



# ВЕСТНИК

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ  
ГОСУДАРСТВЕННОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
ИМ. И.И.МЕЧНИКОВА

# HERALD

OF THE MECHNIKOV  
SAINT-PETERSBURG STATE  
MEDICAL ACADEMY

3

2008

© В.Х. Хавинсон, В.В. Малинин, 2008  
© V. Kh. Khavinson, V.V. Malinin, 2008

## ВЛИЯНИЕ КОРОТКИХ ПЕПТИДОВ НА ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ СТАРЕНИИ

В.Х. Хавинсон, В.В. Малинин

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения  
Российской академии медицинских наук, Санкт-Петербург, Россия

Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Влияние коротких пептидов на иммунопатологические процессы при старении // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2008. – № 3 (28). – С. 139–142.

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук, Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, тел. 8-812-230-00-49.

**Резюме:** В работе опубликованы результаты экспериментального и клинического изучения коротких пептидов. Основное внимание уделено рассмотрению механизмов геропротекторного действия коротких пептидов. Изложены современные представления о механизмах тимомиметической регуляции межклеточных взаимодействий. Представлены данные, свидетельствующие о важной физиологической роли коротких пептидов в регуляции возрастных гормонально-метаболических и иммунологических нарушений. Установлены механизмы геропротекторного действия пептидов, связанные с регуляцией экспрессии генов, активацией хроматина, увеличением ферментативной активности теломеразы и удлинением теломер в различных клетках. Приведены данные о взаимодействии коротких пептидов с ДНК – ключевого момента инициации биологической активности пептидов. Изложены современные представления о биологической роли коротких пептидов в организме человека и животных, заключающейся в поддержании генетической стабильности, направленной на увеличение продолжительности жизни до видового предела.

**Ключевые слова:** старение, короткие пептиды, иммунопатологические процессы

Khavinson V. Kh., Malinin V.V. Effect of small peptides on immunopathologic processes In ageing // Herald Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy. – 2008. – № 3 (28). – P. 139–142.

Saint Petersburg Institute of bioregulation and gerontology of the North-Western branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Saint Petersburg, Russia, Dinamo str., 3, phone: 8-812-230-00-49.

**Summary:** The survey highlights the results of the experimental and clinical studies of small peptides. Much attention is paid to the mechanisms of small peptides geroprotective activity. There is expounded a modern concept of the thymomimetic regulation of intercellular interaction. The data presented evidence a significant physiologic role of small peptides for regulation of age-related hormonal- metabolic and immunologic disorders. There have been found out the mechanisms of geroprotective activity of peptides related to the regulation of gene expression, chromatin activation, enhancement of enzymatic activity of telomerase and elongation of telomeres in different cells. The paper contains data on interaction of small peptides and the DNA – a key factor of initiation of peptide biologic activity. Alongside with this we provide novel concepts of the biologic role of small peptides for the human and animal organism, consisting in maintaining genetic stability aimed at the increase in the lifespan up to a specific limit.

**Key words:** the ageing, small peptides, immunopathologic processes

**И**зучение 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 настоящее время жизнедеятельность человека осуществляется в условиях возрастания интенсивности и продолжительности действия неблагоприятных физико-химических и информационно-семантических факторов среды. Выполнение в этих условиях задач профессиональной деятельности, особенно связанных с физическими и нервно-эмоциональными нагрузками, может привести к предельному напряже-

нию компенсаторно-приспособительных механизмов с последующим развитием необратимых явлений дезадаптации и преждевременного старения. Реакция организма на стресс сопровождается угнетением функциональной активности различных систем организма, а истощение адаптационных механизмов ведет к структурным нарушениям. Важную роль в этих процессах играет иммунная система, изменения в которой возникают уже на ранних стадиях адаптивных реакций при экстремальных воздействиях. В стадии истощения формируется симптомокомплекс, квалифицируемый, как вторичное иммунодефицитное состояние, являющееся, в свою очередь, одной из этиологических причин развития иммунозависимых заболеваний. Патологические нарушения в системе иммунитета способствуют, как правило, затяжному течению основного заболевания со склонностью к рецидивам, снижению сопротивляемости организма к инфекции, развитию тяжелых осложнений и активации процесса старения организма [7, 8, 9].

Старение характеризуется сложным комплексом молекулярно-генетических и биохимических изменений, сопровождающихся дезорганизацией пептидергической системы регуляции функций организма [10].

Морфо-функциональным эквивалентом старения является инволюция органов и тканей, и прежде всего, тех, которые относятся к основным регуляторным системам – нервной, эндокринной и иммунной [4, 6]. 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 [3]. Наряду с этим, пептидная регуляция физиологических функций организма осуществляется при участии тканеспецифических пептидов, поддерживающих клеточный гомеостаз.

Исходя из установленной тесной взаимосвязи функций иммунной системы с процессом старения, большое значение приобретают разработка и изучение средств для коррекции стресс-индуцированных иммунодефицитных состояний и профилактики преждевременного старения.

Современный период развития медицины характеризуется значительными достижениями в области создания лекарственных препаратов на основе пептидов, изучением их клинической эффективности и обоснованием целесообразности применения в комплексной терапии различных заболеваний и патологических состояний. Находят все большее применение при вторичных иммунодефицитных состояниях такие отечественные пептидные препараты, как тималин, тимоген, тактивин, тимоптин, вилозен, миелопид, имунофан и др.

Нами предложена концепция пептидной тимомиметической регуляции защитных и восстановительных функций организма, основу которой составляют короткие пептиды, участвующие в процессах пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, позволяющая разрабатывать новые подходы к созданию пептидных лекарственных препаратов, обладающих тимомиметическим и иммуномодулирующим действием [5]. Установлено, что природные и синтетические пептидные тимомиметики (тималин, тимоген, вилон) играют важную роль в регуляции клеточного иммунитета, процессов воспаления и регенерации. Важное теоретическое и практическое значение имеют результаты, на основании которых выдвинуто предположение, что источником образования пептидных тимомиметиков является как тимус, так и другие клетки, продуцирующие такие пептиды в ходе ограниченного протеолиза из белков-предшественников (цитокинов, ростовых и тимусных факторов, иммуноглобулинов и других белков) в непосредственной близости от рецепторов Т-лимфоцитов, что позволяет организму осуществлять тимомиметическую регуляцию в поврежденных тканях вне прямой зависимости от функции тимуса. Установлено, что короткие пептиды повышают жизнеспособность коммитированных клеток лимфоидного ряда, стимулируют про-

лиферативную активность Т-лимфоцитов и усиливают экспрессию сигнальных факторов дифференцировки тимусных эпителиальных клеток – протеинов Pax1, Noxa3 и TLP, синтез которых достоверно снижается в стареющих культурах. 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.

В настоящее время дано патофизиологическое обоснование целесообразности использования пептидных тимомиметиков в качестве фармакологических средств при тимусзависимой иммунологической недостаточности и снижении резистентности организма. Применение пептидных препаратов, обладающих тимомиметическим и иммуномодулирующим действием, с целью коррекции иммунологических нарушений при воздействии экстремальных факторов внешней среды свидетельствует о высокой клинико-иммунологической эффективности этих лекарственных средств. Короткие пептиды стимулируют процессы регенерации тканей, способствуют восстановлению клеточного метаболизма в лимфоцитах, макрофагах и фибробластах, нормализуют проницаемость сосудов, активируют неоангиогенез, уменьшают проявления воспалительной реакции, ускоряют заживление ран. Очевидно, что пептидные препараты целесообразно использовать в комплексе реабилитационных мероприятий после экстремальных воздействий для профилактики преждевременного старения, повышения защитных функций и адаптационных возможностей организма человека.

Исходя из физиологического значения пептидов в регуляции процесса старения, перспективными 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 преждевременное старение, заключаются 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, осущест-

вляющих регуляцию процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток.

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, обладающих 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.

Необходимо отметить, что среди известных пептидов, обладающих геропротекторными свойствами, особое место занимает дипептид карнозин ( $\beta$ -Ala-His), открытый первым среди эндогенных веществ пептидной природы. Установлено, что геропротекторное действие карнозина связано преимущественно с антиоксидантной активностью пептида [1].

Учитывая ведущую роль в развитии старения и возрастной патологии функциональной активности пинеальной 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 пинеалоцитах 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 [2].

Адаптогенное и геропротекторное действие пептидов связано с их воздействием на механизмы гормональной регуляции и антиоксидантной защиты. Введение пептидов тимуса и эпифиза мышам и крысам различных линий способствовало достоверному увеличению средней продолжительности жизни на 30–40% и подавлению роста спонтанных, индуцированных и перевиваемых опухолей у животных по сравнению с контролем. При этом у животных отмечались восстановление уровня мелатонина, фермен-

тов антиоксидантной защиты и нормализация отдельных компонентов дыхательной цепи митохондрий. Пептиды обладают опиоидной активностью и оказывают модулирующее воздействие на содержание биогенных аминов (норадреналина, дофамина, 5-оксииндолуксусной кислоты, серотонина и гистамина) в коре головного мозга и сыворотке крови животных, воздействуя на центральные и периферические механизмы регуляции стресса и воспаления.

Установлено, что короткие пептиды оказывают регулирующее действие на активность ферментов желудочно-кишечного тракта при старении. Результаты изучения влияния коротких пептидов на активность пищеварительных ферментов старых крыс свидетельствуют о том, что улучшение деятельности ферментных систем тонкой кишки после применения пептидов, по-видимому, способствует лучшей ассимиляции пищи и нормализации функции пищеварения при старении.

В настоящее время классические данные о нормализующем влиянии пептидов на возрастные гормонально-метаболические и иммунологические изменения дополняются результатами, полученными при исследованиях действия пептидов на уровне генома [10].

Результаты экспериментальных исследований пептидов подтвердили предположение о том, что геропротекторное действие этих веществ преимущественно связано с регуляцией экспрессии генов и процесса биосинтеза, нарушающихся с возрастом. Установлено, что короткие пептиды тимоген (Glu-Trp), вилон (Lys-Glu), эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly), кортаген (Ala-Glu-Asp-Pro), ливаген (Lys-Glu-Asp-Ala) и простамакс (Lys-Glu-Asp-Pro) вызывают восстановление структуры ДНК и способствуют снижению частоты хромосомных aberrаций при радиационных, химических воздействиях и гипокинезии. Внесение пептидов в культуру лимфоцитов лиц старческого возраста приводило к деконденсации плотноупакованных фибрилл хроматина, что коррелирует с восстановлением экспрессии генов, репрессированных в результате конденсации эухроматиновых районов при старении.

Применение коротких пептидов у мышей вызывало изменение профиля генной экспрессии в миокарде и головном мозге животных. Введение пептидов трансгенным мышам способствовало подавлению в 2–4 раза экспрессии гена рака молочной железы HER-2/neu, что коррелировало с уменьшением размеров аденокарциномы. Короткие пептиды стимулируют экспрессию генов IL-2 и c-fos в лимфоцитах и различных структурах головного мозга. Обработка пептидом эпиталоном фибробластов человека способствовала индукции теломеразной активности и удлинению средней длины теломера в 2,5 раза по сравнению с контролем, что привело к увеличению на 42,5% числа делений клеток, т. е. преодолению лимита Хейфлика.

Изучение влияния пептидов на экспрессию различных генов и синтез ДНК в различных экспериментальных моделях позволило выдвинуть предположение, что короткие пептиды являются активаторами и

агонистами факторов транскрипции, причём первичным стартовым сигналом для связывания фактора транскрипции с промотером является комплементарное сайт-специфическое связывание пептида в большой канавке ДНК. Экспериментально установлено комплексобразование тетрапептида с двойной спиралью ДНК. Связывание пептида с двойной спиралью сопровождается гиперхромным эффектом, что свидетельствует о локальном разделении цепей двойной спирали, следствием чего является запуск механизма синтеза белка в клетках.

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 замедлению 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 2 раза.

Полученные результаты дают основание заключить, что короткие пептиды относятся к новой группе клеточных транскрипторов, которые играют важную роль в регуляции иммунитета, воспаления, гистогенеза и регенерации. Расширение представлений о механизмах действия пептидов свидетельствует о перспективности применения этих веществ для профилактики преждевременного старения и возрастной патологии.

#### Список литературы

1. Болдырев А.А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. – М.: Изд-во МГУ, 1998. – 320 с.
2. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). – СПб.: Наука, 2007. – 168 с.
3. Иммунофизиология / Под ред. Е.А. Корневой. – СПб.: Наука, 1993. – 684 с.
4. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. – Л.: Наука, 1988. – 248 с.
5. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимоимитетики. – СПб.: Наука, 2000. – 158 с.
6. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммунный ответ и старение // Успехи соврем. биологии. – 1975. – Т. 79, вып. 1. – С. 111–127.
7. Семенов В.Ф., Карандашов В.И., Ковальчук Л.В. Иммуногеронтология: Руководство для врачей. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 208 с.
8. Сениашивили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина-Здоровье, 2003. – 240 с.
9. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНТИ РАН, 2005. – 428 с.
10. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. – Basel: Karger, 2005. – 104 p.