

№ 1

2003

VII Международный семинар
по проблемам пожилых
«Самарские лекции»,
посвященный 60-летию
Самарского Областного
клинического госпиталя
для ветеранов войн



СТАРШЕЕ ПОКОЛЕНИЕ

2.12 ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.Х. Хавинсон, В.В. Малинин
Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН,
г. Санкт-Петербург

В последнее десятилетие достижения в теоретической и прикладной геронтологии дали основание осуществлять целенаправленную регуляцию возрастных изменений. Исходя из этого, одной из приоритетных задач современной геронтологии является профилактика ускоренного старения и возрастной патологии, направленная на увеличение продолжительности жизни и сохранение активного долголетия человека.

Известно, что процесс старения характеризуется сложным комплексом молекулярно-генетических и биохимических изменений, сопровождающихся дезорганизацией пептидергической системы регуляции функций организма. Изучение процессов возрастной инволюции органов и тканей организма выявило снижение продукции в них физиологически активных веществ пептидной природы и интенсивности синтеза белка, что позволило сделать вывод о важной роли пептидов в регуляции механизмов старения. Система пептидов рассматривается в качестве универсальной при нейроиммуноэндокринных взаимодействиях. Наряду с этим, пептидная регуляция физиологических функций организма осуществляется при участии тканеспецифических пептидов, поддерживающих клеточный гомеостаз. Пептидные биорегуляторы содержатся в различных клетках и тканях, образуются в ходе ограниченного протеолиза, обладают широким спектром биологического действия и координируют процессы развития и функции многоклеточных систем. Несмотря на многоуровневую иерархию, механизмы пептидной регуляции гомеостаза выполняют единую задачу, а именно, - координируют процессы биосинтеза в клетках организма путем воздействия на экспрессию генов.

Пептидная регуляция гомеостаза занимает важное место в сложной цепи процессов, приводящих к старению клеток, тканей, органов и организма в целом. Морфо-функциональным эквивалентом старения является инволюция органов и тканей, и прежде всего, тех, которые относятся к основным регуляторным системам - нервной, эндокринной и иммунной. Имеются данные, свидетельствующие о возрастной гипоплазии, а в ряде случаев и об атрофии шишковидной железы (эпифиза), тимуса, ней-

ронов коры головного мозга и подкорковых структур, сетчатки, сосудистой стенки, половых органов. Инволюционные изменения органов и тканей при старении приводят к ослаблению их функций, что на клеточном уровне прежде всего проявляется в нарушении синтеза специфических белков. Принципиально важным является факт снижения при старении синтеза регуляторных пептидов в клетках, а также изменение чувствительности к ним клеток-мишеней. Учитывая широкий спектр биологического действия этих веществ, можно предположить, что уменьшение их продукции приводит к нарушению механизмов пептидной регуляции и постепенному угасанию функций в стареющем организме. Вместе с тем, имеются данные об увеличении с возрастом продукции некоторых регуляторных пептидов. Эти изменения в стареющем организме могут быть следствием общего дисбаланса регуляторных факторов, либо проявлением каких-либо процессов компенсации возрастных изменений. Уникальной особенностью пептидной регуляции гомеостаза является процессинг полипептидов, который позволяет путем активизации пептидаз образовывать в нужном месте и в нужное время необходимое количество коротких пептидных фрагментов, обладающих более высокой биологической активностью, чем исходные соединения. С увеличением возраста животных выявлено снижение активности клеточных эндо- и эктопептидаз. При этом в клетках образуются и накапливаются значительные количества пептидов, которые устойчивы к имеющемуся набору пептидаз. Однако причины накопления пептидов в старых клетках окончательно не выяснены. Таким образом, при анализе спектра возрастных нарушений пептидной регуляции гомеостаза отчетливо прослеживается общая тенденция - старение сопровождается снижением синтеза и секреции регуляторных пептидов, а также ослаблением чувствительности к ним клеток-мишеней.

Учитывая важную физиологическую роль эндогенных пептидов в регуляции процесса старения, логичной является разработка и изучение геропротекторных средств пептидной природы. Проблема разработки эффективных геропротекторных средств становится все более актуальной в связи с расширением диапазона неблагоприятных воздействий на организм человека и преждевременным развитием возрастной патологии. Особенности адаптационных перестроек при воздействии факторов, вызывающих ускоренное старение, заклю-

чаются в том, что они формируются на фоне возрастных изменений нейрогуморальной регуляции и снижения синтеза тканеспецифических белков; в конечном счете это приводит к снижению резервных возможностей организма, кумуляции продуктов катаболизма, прогрессированию деструктивных процессов, нарушению функций клеток и развитию заболеваний. Несмотря на разнообразие теорий старения, имеется логическая взаимосвязь между действием всех установленных факторов, поэтапно запускающих генетическую программу клеточной дегенерации. Ведущая роль в этом принадлежит изменению уровня экспрессии различных генов, осуществляющих регуляцию процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток. Все это подтверждает стохастичность этих явлений и значение индивидуальной устойчивости, как отдельных клеток, так и организма в целом, к различным стрессорным воздействиям.

Установлено, что применение комплексных полипептидных препаратов (пситомединов), выделенных из тимуса, эпифиза, простаты, коры головного мозга, сетчатки, приводит к восстановлению синтеза белков в этих органах и тканях, нормализации их функциональной активности при различных патологических состояниях и при старении, что способствует увеличению средней продолжительности жизни животных. Принципиально важным в развитии представлений о механизмах геропротекторного действия пептидов является исследование структурно-функциональных особенностей этих веществ. На основании анализа аминокислотного состава природных полипептидных препаратов было синтезировано несколько пептидов, облада-

ющих геропротекторными свойствами. Сравнительное изучение биологической активности полипептидных препаратов и синтетических пептидов показало ряд сходных эффектов при их воздействии на различные органы и ткани организма в норме и патологии.

Результаты экспериментального и клинического изучения пептидных препаратов свидетельствуют о геропротекторных свойствах этих веществ, что обусловлено их нормализующим воздействием на основные системы поддержания гомеостаза организма и регуляцией механизмов старения. Пептиды способствуют восстановлению интенсивности синтеза белков и регулируют экспрессию генов, ответственных за дифференцировку и пролиферацию клеток. Пептиды можно также рассматривать в качестве информационных регуляторов генетической стабильности. Это приводит к стабилизации основных физиологических функций и замедлению процесса старения организма.

Таким образом, старение - эволюционно детерминированный биологический процесс возрастного изменения экспрессии и структуры генов, следствием которого является нарушение синтеза регуляторных тканеспецифических пептидов в различных органах и тканях, вызывающее их структурно-функциональные изменения и развитие заболеваний. В связи с этим, дальнейшее изучение механизмов геропротекторного действия пептидов открывает новые перспективы в развитии концепции пептидной регуляции старения, в профилактике ускоренного старения, возрастной патологии и увеличении периода активного долголетия человека.

2.13 РОЛЬ СТАРЕНИЯ В ЭВОЛЮЦИОННОМ РАЗВИТИИ ЧЕЛОВЕКА

В.Н. Шабалин

Российский НИИ геронтологии

Минздрава РФ, г.Москва

Живой организм представляет собой открытую систему, которая постоянно "фильтрует" через себя внешние материально-энергетические потоки в виде пищевых, водных, воздушных масс, микрофлоры, тепловых, электромагнитных и других факторов окружающей среды. Цель этой "фильтрации" состоит в извлечении из внешних структур адекватной информации, которая используется для построения и коррекции собственных структур организма. Процессы аналитической переработки внешних материально-энергетических потоков в

своей основе определяются генетической программой организма, а их специфические особенности соответствуют его текущему физико-химическому состоянию. При этом биологическая система в период онтогенеза осуществляет непрерывный поиск более совершенных молекулярных структур своих тканей, направленный на их последовательное приближение к неким "идеальным" морфофункциональным параметрам. Данный поиск является фундаментальной основой эволюции.

В результате каждый индивид в течение жизненного цикла вносит свой элемент корректирующей информации в генетический материал вида и живой материи в целом. К настоящему времени накопленный объем данной информации привел к созданию мыслящей материи. Однако в таком виде