

ПЕПТИДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ

В.Х. Хавинсон, В.В. Малинин

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

Изучение взаимосвязи механизмов иммунобиологической резистентности и старения организма человека сохраняет свою актуальность на протяжении многовековой истории науки. Ведущими направлениями исследований в области современной иммуногеронтологии являются: изучение иммунологических механизмов старения, разработка новых лекарственных препаратов на основе пептидов, экспериментальное и клиническое изучение геропротекторного действия пептидных биорегуляторов, внедрение методов биорегулирующей терапии в медицинскую практику. Большое внимание уделяется изучению механизмов действия коротких пептидов при стресс-индуцированных иммунодефицитных состояниях, раневой инфекции, преждевременном старении и возрастной патологии.

В результате многолетних исследований в области иммунологии и иммунофармакологии была выдвинута концепция тимомиметической регуляции, которая представляет собой пример тканеспецифической пептидной регуляции функций клеток. На основании результатов многолетних исследований установлены механизмы действия природных и синтетических пептидов тимуса, играющих важную роль в регуляции клеточного иммунитета, процессов воспаления и регенерации. Подобный подход свидетельствует в пользу идеи о существовании в организме универсальной системы биорегуляции, действующей основой которой являются тканеспецифические олигопептиды, осуществляющие селективную передачу информации при взаимодействии клеток иммунной, нервной и других систем, направленную на поддержание клеточного гомеостаза. Установлено, что короткие пептиды повышают жизнеспособность коммитированных клеток лимфоидного ряда, стимулируют пролиферативную активность Т-лимфоцитов и усиливают экспрессию сигнальных факторов дифференцировки тимусных эпителиальных клеток – протеинов Pax1, Nox3 и TLR, синтез которых достоверно снижается в стареющих культурах. Дано патофизиологическое обоснование целесообразности использования пептидных тимомиметиков в качестве фармакологических средств при тимусзависимой иммунологической недостаточности, снижении резистентности организма при стрессе, повреждении тканей и преждевременном старении.

В связи с ведущей ролью в развитии старения и возрастной патологии функциональной активности пинальной железы (эпифиза) большое число научных работ было посвящено изучению геропротекторного действия пептидов эпифиза. Установлено, что комплексные и синтетические пептиды эпифиза оказывают влияние на

регуляцию секреторных процессов в железе. Введение пептидов эпифиза крысам при стрессе вызывало достоверное повышение содержания белка C-Fos в пиналоцитах животных, что во многом обуславливает иммуномодулирующие, онкомодифицирующие и стресспротекторные свойства этих веществ. Применение пептидов эпифиза у мышей и крыс в различных экспериментальных моделях преждевременного старения сопровождалось повышением продукции мелатонина. Исследованы возможности коррекции возрастных эндокринопатий с помощью пептидов эпифиза в эксперименте на лабораторных приматах (*Macaca mulatta*). Пептиды эпифиза вызывали восстановление секреции мелатонина у старых индивидов. Одновременно с этим происходило и восстановление циркадианного ритма секреции кортикостероидов в базальных условиях, а также в условиях острого психоэмоционального стресса. На фоне применения исследуемых пептидов восстанавливалась чувствительность периферических тканей к инсулину и островкового аппарата поджелудочной железы к глюкозе.

Наиболее значимыми достижениями за последние годы являются результаты изучения молекулярно-генетических механизмов геропротекторного действия пептидов. Работы в этой области посвящены изучению взаимосвязи продолжительности жизни и пептидной регуляции генетической активности. Получены данные о влиянии коротких пептидов на экспрессию генов, ответственных за регуляцию метаболических процессов, дифференцировку и пролиферацию клеток, что обеспечивает сохранение основных физиологических функций и приводит к торможению процесса старения организма. Широкий спектр физиологического действия пептидов, реализуемый через регуляцию экспрессии определенных генов и восстановление их структуры, направлен на поддержание гомеостаза и замедление реализации генетической программы старения.

Ключевым моментом инициации биологической активности пептидов является их взаимодействие с ДНК, которое обеспечивает генетическую стабильность и нормализацию возрастных нарушений метаболизма. Результаты изучения влияния пептидов на экспрессию и структуру генов выдвигают новые подходы к профилактике ускоренного старения и возрастной патологии, что является перспективным направлением фармакогенетики.

Обоснована важная роль эндогенных пептидов, а также их структурных синтетических аналогов в регуляции процессов свободнорадикального окисления, в повышении устойчивости организма к действию раз-

Краткие сообщения

личных неблагоприятных факторов и эффективности терапии широкого круга различных заболеваний, в том числе связанных со старением.

Создание лекарственных средств на основе пептидов позволило разработать и внедрить в клиническую медицину новую технологию коррекции генетической предрасположенности организма к возрастной патологии и восстановления функций клеток, утрачиваемых с возрастом – биорегулирующую терапию. В ее основе лежит комплексное применение с профилактической и лечебной целью пептидных регуляторов генетической стабильности и клеточного метаболизма, что приводит к нормализации основных физиологических функций, повышению адаптационных возможностей и замедле-

нию процесса старения организма. Применение пептидных препаратов тимуса и эпифиза у пациентов пожилого и старческого возраста приводило к восстановлению уровня мелатонина, показателей антиоксидантной защиты, иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем, а также функций мозга, что сопровождалось снижением смертности у этих лиц в период 8–12-летнего изучения в два раза.

Научные исследования в области пептидной регуляции старения свидетельствуют о преемственности и дальнейшем развитии идей И.И. Мечникова, посвященных изучению причин заболеваний и старения организма человека, и открывают новые возможности в профилактике старения и возрастной патологии.

КОНЦЕПЦИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ АНТИГЕНСПЕЦИФИЧНЫХ ЦИТОКИНОВ И ЕЁ НОВЫЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ

А.Н. Мац, М.Н. Боков, М.Н. Кузьмина

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль, Россия

На XI Международном симпозиуме по трансфер-фактору (1999, Монтерей, Мексика) [17] D.C. Dumonde, 40 лет назад [16] предложивший термин «лимфокины», назвал активное начало препаратов «трансфер-фактора» низкомолекулярными антигенспецифичными цитокинами (НАСЦ) Т-клеточного происхождения. Как известно, большинство цитокинов (лимфокинов) не специфичны к антигену и лишь малая часть (синтезируемых Т-клеточными гибридомами) обладает антигенспецифичностью, но их молекулярная масса всегда больше 25 кД. Поэтому НАСЦ, имеющие молекулярную массу 5–8 кД, образуют новый отдельный подкласс цитокинов. Способность аффинно связываться с гомологичным антигеном позволяет отнести НАСЦ к неиммуноглобулиновым «иммунопротеинам» или «иммунопептидам» по J.J. Marchalonis [12, 24, 35]. Благодаря простой технологии получения (диализная лейкоцитарного экстракта) и весьма низкой реактогенности препараты НАСЦ применяются и интенсивно исследуются с 60-х годов, преимущественно, клинико-эмпирически [17, 26, 31, 32, 34, 41, 50].

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется пять таких препаратов: Immodin (Чехия), LeukoNorm (Германия), Hebertrans (Куба), Transfer Factor (Китай) и Аффинолейкин (Россия). Большинство из не менее трёх тысяч публикаций про НАСЦ посвящено либо экспериментальному обоснованию клинического применения, либо клиническим испытаниям препаратов НАСЦ для иммунотерапии разнообразной патологии – аллерго-, онко- и хронической инфекционной [10, 32, 34, 36, 41, 42, 50]. В то же время фундаментальных исследований иммуноспецифической и иммунофармакологической активности НАСЦ менее десятка. Аффинной иммунсорбцией на твёрдофазных специфических антигенах выделено в гомогенном виде всего

семь препаратов НАСЦ, свойства которых представлены в таблице [22, 27–29, 32, 44–46].

Предполагается [5], что НАСЦ представляет собой антигенсвязывающие фрагменты недифференцированных Т-клеточных иммунопротеинов [13, 14], отделившиеся от них *ex vivo* в процессе приготовления препарата в результате спонтанного протеолиза при разрушении лимфоидных клеток, экстракции и солюбилизации их мембран. Иными словами, НАСЦ – это N-концевые фрагменты Т-клеточных антигенсвязывающих белков, функционально имитирующие антигенспецифичные цитокины.

В 70–80-х годах скепсис (обычно иммунологов, данной проблемой не занимающихся) в отношении иммуноспецифической активности препаратов НАСЦ был аргументирован тем обстоятельством, что распознавание антигена с возникновением биоспецифической аффинности осуществляется трёхмерной структурой активного центра молекулы антитела или Т-клеточного антиген-распознающего рецептора. НАСЦ – линейные полипептиды из 40–60 аминокислотных остатков, как считалось, вопреки фактическим данным, не способны аффинно связываться с эпитопами антигена. Эвристическая проблема разрешилась с освоением в 90-х годах технологии рекомбинантных микроантител и микро-Т-клеточных рецепторов в виде синтетических пептидов, имитирующих аминокислотную последовательность гипервариабельных участков антигенсвязывающих центров. Выяснилось, что линейные пептиды из 9–23 остатков вполне способны аффинно связываться с эпитопами гомологичных антигенов и проявлять функциональную антимикробную и противоопухолевую активность *in vivo* [40, 43].

Как выяснилось, не только моноспецифические синтетические пептиды, но и природные НАСЦ, содержа-