Мыши SAMP-1	Самки	2	+7*	+1	+8	+59	=	[14, 83]
Мыши HER 2/neu		2	K: −12*	K: −3	K: −16	+18	↓	[18, 79, 128]
			П: +13*	П: +13*	П: +12	−6	↓	
DSIP								
Мыши SHR	Самки	3	+2	+17*	+24	−16*	↓	[127]

* Разница с контролем статистически достоверна, $p < 0,05$

Примечание. НО — не определяли; К — курсовое введение, П — постоянное; DSIP — delta-sleep inducing peptide, Trp-Ala-Gly-Asp-Als-Ser-Gly-Glu; LD — световой режим 12 ч : 12 ч; LL — 24 ч свет; NL — естественное освещение Северо-Запада России; ↓ — снижение частоты и/или множественности и/или увеличение латентного периода опухолей; = — отсутствие эффекта

Таблица 2

Влияние пептидных биорегуляторов на индуцированный канцерогенез у лабораторных животных

Препарат	Вид, линия животных	Канцерогенный агент	Основная локализация опухолей	Влияние на развитие опухолей	Номер ссылки
Эпиталамин	Крысы	ДМБА	Молочная железа	↓	[90]
		НЭМ трансплацентарно	Нервная система, почки	↓	[25, 64]
		рентгеновское облучение	Злокачественные опухоли разных локализаций	↓	[9]

Препарат	Вид, линия животных	Канцерогенный агент	Основная локализация опухолей	Влияние на развитие опухолей	Номер ссылки
Тималин	Крысы	ДМБА	Молочная железа	↓	[6]
		НЭМ трансплацентарно	Нервная система, почки	↓	[25, 64]
		рентгеновское облучение	Злокачественные опухоли разных локализаций	↓	[9]
	Мыши	рентгеновское облучение	Молочная железа	↓	[17]
<i>Glu-Trp</i>	Крысы	^{90}Sr и ^{137}Cs	Молочная железа	↓	[8]
<i>Lys-Glu</i>	Крысы	БГБНА	Мочевой пузырь	↓	[41]
	Мыши <i>SHR</i>	ДМГ	Толстая кишка	↓	[42]
	Мыши <i>FVB/N</i>	<i>HER-2/neu</i>	Молочная железа	↑	[1, 79]
<i>Ala-Glu-Asp-Gly</i>	Крысы	постоянное освещение	Опухоли разных локализаций	↓	[27, 28]
		естественное освещение*	Опухоли разных локализаций	↓	[27, 28]
		ДМГ	Толстая кишка	↓	[77, 117]
	Мыши <i>C3H/He</i>	<i>MMTV</i>	Молочная железа	↓	[46]
	Мыши <i>FVB/N</i>	<i>HER-2/neu</i>	Молочная железа	↓	[25]

* Естественное освещение Северо-Запада России (г. Петрозаводск)

Примечание. БГБНА — *N*-бутил-*N*(4-гидроксibuтил)-нитрозамин; ДМБА — 7,12-диметилбенз(а)-антрацен; ДМГ — 1,2-диметилгидразин; НЭМ — *N*-нитрозоэтилмочевина; *HER-2/neu* — онкоген рака молочной железы; *MMTV* — вирус рака молочной железы мышей

Введение самцам и самкам крыс эпиталона оказывало нормализующее влияние на свободно-радикальные процессы, большинство гормонально-метаболических и поведенческих показателей у животных, содержащихся в условиях постоянного или естественного режимов освещения, и приводило к замедлению процессов старения, торможению развития у них возрастной патологии, включая новообразования, и увеличению продолжительности жизни [27, 28].

В специальных экспериментах было установлено, что короткие пептиды, выделенные из разных органов и тканей, а также их синтезированные аналоги (ди-, три-, тетрапептиды), обладают достоверной тканеспецифической (геноспецифической) активностью как в культуре клеток, так и в экспериментальных моделях у молодых и старых животных [47, 101].

Воздействие 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 [26].

Особенно значимым явился факт восстановления репродуктивной системы у старых самок крыс после введения пептидного препарата эпифиза [21, 89]. Так, состояние постоянного эструса у животных, аналогичная менопаузе у женщин, с исходного значения 95 % уменьшилась после вве-

дения препарата до 52 %, а остальные фазы цикла, характерные для нормы, возросли с исходных 5 до 48 %. Необходимо подчеркнуть, что в другом эксперименте исходно ни у одной крысы беременность после спаривания не наступала. После введения препарата эпифиза при повторном спаривании у четырех животных из 16 наступила беременность и у них родились по 5–9 здоровых крысят [21, 89].

Таким образом, были установлены главные преимущества низкомолекулярных пептидов: они обладали высокой биологической активностью, проявляли тканеспецифичность, у них отсутствовала видоспецифичность и иммуногенность. Эти характеристики сближали регуляторные пептиды с пептидными гормонами [49, 98, 119].

В течение многих лет проводилось подробное изучение молекулярных масс, химических свойств, аминокислотного состава и последовательности аминокислот низкомолекулярных пептидов из тимуса, эпифиза и других органов [114, 123–126, 130]. Полученные результаты были использованы для осуществления химического синтеза некоторых коротких пептидов. Сравнение показало, что биологическая активность природных и синтетических препаратов в основном идентична. Так, например, дипептид *Glu-Trp* стимулировал иммунитет [37, 98, 125, 126]. Биологическая активность природных и синтетиче-

ских пептидов была сходной при стандартном тестировании в культуре тканей и у животных (см. табл. 1 и 2) [49, 98]. Препарат эпифиза «Эпиталамин» и синтетический пептид эпиталон при добавлении в питательную среду на стадии личинок существенно (до 52 %) увеличивали среднюю продолжительность жизни самцов и самок дрозофил разных линий [13, 56, 58–60, 81, 82]. Эти результаты указывали на перспективность применения пептидов в качестве геропротекторных препаратов. Учитывая актуальность поиска новых лекарственных средств — геропротекторов, были проведены доклинические исследования на разных структурных уровнях.

На уровне целого организма у разных животных было продемонстрировано значительное разнообразие биологической активности коротких пептидов и особенно пептидов тимуса и эпифиза, включающее антиоксидантный эффект, влияние на пролиферативную активность и апоптоз (табл. 3) [3, 4, 15, 19, 30, 45, 53, 57, 63, 67, 85, 91, 110, 111, 113, 118, 129].

На уровне клеточных структур было обнаружено, что короткие пептиды активируют гетерохроматин в клеточных ядрах людей старческого возраста [120, 121].

Как уже упоминалось выше, в клеточном ядре существуют две разновидности хроматина: светлый эухроматин и плотный гетерохроматин, расположенный рядом с ядерной мембраной. Транскрипция генов имеет место в светлой фазе — в эухроматине. При старении объем гетерохроматина в ядре увеличивается, в среднем, от 63 до 80 %. Регуляторные пептиды увеличивают содержание эухроматина в ядре. Это означает, что большее число генов оказывается доступным для факторов транскрипции, транскрипция генной информации происходит более интенсивно и синтез белка увеличивается. Иными словами, чем выше содержание эухроматина в ядре, тем интенсивнее синтез белка в клетке [98, 120, 121].

Крайне важным явилось обнаружение способности пептидов индуцировать дифференцирование полипотентных клеток [112]. Так, добавление пептидов сетчатки к полипотентным клеткам эктодермы ранней гастрюлы лягушки *Xenopus laevis* привело к возникновению клеток сетчатки и пигментного эпителия. Это наблюдение в значительной степени объясняет явный клинический эффект препарата у людей при дегенеративных заболеваниях сетчатки [112] и у животных с генетически детерминированным пигментным ретинитом [98].

На уровне хромосом число хромосомных aberrаций используется как маркер повреждений ДНК в стареющем организме. Соматические мутации могут возникать из-за накопления устойчивых aberrаций и

лежат в основе возрастной патологии, включая развитие злокачественных опухолей. Достоверная антимутагенная и репаративная активность пептидов тимуса и эпифиза была подтверждена снижением числа хромосомных aberrаций в клетках костного мозга и эпителия роговицы животных с ускоренным старением [43].

На уровне регуляции активности генов установлено, что пептиды *Lys-Glu* и *Ala-Glu-Asp-Gly* при введении в организм трансгенных мышей подавляют экспрессию гена *HER-2/neu* (рак молочной железы человека) в 2–3,6 раза, по сравнению с контролем. Это подавление экспрессии гена сопровождается достоверным уменьшением диаметра опухоли [1, 79].

Обнаружено, что добавление тетрапептида *Ala-Glu-Asp-Gly* в культуру легочных фибробластов человека индуцирует экспрессию гена теломеразы, активность теломеразы и способствует удлинению теломера в 2,4 раза. Активация экспрессии гена сопровождается увеличением числа делений клеток на 42,5 %, что демонстрирует преодоление предела клеточного деления Хейфлика [54, 55].

Таблица 3

Биологические эффекты *Lys-Glu* и *Ala-Glu-Asp-Gly**

Показатель	<i>Lys-Glu</i>	<i>Ala-Glu-Asp-Gly</i>
Масса тела	↑	↑
Поглощение корма	=	=
Двигательная активность	↓	↓
Физическая сила и выносливость	↑	0
Длительность эстрального цикла	=	↓
Число коротких эстральных циклов	=	↑
Возраст выключения эстральной функции	=	↑
Температура тела	↓	↓
Антиоксидантный эффект	=	↑
Развитие спонтанных опухолей	↓=	↓
Индукцированный канцерогенез	↓=	↓
Перевиваемые опухоли	↓=	↓=
Продолжительность жизни		
средняя	=	↑
последних 10 %	↑	↑
максимальная	↑	↑

* По сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе

Примечание. = — отсутствие эффекта;

↑ — увеличение; ↓ — уменьшение

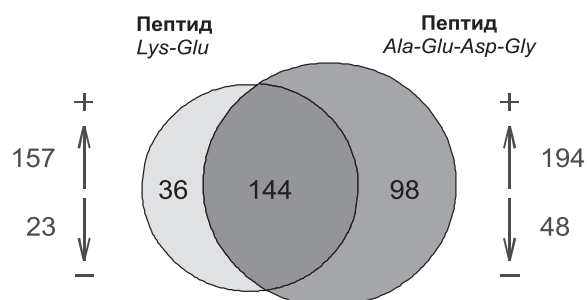


Рис. 2. Влияние пептидов на экспрессию генов в сердце мыши (исследование выполнено совместно с Национальным институтом старения, Балтимор, США) [49].

Исследовано 15247 генов (ДНК-микрочиповая технология); максимальное повышение — в 6,61 раза, максимальное снижение — в 2,71 раза

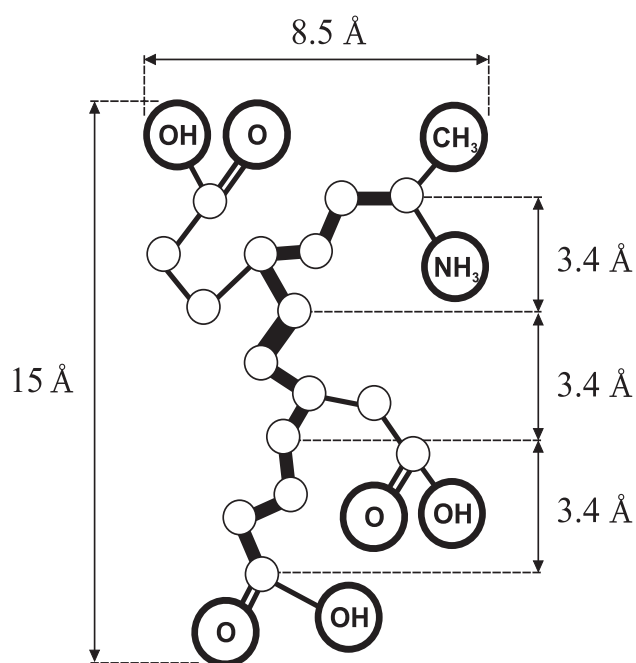


Рис. 3. Развернутая конформация пептида *Ala-Glu-Asp-Gly* (проекция на плоскость).

Представлены концевые и боковые функциональные группы, способные к комплементарным взаимодействиям с ДНК. —NH₃, —OH — протон-донорные группы; =O — протон-акцепторные группы; —CH₃ — гидрофобная (метильная) группа. Утолщенная линия обозначает основную пептидную цепь

С использованием ДНК-микрочиповой технологии исследовали влияние ди- и тетрапептидов *Lys-Glu*, *Glu-Trp*, *Ala-Glu-Asp-Gly*, *Ala-Glu-Asp-Pro* на экспрессию 15247 генов сердца и головного мозга мышей до и после введения пептидов [23, 24, 53, 65]. В эксперименте использовали клоны, входящие в библиотеку кДНК Национального института старения США. Были получены уникальные данные по изменению экспрессии разных генов под влиянием пептидов (рис. 2). Важным выводом явилось то, что каждый

пептид специфически регулирует конкретные гены. Результаты эксперимента указывают на существующий механизм пептидной регуляции генетической активности. В эксперименте было также установлено, что дипептид *Lys-Glu*, обладающий иммуномодулирующей активностью, регулирует экспрессию гена интерлейкина-2 в лимфоцитах крови [104].

На молекулярном уровне существовал очевидный разрыв между многочисленными доказательствами специфических эффектов, вызванных регуляторными пептидами в активации транскрипции генов [53, 55, 56, 61, 65, 104–106, 115], и ограниченными схемами процесса, который лежит в основе селективного связывания фактора транскрипции со специфическими сайтами ДНК. При этом неспецифическое связывание белков с двойной спиралью ДНК было доказано физико-химическими методами [44]. Для активации транскрипции гена в клетках высших организмов, как правило, требуются десятки макромолекулярных активаторов и факторов транскрипции.

Нами была предложена молекулярная модель взаимодействия регуляторных пептидов и двойной спирали ДНК на промоторном участке гена (рис. 3, 4) [44, 106, 115].

Геометрическая и химическая комплементарность аминокислотной последовательности пептида и последовательности нуклеотидных пар ДНК были положены в основу молекулярной модели. Регуляторный пептид распознает специфический сайт в двойной спирали ДНК, если его собственная аминокислотная последовательность комплементарна на достаточном протяжении последовательности нуклеотидов ДНК, другими словами — их взаимодействие специфично из-за совпадения последовательностей.

Каждая последовательность нуклеотидных пар в двойной спирали ДНК образует уникальный узор функциональных групп на поверхности большой канавки двойной спирали ДНК. Пептид в развернутой β -конформации может комплементарно расположиться в большой канавке ДНК вдоль оси двойной спирали. Литературные данные о молекулярной геометрии двойной спирали ДНК и пептидной β -нити были использованы для того, чтобы найти последовательность нуклеотидных пар для специфического связывания ДНК и пептида *Ala-Glu-Asp-Gly*. Скрининг показал, что этот тетрапептид может быть размещен в большой канавке ДНК с последовательностью нуклеотидов на ведущей цепи *ATTTG* (или *ATTTС*) в соответствии с комплементарностью расположения их функциональных групп [44].

Для экспериментальной проверки молекулярной модели были использованы синтетические препараты: ДНК [поли(*dA-dT*) : поли(*dA-dT*)] (двойная спираль) и тетрапептид *Ala-Glu-Asp-Gly*. С помощью гельхроматографии было доказано, что пептид *Ala-Glu-Asp-Gly* образует устойчивый межмолекулярный комплекс с двойной спиралью ДНК [115].

Комплементарное связывание пептида с последовательностью нуклеотидов на ведущей цепи ТАТАТА двойной спирали может быть осуществлено посредством шести водородных и одной гидрофобной связей между функциональными группами обоих участников.

В нормальных физиологических условиях ДНК существует в форме двойной спирали, две полимерных цепи которой удерживаются вместе водородными связями между парами оснований на каждой цепи. Большинство биологических процессов, включающих ДНК (транскрипция, репликация), требует, чтобы двойная спираль разделилась на отдельные цепи. В частности, известно, что локальное разделение цепей двойной спирали предшествует транскрипции генов РНК полимеразой. Для того, чтобы началась транскрипция (синтез матричной РНК), двойная спираль ДНК должна быть освобождена от гистонов, а в том месте, где начинается синтез матричной РНК, цепи двойной спирали должны быть разделены (рис. 5).

С использованием спектрофотометрии в ультрафиолетовой области растворов синтетической двойной спирали ДНК и тетрапептида *Ala-Glu-Asp-Gly* обнаружен концентрационно зависимый гиперхромный эффект (увеличение оптической плотности раствора при длине волны 260 нм) в смеси пептида 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) [44, 106, 115].

В специальном эксперименте установлено, что разделение цепей (плавление) свободной ДНК происходит при температуре +69,5 °С. В системе ДНК с тетрапептидом плавление спирали произошло при +28 °С и характеризовалось снижением показателей энтропии и энтальпии примерно в 2 раза [62]. Этот факт указывает на термодинамически облегченный путь разделения цепей ДНК при температурном режиме, характерном для биохимических процессов большинства живых организмов. Эксперименты *in vitro* показывают, что короткий

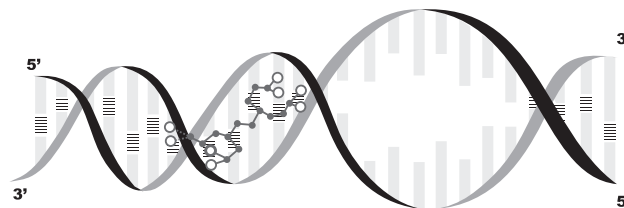


Рис. 5. Локальное разделение цепей [поли(*dA-dT*) : поли(*dA-dT*)] в результате связывания пептида *Ala-Glu-Asp-Gly* в большой канавке двойной спирали ДНК

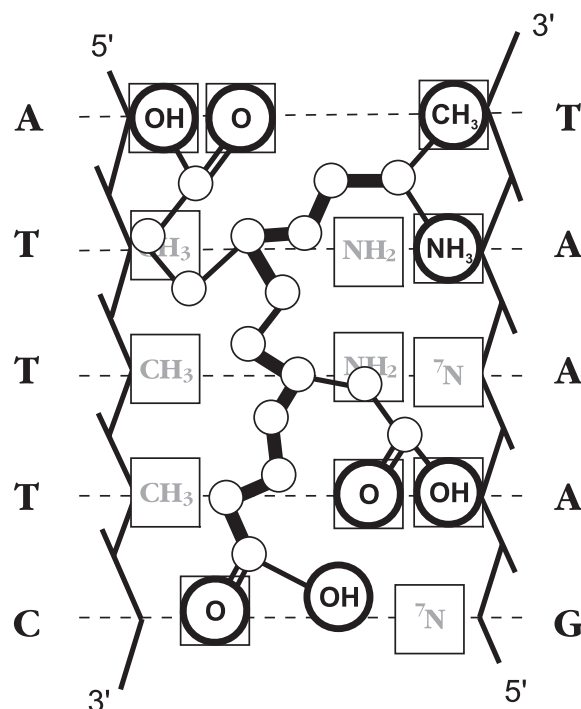


Рис. 4. Модель комплементарного взаимодействия пептида *Ala-Glu-Asp-Gly* с двойной спиралью ДНК (комплекс ДНК-пептид на промоторном участке гена теломеразы)

пептид определенной структуры и аминокислотной последовательности может участвовать в активации транскрипции генов на этапе разделения цепей двойной спирали ДНК. Биохимический аспект этого факта состоит в сходстве структуры и аминокислотной последовательности регуляторного пептида и специфического участка пептидной цепи макромолекулярного фактора транскрипции.

Таким образом, изучение биологической активности пептидов на разных структурных уровнях и физико-химических процессов их взаимодействия показало несомненную высокую физиологическую активность пептидных регуляторов. Основным выводом явилось то, что пептиды обладают способностью регулировать экспрессию генов. В до-

клинических исследованиях установлена высокая биологическая активность и безопасность синтезированных пептидов [49, 98]. Так, введение пептидов *Lys-Glu*, *Ala-Glu-Asp-Gly* животным способствовало уменьшению частоты развития опухолей и увеличению средней продолжительности жизни (см. табл. 1, 2). Пептид *Ala-Glu-Asp-Pro* стимулировал регенерацию нерва [45], пептид *Lys-Glu-Asp-Trp* снижал уровень глюкозы в крови у животных с экспериментальным сахарным диабетом [48, 107].

Учитывая достоверную биологическую активность пептидов, следующим целесообразным этапом явилось изучение пептидных регуляторов у обезьян. Значительным достижением оказался результат восстановления уровня секреции мелатонина до нормы у старых обезьян после введения пептида эпифиза [29, 93, 102]. У этих же старых обезьян после введения пептида восстановился до нормы суточный ритм секреции основного гормона надпочечников — кортизола.

Учитывая обнадеживающие данные, свидетельствующие о высокой геропротекторной активности как природных тканеспецифических, так и синтетических пептидных препаратов, особое внимание в последние годы было уделено изучению геропротекторной активности пептидов у людей пожилого и старческого возраста [31–33, 108]. Так, ежегодное курсовое применение препаратов тимуса и эпифиза привело к достоверному снижению смертности (табл. 4), что было связано с улучшением функции иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, мозга, повышением плотности костной ткани [31–33]. Следует отметить, что применение препарата тимуса привело к снижению в два раза частоты острых респираторных заболеваний [31–33, 108, 113]. Особенно значимым явился факт восстановления уровня секреции мелатонина у пациентов после введения препарата эпифиза [32, 34, 36]. Эти результаты открывают перспективы для решения демографических проблем [5].

Таблица 4

Влияние пептидных препаратов на уровень смертности пациентов пожилого и старческого возраста [32]

Группа	Показатель	Контрольная группа (применение поливитаминов)	Применение	
			препарата эпифиза	комплекса препаратов тимуса и эпифиза
Пожилой возраст (60–74 года)	Исходный средний возраст, лет	69,3±2,2	71,1±1,4	Исследование не проводилось
	Смертность в течение 8 лет, %	13,6	8,5*	
	Смертность в течение 12 лет, %	44,1	22,3*	
Старческий возраст (75–89 лет)	Исходный средний возраст, лет	80,2±1,6	81,5±2,1	82,1±2,3
	Смертность в течение 6 лет, %	81,8	45,8*	33,3*

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем в контрольной группе

Заключение

Исследование механизмов старения показало, что в основе этого процесса лежит инволюция основных органов и тканей организма, которая сопровождается снижением синтеза белка в клетках.

Выделенные из органов молодых животных пептиды при введении в организм способны индуцировать синтез белка, что сопровождается восстановлением основных функций.

Установлено, что длительное применение у животных (как правило, со второй половины жизни) пептидов — как выделенных из органов, так и синтезированных из аминокислот аналогов — приводит к достоверному увеличению средней продол-

жительности жизни на 20–40 % и достижению видового предела.

Обнаружено, что короткие пептиды (ди-, три- и тетрапептиды) способны комплементарно взаимодействовать на промоторном участке генов со специфическими сайтами связывания ДНК, вызывая разделение цепей двойной спирали и активацию РНК полимеразы. Выявление феномена пептидной активации транскрипции генов указывает на природный механизм поддержания физиологических функций организма, в основе которого лежит комплементарное взаимодействие ДНК и регуляторных пептидов. Этот процесс является фундаментом развития и функционирования жи-

вой материи (рис. 6, 7), а старение представляет собой эволюционно детерминированный биологический процесс возрастного изменения экспрессии и структуры генов.

Профилактическое применение пептидных препаратов у людей привело к значительному восстановлению основных физиологических функций и достоверному снижению смертности в разных возрастных группах в течение 6–12 лет.

Необходимо подчеркнуть, что данный подход к профилактике старения базируется не только на экспериментальных и клинических данных, но и на технологических разработках, имеющих мировую новизну [53, 84, 98, 99, 100, 106, 110, 114].

Авторы и их коллективы смеют надеяться, что весь комплекс 35 летних экспериментальных и клинических исследований может явиться важным вкладом в развитие научного наследия выдающегося отечественного ученого И. И. Мечникова в области геронтологии и принести большую пользу людям, особенно в пожилом и старческом возрасте.

Авторы выражают искреннюю признательность академикам РАН В. Т. Иванову, С. Г. Ингевечтому, А. Д. Ноздрачеву, академикам РАН и РАМН М. А. Пальцеву и Р. В. Петрову, академикам РАМН В. Г. Артамоновой, И. П. Ашмарину, Н. П. Бочкову, Ф. И. Комарову, Е. А. Корневой, Б. А. Лапину, Н. П. Напалкову, Г. А. Софронову, К. В. Судакову, Б. И. Ткаченко, В. А. Тутельяну, академикам АМН Украины, членам-корреспондентам РАМН О. В. Коркушко и Г. М. Бутенко, члену-корреспонденту РАН Д. П. Дворецкому, члену-корреспонденту РАМН Г. М. Яковлеву, профессорам А. В. Арутюняну, Н. Д. Гончаровой, И. М. Кветному, Б. И. Кузнику, В. В. Малинину, В. Г. Морозову, Г. А. Рыжак, Л. К. Шатаевой, докт. мед. наук М. А. Забежинскому, докт. биол. наук И. Г. Попович, докт. мед. наук В. Б. Шатило, заслуженному врачу РФ Л. В. Козлову, канд. хим. наук Е. И. Григорьеву, кандидатам медицинских наук С. В. Анисимову, И. Э. Бондареву и И. А. Виноградовой, кандидатам биологических наук И. Н. Алимовой, Н. Ю. Заварзиной, О. Н. Михайловой,

Литература

1. Алимова И. Н., Забежинский М. А., *Provinciali M.* и др. Влияние эпигенетических и вилонина на развитие опухолей молочной железы у самок трансгенных мышей *erbB-2/neu* // *Вопр. онкол.* 2002. Т. 48. № 1. С. 57–60.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
3. Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Хавинсон В. Х. Мелатонин и эпигенетические процессы перекисного окисления липидов у крыс // *Докл. РАН.* 1996. Т. 348. № 2. С. 765–767.
4. Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Хавинсон В. Х. Влияние мелатонина и эпигенетических процессов на активность системы антиоксидантной защиты у крыс // *Докл. РАН.* 1997. Т. 352. № 6. С. 831–833.



Рис. 6. Роль пептидов в цикле биосинтеза ДНК, РНК, белков

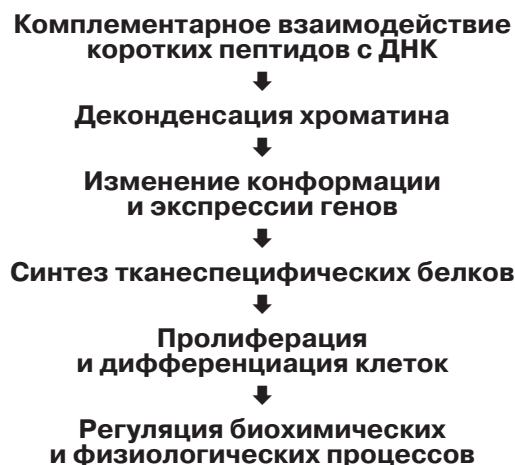


Рис. 7. Механизм пептидной регуляции развития живой материи

С. В. Розенфельд, А. В. Семенченко, канд. техн. наук А. И. Михальскому и зарубежным коллегам — профессорам J. Atzpodien (Германия), K. R. Boheler (США), С. Franceschi (Италия), E. Lakatta (США), Т. А. Лежаве (Грузия), J. Martinez (Франция), М. Passeri (Италия), Y. Touitou (Франция), I. Zisman (Израиль), А. И. Яшину (США) за многолетнюю помощь и участие в работе.

5. Анисимов В. Н., Баранов В. С., Хавинсон В. Х. и др. Программа «Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения России». СПб.: ИПК «КОСТА», 2008.
6. Анисимов В. Н., Данецкая Е. В., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Тормозящее влияние полипептидного фактора тимуса на развитие аденокарцином молочной железы, индуцированных 7,12-диметилбенз(а)антраценом у самок крыс // *Докл. АН СССР.* 1980. Т. 250. № 6. С. 1485–1487.
7. Анисимов В. Н., Локтионов А. С., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Увеличение продолжительности жизни и снижение частоты опухолей у мышей при введении полипеп-

тидных факторов тимуса и эпифиза, начатом в разном возрасте // Докл. АН СССР. 1988. Т. 302. № 2. С. 473–476.

8. Анисимов В. Н., Мирецкий Г. И., Морозов В. Г. и др. Влияние синтетического иммуномодулятора тимогена на радиационный канцерогенез у крыс // Вопр. онкол. 1992. Т. 38. № 4. С. 451–458.

9. Анисимов В. Н., Мирецкий Г. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидных факторов тимуса и эпифиза на радиационный канцерогенез // Бюл. exper. биол. 1982. Т. 94. № 7. С. 80–82.

10. Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Увеличение продолжительности жизни и снижение частоты опухолей у мышей C3H/Sp под влиянием полипептидных факторов тимуса и эпифиза // Докл. АН СССР. 1982. Т. 263. № 3. С. 742–745.

11. Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидных факторов тимуса, костного мозга, эпифиза и сосудов на продолжительность жизни и развитие опухолей у мышей // Докл. АН СССР. 1987. Т. 293. № 4. С. 1000–1004.

12. Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Дильман В. М. Сопоставление противоопухолевой активности экстрактов эпифиза, гипоталамуса, мелатонина и сигетина у мышей с перевивным раком молочной железы // Вопр. онкол. 1973. Т. 19. № 10. С. 99–101.

13. Анисимов В. Н., Мыльников С. В., Опарина Т. И., Хавинсон В. Х. Влияние мелатонина и эпителина на продолжительность жизни и перекисное окисление липидов у *Drosophila melanogaster* // Докл. РАН. 1997. Т. 352. № 5. С. 704–707.

14. Анисимов В. Н., Попович И. Г., Забежинский М. А. и др. Влияние эпителина и мелатонина на продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез у мышей с ускоренным старением (SAM) // Вопр. онкол. 2005. Т. 51. № 1. С. 93–98.

15. Анисимов В. Н., Прокопенко В. М., Хавинсон В. Х. Мелатонин и эпителин угнетают процесс свободнорадикального окисления у крыс // Докл. РАН. 1995. Т. 343. № 4. С. 557–559.

16. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидного препарата эпифиза на продолжительность жизни и частоту спонтанных опухолей у старых самок крыс // Докл. АН СССР. 1991. Т. 319. С. 250–254.

17. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х. Применение пептидных препаратов эпифиза (шишковидной железы) в онкологии: двадцатилетний опыт исследования эпителина // Вопр. онкол. 1993. Т. 39. С. 131–142.

18. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Алимова И. Н. и др. Эпителин угнетает развитие опухолей и экспрессию онкогена HER-2/neu в опухолях молочной железы у трансгенных мышей с ускоренным старением // Бюл. exper. биол. 2002. Т. 133. № 2. С. 199–203.

19. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Влияние эпителина на свободнорадикальные процессы у человека и животных // Успехи геронтол. 1999. Т. 3. С. 133–142.

20. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: двадцатилетний опыт исследований // Успехи соврем. биол. 1993. Т. 113. № 6. С. 752–762.

21. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Дильман В. М. Снижение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию эстрогенов под влиянием экстракта эпифиза у старых самок крыс // Докл. АН СССР. 1973. Т. 213. № 2. С. 483–485.

22. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Заварзина Н. Ю. и др. Влияние пептида эпифиза на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей // Рос. физиол. журн. 2001. Т. 87. № 1. С. 125–136.

23. Анисимов С. В., Бохелер К. Р., Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Изучение действия пептидов вилона и эпителина на экспрессию генов в сердце мыши с помощью технологии на основе микрочипов // Бюл. exper. биол. 2002. Т. 133. № 3. С. 340–347.

24. Анисимов С. В., Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Влияние мелатонина и тетрапептида на экспрессию генов в головном мозге мышей // Бюл. exper. биол. 2004. Т. 138. № 11. С. 570–576.

25. Беспалов В. Г., Александров В. А., Анисимов В. Н. и др. Влияние полипептидных факторов тимуса, эпифиза, костного мозга и переднего гипоталамуса на реализацию трансплацентарного канцерогенеза // Экспер. онкол. 1984. Т. 6. № 5. С. 27–30.

26. Бродский В. Я., Хавинсон В. Х., Золотарев Ю. А. и др. Ритм синтеза белка в культурах гепатоцитов крыс разного возраста. Норма и действие пептида ливагена // Изв. АН. Сер. биол. наук. 2001. № 5. С. 517–521.

27. Виноградова И. А., Букалев А. В., Забежинский М. А. и др. Влияние пептида Ala-Glu-Asp-Gly на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс при разных световых режимах // Бюл. exper. биол. 2007. Т. 144. № 12. С. 676–681.

28. Виноградова И. А., Букалев А. В., Забежинский М. А. и др. Геропротекторный эффект пептида Ala-Glu-Asp-Gly у самок крыс, содержащих при разных режимах освещения // Бюл. exper. биол. 2008. Т. 145. № 4. С. 455–460.

29. Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х., Лапин Б. А. Регулирующее влияние эпителина на продукцию мелатонина и кортизола у старых обезьян // Бюл. exper. биол. 2001. Т. 131. № 4. С. 466–468.

30. Дятлов Р. В., Красовская И. Е., Ехвалова Т. В. и др. Сравнение антиоксидантных свойств мелатонина, эпителина и глутатиона методом люминолзависимой хемилюминесценции in vitro // Докл. РАН. 1997. Т. 356. № 1. С. 129–131.

31. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука, 2002.

32. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006.

33. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А. Геропротекторный эффект пептидного препарата эпифиза эпителина у пожилых людей с ускоренным старением // Бюл. exper. биол. 2006. Т. 142. С. 328–332.

34. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б., Магдич Л. В. Влияние пептидного препарата эпителина на суточный ритм мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Бюл. exper. биол. 2004. Т. 137. С. 441–443.

35. Лабунец Н. Ф., Бутенко Г. М., Хавинсон В. Х. Влияние биологически активных факторов шишковидной железы на функцию тимуса и клеточный состав костного мозга и селезенки у мышей разного возраста // Бюл. exper. биол. 2004. Т. 137. С. 510–512.

36. Лабунец Н. Ф., Бутенко Г. М., Магдич Л. В. и др. Влияние эпителина на циркадианные взаимоотношения эндокринной функции тимуса мелатонинообразующей функции эпифиза у пожилых людей // Бюл. exper. биол. 2004. Т. 137. С. 578–580.

37. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука, 2000.

38. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Писарев О. А. Выделение из тимуса и изучение природы фактора, стимулирующего иммуногенез // Докл. АН ССР. 1977. Т. 233. С. 491–494.

39. Напалков Н. П., Яковлев Г. М., Анисимов В. Н. и др. Перспективы применения препаратов тимуса для профилактики рака // Вопр. онкол. 1988. Т. 34. С. 515–521.

40. Нобелевский лауреат И. И. Мечников. Т. 2. Избранные труды И. И. Мечникова. СПб.: Гуманистика, 2008.

41. Плисс Г. Б., Мельников А. С., Малинин В. В., Хавинсон В. Х. Влияние вилонина и эпителина на возникновение и развитие индуцированных опухолей мочевого пузыря у крыс // Вопр. онкол. 2001. Т. 47. С. 601–607.

42. Плисс Г. Б., Мельников А. С., Малинин В. В., Хавинсон В. Х. Влияние вилона (Lys-Glu) на новообразования, индуцируемые 1,2-диметилгидразином // *Вопр. онкол.* 2005. Т. 51. С. 466–469.
43. Розенфельд С. В., Того Е. Ф., Михеев В. С. и др. Влияние эпیتالона на частоту хромосомных повреждений у мышей SAM с ускоренным старением // *Бюл. экспер. биол.* 2002. Т. 133. № 3. С. 320–322.
44. Ряднова И. Ю., Шатаева Л. К., Хавинсон В. Х. Взаимодействие дезоксирибонуклеиновой кислоты с белками в модельных системах // *Высокомолекулярные соединения.* 2000. Т. 42. С. 833–839.
45. Турчанинова Л. Н., Колосова Л. И., Малинин В. В. и др. Влияние тетрапептида кортагена на регенерацию седящего нерва // *Бюл. экспер. биол.* 2000. Т. 130. С. 654–656.
46. Тутельян В. А., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Физиологическая роль коротких пептидов в питании // *Бюл. экспер. биол.* 2003. Т. 135. С. 4–10.
47. Хавинсон В. Х. Тканеспецифическое действие пептидов // *Бюл. экспер. биол.* 2001. Т. 132. С. 228–229.
48. Хавинсон В. Х. Влияние тетрапептида на биосинтез инсулина у крыс с аллоксановым диабетом // *Бюл. экспер. биол.* 2005. Т. 140. С. 453–456.
49. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
50. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Синтетический дипептид вилон (L-Lys-L-Glu) увеличивает продолжительность жизни и угнетает развитие спонтанных опухолей у мышей // *Докл. РАН.* 2000. Т. 372. № 3. С. 421–423.
51. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Синтетический дипептид эпифиза увеличивает продолжительность жизни и угнетает развитие опухолей у мышей // *Докл. РАН.* 2000. Т. 373. № 4. С. 567–569.
52. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н., Заварзина Н. Ю. и др. Влияние вилон на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей // *Бюл. экспер. биол.* 2000. Т. 130. № 7. С. 88–91.
53. Хавинсон В. Х., Анисимов С. В., Малинин В. В., Анисимов В. Н. Пептидная регуляция генома и старение. М.: Изд-во РАМН, 2005.
54. Хавинсон В. Х., Бондарев И. Э., Бутюгов А. А. Пептид эпیتالон индуцирует теломеразную активность и элонгацию теломер в соматических клетках человека // *Бюл. экспер. биол.* 2003. Т. 135. С. 692–695.
55. Хавинсон В. Х., Бондарев И. Э., Бутюгов А. А., Смирнова Т. Д. Пептид способствует преодолению лимита деления соматических клеток человека // *Бюл. экспер. биол.* 2004. Т. 137. С. 573–577.
56. Хавинсон В. Х., Измайлов Д. М., Обухова Л. К., Малинин В. В. Влияние пептида Ala-Glu-Asp-Gly на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // *Докл. АН.* 2000. Т. 374. № 5. С. 710–711.
57. Хавинсон В. Х., Кветной И. М. Пептидные биорегуляторы ингибируют апоптоз // *Бюл. экспер. биол.* 2000. Т. 130. С. 657–659.
58. Хавинсон В. Х., Мельников С. В. Увеличение продолжительности жизни *Drosophila melanogaster* при воздействии пептида эпифиза // *Докл. АН.* 2000. Т. 373. № 5. С. 707–709.
59. Хавинсон В. Х., Мельников С. В. Влияние тетрапептида эпифиза на состояние антиоксидантной защиты у *Drosophila melanogaster* // *Бюл. экспер. биол.* 2000. Т. 129. С. 420–422.
60. Хавинсон В. Х., Мельников С. В. Влияние эпیتالона на возрастную динамику ПОЛ у *Drosophila melanogaster* // *Бюл. экспер. биол.* 2000. Т. 130. С. 585–588.
61. Хавинсон В. Х., Рыбакина Е. Г., Малинина В. В. и др. Влияние коротких пептидов на реакцию бласттрансформации тимоцитов и процесс сигнальной трансдукции по сфингомиелиновому пути // *Бюл. экспер. биол.* 2002. Т. 133. С. 574–577.
62. Хавинсон В. Х., Соловьев А. Ю., Шатаева Л. К. Плавление двойной спирали ДНК при связывании с геронпекторным тетрапептидом // *Бюл. экспер. биол.* 2008. Т. 145. № 11. С. 560–562.
63. Чалисова Н. Ю., Хавинсон В. Х., Ноздрачев А. Д. Модулирующий и протекторный эффект пептидов тимуса в культуре лимфоидной ткани // *Докл. АН.* 2001. Т. 379. № 3. С. 411–413.
64. Alexandrov V. A., Bespalov V. G., Morozov V. G. et al. 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 glands, bone marrow, anterior hypothalamus, brain cortex and brain white substance // *Carcinogenesis.* 1996. Vol. 17. № 8. P. 1931–1934.
65. Anisimov S. V., Boheler K. R., Khavinson V. Kh., Anisimov V. N. Elucidation of the effect of brain cortex tetrapeptide Cortagen on gene expression in mouse heart by microarray // *Neuroendocrinol. Lett.* 2004. Vol. 25. № 1/2. P. 87–93.
66. Anisimov V. N. Pineal gland, aging and carcinogenesis // In: *The Pineal Gland and Cancer* / D. Gupta, A. Attanasio, R. J. Reiter, Eds. London–Tübingen: Brain Res. Promotion, 1988. P. 107–118.
67. Anisimov V. N., Arutjunyan A. V., Khavinson V. Kh. Effects of pineal peptide preparation Epithalamin on free-radical processes in humans and animals // *Neuroendocrinol. Lett.* 2001. Vol. 22. P. 9–18.
68. Anisimov V. N., Bondarenko L. A., Khavinson V. Kh. The pineal peptides: interaction with indoles and the role in aging and cancer // In: *Neuroendocrinology: New Frontiers* / D. Gupta, H. A. Wollmann, M. B. Ranke, Eds. London–Tübingen: Brain Res. Promotion, 1990. P. 317–325.
69. 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 // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1992. Vol. 673. P. 53–57.
70. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Small peptide-associated modulation of aging and longevity // In: *Modulating aging and longevity* / S. I. S. Rattan, Ed. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 2003. P. 279–301.
71. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Pineal peptides as modulators of aging // In: *Aging Interventions and Therapies* / S. I. S. Rattan, Ed. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2005. P. 127–146.
72. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Mikhalski A. I., Yashin A. I. Effect of synthetic thymic and pineal peptides on biomarkers of ageing, survival and spontaneous tumour incidence in female CBA mice // *Mech. Aging Dev.* 2001. Vol. 122. № 1. P. 41–68.
73. 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 // *Mech. Aging Dev.* 1982. Vol. 19. P. 245–258.
74. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Twenty years of study on effect of pineal peptide preparation: epithalamin in experimental gerontology and oncology // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994. Vol. 719. P. 483–493.
75. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Immunomodulatory peptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats // *Biogerontology.* 2000. Vol. 1. P. 55–59.
76. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Experimental studies of the pineal gland preparation epithalamin // In: *The Pineal Gland and Cancer* / C. Bartsch, H. Bartsch, D. Blask et al., Eds. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2001. P. 294–306.
77. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. Inhibitory effect of peptide Epitalon on colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats // *Cancer Lett.* 2002. Vol. 183. P. 1–8.
78. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Popovich I. G. et al. Effect of epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female Swiss-derived SHR mice // *Biogerontology.* 2003. Vol. 4. P. 193–202.

79. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Provinciali M. et al. Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // *Int. J. Cancer*. 2002. Vol. 101. P. 7–10.
80. 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. Aging Dev.* 1989. Vol. 49. P. 245–257.
81. Anisimov V. N., Mylnikov S. V., Khavinson V. Kh. Pineal peptide preparation epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice and rats // *Mech. Aging Dev.* 1998. Vol. 103. P. 123–132.
82. Anisimov V. N., Mylnikov S. V., Oparina T. I., Khavinson V. Kh. Effect of melatonin and pineal peptide preparation epithalamin on life span and free radical oxidation in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Aging Dev.* 1997. Vol. 97. P. 81–91.
83. Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezinski M. A., Rosenfeld S. V. Spontaneous mutagenesis, carcinogenesis and aging in SAM mice: effect of melatonin, epitalon and neuronal // In: *Proceedings of the 19th SAM Meeting*, Kyoto, 17–18 July, 2004 / T. Takeda, Ed. Kyoto, 2004. P. 101–102.
84. Anisimov V. N., Ukrantseva S. V., Yashin A. I. Cancer in rodents: Does it tell us about cancer in humans? // *Nature Rev. Cancer*. 2005. Vol. 5. P. 807–819.
85. Anisimov V. N., Zhukova O. V. Effect of pineal preparation epithalamin on night serum level of melatonin, prolactin and luteinizing hormone in male rats // *Neuroendocrinol. Lett.* 1994. Vol. 16. № 4. P. 227–232.
86. Audhya T., Scheid M. P., Goldstein G. Contrasting biological activities of thymopoietin and splenin, two closely related polypeptide products of thymus and spleen // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1984. Vol. 81. P. 2847–2849.
87. Bellamy D. The thymus in relation to problems of cellular growth and aging // *Gerontologia*. 1973. Vol. 19. P. 162–184.
88. Ciechanover A. Intracellular protein degradation from a vague idea through the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and on to human diseases and drug targeting: Nobel Lecture, December 8, 2004 // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1116. P. 1–28.
89. Dilman V. M., Anisimov V. N., Ostroumova M. N. et al. Increase in lifespan of rats following polypeptide pineal extract treatment // *Exp. Pathol.* 1979. Vol. 17. P. 539–545.
90. Dilman V. M., Anisimov V. N., Ostroumova M. N. et al. Study of the anti-tumor effect of polypeptide pineal extract // *Oncology*. 1979. Vol. 36. P. 274–280.
91. Djeridane Y., Khavinson V. Kh., Anisimov V. N., Touitou Y. Effect of synthetic pineal tetrapeptide (Ala-Glu-Asp-Gly) on melatonin secretion by the pineal gland of young and old rats // *J. Endocr. Invest.* 2003. Vol. 26. P. 211–215.
92. Goldstein G., Scheid M., Hammerling U. et al. Isolation of a polypeptide that has lymphocyte-differentiating properties and is probably represented universally in living cells // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1975. Vol. 72. P. 11–15.
93. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. Kh., Lapin B. A. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // *Exp. Geront.* 2005. Vol. 40. P. 51–57.
94. Hannappel E., Davoust S., Horecker B. L. Thymosin β 8 and β 9: Two new peptides isolated from calf thymus homologous to thymosin β 4 // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1982. Vol. 82. P. 1708–1711.
95. Ivanov V. T., Karelin A. A., Philippova M. M. et al. Hemoglobin as a source of endogenous bioactive peptides: the concept of tissue-specific peptide pool // *Biopolymers*. 1997. Vol. 43. P. 171–188.
96. Jacob F., Monod J. Genetic regulation mechanisms in the synthesis of proteins // *J. molec. Biol.* 1961. Vol. 3. P. 318–356.
97. Karlin S., Altschul S. F. Method for assessing the statistical significance of molecular sequence features by using general scoring schemes // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1990. Vol. 87. P. 2264–2268.
98. Khavinson V. Kh. Peptides and aging // *Neuroendocrinol. Lett. Special Issue*, 2002.
99. Khavinson V. Kh. US Patent N 6,727,227 B1 «Tetrapeptide revealing geroprotective effect, pharmacological substance on its basis, and the method of its application»; 27.04.2004.
100. Khavinson V. Kh. US Patent N 7,101,854 B2 «Tetrapeptide stimulating the functional activity of hepatocytes, pharmacological substance on its basis and the method of its application»; 05.09.2006.
101. Khavinson V. Kh., Chalisova N. I., Okulov V. B. The neurite-stimulating effect of peptides from brain in dorsal root ganglion neuron organotypic culture // *Prim. Sensory Neuron*. 1997. Vol. 2. P. 191–200.
102. Khavinson V. Kh., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // *Neuroendocrinol. Lett.* 2001. Vol. 22. P. 251–254.
103. Khavinson V. Kh., Izmailov D. M., Obukhova L. K., Malinin V. V. Effect of epitalon on the lifespan increase in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Aging Dev.* 2000. Vol. 120. P. 141–149.
104. Khavinson V. Kh., Korneva E. A., Malinin V. V. et al. Effect of epitalon on interleukin-1 β -signal transduction and the reaction of thymocyte blast transformation under stress // *Neuroendocrinol. Lett.* 2002. Vol. 23. P. 411–416.
105. Khavinson V. Kh., Lezhava T. A., Monaselidze J. R. et al. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age // *Neuroendocrinol. Lett.* 2003. Vol. 24. P. 329–333.
106. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel: Karger AG, 2005.
107. Khavinson V. Kh., Malinin V. V., Grigoriev E. I., Ryzhak G. A. LV Patent N 13462 «Tetrapeptide regulating blood glucose level in diabetes mellitus»; 20.02.2007.
108. Khavinson V., Morozov V. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life // *Neuroendocrinol. Lett.* 2003. Vol. 24. P. 233–240.
109. Khavinson V. Kh., Morozov V. G., Anisimov V. N. Experimental studies of the pineal gland preparation Epithalamin // In: *The pineal gland and cancer* / C. Bartsch, H. Bartsch, D. E. Blask et al (Eds.). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2001. P. 294–306.
110. Khavinson V. Kh., Morozov V. G., Malinin V. V., Grigoriev E. I. US Patent N 7,189,701 B1 «Tetrapeptide stimulating the functional activity of neurons, pharmacological agent based thereon and method of use thereof»; 13.03.2007.
111. Khavinson V. Kh., Ryzhak G. A., Grigoriev E. I., Ryadnova I. Yu. EP Patent N 1 758 923 B1 «Peptide substance restoring myocardium function»; 13.02.2008.
112. Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S. et al. Pineal-regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa // *Neuroendocrinol. Lett.* 2002. Vol. 23. P. 365–368.
113. Khavinson V. Kh., Ryzhak G. A., Grigoriev E. I., Ryadnova I. Yu. EP Patent N 1 758 922 B1 «Peptide substance restoring function of respiratory organs»; 13.02.2008.
114. Khavinson V. Kh., Ryzhak G. A., Grigoriev E. I., Ryadnova I. Yu. EP Patent N 1 758 923 B1 «Peptide substance restoring myocardium function»; 13.02.2008.
115. Khavinson V., Shataeva L., Chernova A. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors // *Neuroendocrinol. Lett.* 2005. Vol. 26. P. 237–241.
116. Kossoy G., Anisimov V. N., Ben-Hur H. et al. Effect of the synthetic pineal peptide epitalon on spontaneous carcinogenesis in female C3H/He mice // *In Vivo*. 2006. Vol. 20. № 2. P. 253–257.
117. Kossoy G., Zandbank J., Tendler E. et al. Epitalon and colon carcinogenesis in rats: proliferative activity and apoptosis in colon tumors and mucosa // *Int. J. Mol. Med.* 2003. Vol. 12. P. 473–477.

118. Kozina L. S., Arutjunyan A. V., Khavinson V. Kh. Antioxidant properties of geroprotective peptides of the pineal gland // Arch. Geront. Geriatr. Suppl. 1. 2007. P. 213–216.
119. Kvetnoy I. M., Reiter R. J., Khavinson V. Kh. Claude Bernard was right: hormones may be produced by «non-endocrine» cells // Neuroendocrinol. Lett. 2000. Vol. 21. P. 173–174.
120. Lezhava T. Heterochromatization as a key factor in aging // Mech. Aging Dev. 1984. Vol. 28. P. 279–288.
121. Lezhava T. Human Chromosomes and Aging. From 80 to 114 Years. N.Y.: Nova Biomedical, 2006.
122. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. US Patent N 5,070,076 «Thymus-Gland preparation and method for producing same»; 03.12.1991.
123. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. US Patent N 5,538,951 «Pharmaceutical preparation for the therapy of immune deficiency conditions»; 23.07.1996.
124. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction // Int. J. Immunopharmacol. 1997. Vol. 19. P. 501–505.
125. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. US Patent N 6,136,788 «Pharmaceutical preparation for the therapy of immune deficiency conditions»; 24.10.2000.
126. Pisarev O. A., Morozov V. G., Khavinson V. Kh. et al. Isolation, physico-chemical and biological properties of the immunity polypeptide bioregulator from thymus // In: Chemistry of Peptides and Proteins. Berlin, New York, 1982. Vol. 1. P. 137–142.
127. Popovich I. G., Voitenkov B. O., Anisimov V. N. et al. Effect of delta-sleep inducing peptide-containing preparations Deltaran on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice // Mech. Aging Dev. 2003. Vol. 124. P. 721–731.
128. Semenchenko A. V., Anisimov V. N., Yashin A. I. Stressors and antistressors: How do they influence life span in HER-2/neu transgenic mice? // Exp. Geront. 2004. Vol. 39. № 10. P. 1499–1511.
129. Sibarov D. A., Kovalenko R. I., Malinin V. V., Khavinson V. Kh. Epitalon influences pineal secretion in stress-exposed rats in the daytime // Neuroendocrinol. Lett. 2002. Vol. 23. P. 452–454.
130. Vaskovsky B. V., Kishinevski R. N., Mikhaleva I. I. et al. Bioactive peptides from bovine pineal gland and bone marrow extracts // In: Chemistry of Peptides and Proteins. DWI Report: Aachen, 1993. Vol. 5/6. Part B. P. 308–316.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 11–23

V. Kh. Khavinson¹, V. N. Anisimov²

35-YEAR EXPERIENCE IN STUDY OF PEPTIDE REGULATION OF AGING

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St.-Petersburg 197110;
e-mail: ibg@gerontology.ru; ² N. N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 Leningradskaya ul., Pesochny-2,
St. Petersburg 197758; e-mail: aging@mail.ru

The results of 35-year-long studies on mechanisms of aging and on efficacy of peptide bioregulators in prevention of age-related pathology are presented in this review paper. The data have been obtained with most advanced methods in collaboration with research laboratories of Russia, USA, UK, Germany, Italy, Spain, France. The molecular model of complementary interrelation of short peptides with promoter site of genes which is a background of protein biosynthesis initiation has been suggested. The prospects of clinical use of peptide bioregulators for prevention of premature aging of the active population in Russia are discussed.

Key words: peptide bioregulators, aging, age-associated pathology, cancer, prevention