
ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК



12

вие, что требует частого исследования мочи во время его применения. Довольно эффективно использование карбоната лития в суточной дозе 1200 мг. Рекомендуется также применение препаратов, угнетающих секрецию вазопрессина (флоринес в дозе 0,05—0,2 мг в день) [8]. Обращает на себя внимание снижение или полное отсутствие диуретического эффекта салуретических препаратов, которые увеличивают выделение воды путем усиления выведения натрия. У таких больных целесообразно использовать препараты, которые увеличивают выведение воды (мочевину, маннитол, спирт) [8].

Учитывая протективное влияние ПНФ на сердечно-сосудистую систему, целесообразно применять препараты, ингибирующие нейтральную эндопептидазу, с помощью которой осуществляется разрушение ПНФ. Перспективен препарат амапатрилат ("Bristol-Myers Squibb"), который проходит 3-ю фазу клинических испытаний. Омапатрилат сочетает в себе свойства высокоселективного ИАПФ и ингибитора нейротензидазы.

Новым в коррекции эндотелиальной дисфункции является применение антагонистов эндотелиновых рецепторов. В настоящее время во 2-й фазе клинических испытаний находится несколько препаратов этой группы (босентан, BQ-123). Однако об эффективности их применения у больных с ХСН говорить еще рано.

В организме человека ФНО α синтезируется в виде мономера, который не обладает биологической активностью. В результате ряда превращений из мономера ФНО α образуется гомотример, способный оказывать свое действие на тканевом уровне. Молекула ФНО α несет на своей поверхности сайты для связывания с тканевыми рецепторами двух типов (T_1 и T_2) [17]. Путем протеолиза удается получить фрагменты рецепторов T_1 и T_2 , способные к соединению с сайтами связывания ФНО α -гомотримера, что устраняет его биологическую активность [17]. Американские ученые использовали эту модель для создания нового препарата — этанерцепта, который является протеином, блокирующим сайты связывания ФНО α , и представляет собой Fc-фрагмент IgG1 человека. В настоящее время этот препарат проходит 3-ю фазу клинических испытаний. В исследование RENAISSANCE (Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines) было включено 2000 больных с ХСН III функционального класса. Этанерцепт назначали в дозе 5—12 мг/м² в виде подкожных инъекций 2 раза в неделю. Планируемая продолжительность исследования составляет 2—3 года [17].

Перспективным представляется применение пентоксифиллина у пациентов с ХСН. Этот препа-

рат улучшает сократительную функцию левого желудочка и прогноз заболевания, что, вероятно, можно объяснить его ингибирующим влиянием на ФНО α [13]. Ингибиторы ФНО α у больных с ХСН способны тормозить апоптоз. В стадии разработки находится препарат, позволяющий блокировать активность каспазы, запускающей генетическую программу гибели клетки [11].

Патогенез ХСН представляет собой сложный каскад нейрогуморальных, гемодинамических и иммунологических реакций, каждая из которых, играя отдельную роль, взаимодействует с остальными и способствует прогрессированию заболевания. Достижения фундаментальной науки, связанные с изучением новых звеньев патогенеза ХСН, развитием молекулярной медицины, позволяют совершенствовать фармакотерапевтическую тактику при этом тяжелом заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ольбинская Л. И. Фармакотерапия сердечной недостаточности. — М., 1995.
2. Ольбинская Л. И., Лазебник Л. Б. Донаторы оксида азота в кардиологии. — М., 1998.
3. Ольбинская Л. И. // Врач. — 2000. — № 2. — С.
4. Anker S. D., Chua T. P., Ponikowski P. // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 526—534.
5. Cook S. A., Poole-Wilson P. A. // Eur. Heart J. — 1999. — Vol. 20. — P. 1619—1629.
6. Dunn F. L., Brennan T. J. et al. // J. Clin. Invest. — 1973. — Vol. 52. — P. 3212—3219.
7. Fowler M. B. // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — Suppl. P. — P. P17—P25.
8. Grossman A., Blackwell J. Clinical Endocrinology. — 2nd Ed. — 1998.
9. Kleber F. X., Petersen S. // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — Suppl. L. — P. L10—L14.
10. Koseki T., Inohara N., Cnen S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 5156—5160.
11. Levine B., Kalman J., Mayer L. et al. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323. — P. 236—241.
12. McMurray J., Abdulah I., Dargie H. J. et al. // Br. Heart J. — 1991. — Vol. 66. — P. 356—358.
13. Murdoch D. R., McMurray J. J. V. // Eur. Heart J. — 1999. — Vol. 20. — P. 1609—1611.
14. Nakao K., Ogawa Y., Suga S. // J. Hypertens. — 1992. — Vol. 10. — P. 907—912.
15. Packer M. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 20. — P. 248—254.
16. Ponikowski P., Piepoli M., Chua T. P. et al. // Eur. Heart J. — 1999. — Vol. 20. — P. 1667—1675.
17. Progress in the Treatment of Heart Failure: Materials of 8-th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy. — Amsterdam, 1999. — P. 16.
18. Ramsay D. J., Ganong W. F. // Neuroendocrinology. — Sinauer, Mass., 1980. — P. 123.
19. Riley M., Elborn J. S., McKane W. R. et al. // Clin. Sci. — 1991. — Vol. 80. — P. 633—639.
20. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1996. — Vol. 27. — P. 1201—1206.

Поступила 21.10.2000

Изучение механизмов старения и развитие теоретических предпосылок для создания новых биорегуляторов, способствующих достижению верхнего видового предела продолжительности жизни и

сохранению основных физиологических функций, являются одной из наиболее актуальных проблем современной биogerонтологии. В научных исследованиях, посвященных данной проблеме, значи-

тельное внимание уделяется роли пептидной регуляции старения.

По современным представлениям, регуляция гомеостаза многоклеточных систем осуществляется с помощью нейроэндокринных и иммунологических механизмов. Наиболее изучена роль нервных и гормональных воздействий на процессы, позволяющие организму контролировать постоянство внутренней среды [8]. Известно, что нервная и эндокринная системы модулируют функции иммунной системы с помощью нейротрансмиттеров, нейропептидов и гормонов, а иммунная система взаимодействует с нейроэндокринной системой с помощью цитокинов, иммунопептидов и иммунотрансмиттеров [10].

Нейрогормональная регуляция гомеостаза занимает важное место в сложной цепи процессов, приводящих к старению клеток, тканей, органов и организма в целом. Морфологическим эквивалентом старения является инволюция жизненно важных органов и прежде всего основных регуляторных ("управляющих") систем — нервной, эндокринной и иммунной [13, 23]. Имеется довольно большое количество работ, свидетельствующих о возрастной гипоплазии, а в ряде случаев — и об атрофии пинсальной железы (эпифиза), тимуса, нейронов коры головного мозга и подкорковых структур, сетчатки глаза, сосудистой стенки, половых органов и других клеток и тканей [30—32]. Инволютивные изменения органов и тканей при старении приводят к ослаблению их функций, что на клеточном уровне прежде всего проявляется нарушением синтеза специфических белков.

Принципиально важным является факт резкого снижения синтеза многих регуляторных пептидов и чувствительности к ним клеток-мишеней при старении [36]. Учитывая широкий спектр биологического действия этих веществ [6], можно предположить, что такое изменение их продукции приводит к нарушению деятельности всех звеньев пептидной регуляции и постепенному угасанию функций в стареющем организме.

Следует отметить, что пептидные гормоны принимают участие в регуляции старения через разные механизмы действия — эндокринный, нейрокринный, паракринный и аутокринный. Так, например, эндокринный механизм действия характерен для релизинг-гормонов гипоталамуса. Показано, что у пожилых мужчин гипоталамус вырабатывает меньше гонадотропин-релизинг-гормона (люлиберина), а клетки Лейдига в семенниках слабее отвечают на действие гонадотропинов гипофиза [43]. У старых крыс ответ нейросекреторных клеток гипоталамуса, синтезирующих люлиберин, на возбуждение NMDA-рецепторов ослаблен [33]. Результатом таких нарушений пептидной регуляции является ослабление с возрастом секреции лютеинизирующего гормона клетками аденогипофиза, что приводит к серьезным расстройствам менструального цикла и климактерическому синдрому [46]. Установлено снижение синтеза различных пептидов и их биологической активности при старении. Так, у старых крыс в аденогипофизе обнаружен низкий уровень мРНК кортикотропин-релизинг-гормона [36]. Показано также снижение концентрации аргинин-вазопрессина в супрахиазматическом ядре [47] и в крови портальной вены [42].

Как уже отмечалось, кроме снижения синтеза пептидов, происходит и ослабление рецепторного восприятия их многими клетками и тканями-мишенями. Так, например, действие экзогенно введенной субстанции Р на нейроны ядра солитарного тракта у старых крыс значительно менее выражено, чем у молодых животных. По-видимому, это связано с обнаруженным уменьшением количества NK-1-рецепторов (специфических к субстанции Р) в данной области мозга [38]. Обнаружено также ослабление эффективности действия субстанции Р на гладкие мышцы дыхательных путей. Немаловажное значение в описанных феноменах может иметь факт снижения по мере старения количества мРНК, необходимой для синтеза предшественника субстанции Р — препротахикинина А [40]. У старых мышей стимулирующее действие бомбезина, гастрин-релизинг-пептида и активного фрагмента холецистокинина — октапептида ССК8 на хемотаксис лимфоцитов тормозится или совсем исчезает. Кроме того, при старении гастрин-релизинг-пептид и октапептид ССК8 слабее стимулируют цитотоксическую активность естественных киллеров [39]. Уровень вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в ganglion stellatum с возрастом снижается [45], а ответ гладких мышц стенки тонкой кишки свиньи на действие ВИП также ослабевает [35].

При анализе динамики синтеза пептидных факторов роста в процессе старения обнаруживаются неоднозначные изменения. Так, синтез основного фактора роста фибробластов, необходимого для репарации нейронов и их отростков при травматическом повреждении, с возрастом значительно снижается [37], тогда как уровень тромбоцитарного фактора роста, наоборот, возрастает. Старение сопровождается также повышением уровня фактора некроза опухоли [44]. Такая дезорганизация выработки пептидных факторов роста может приводить ко многим негативным последствиям. В качестве одного из примеров можно привести данные об изменении в этих условиях структурно-функциональной организации внеклеточного матрикса стенки вен с последующим развитием их варикозного расширения [34].

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. Установлено, что с увеличением возраста животных происходит заметное 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 и их биологическая роль окончательно не выяснены [9].

Таким образом, при анализе широкого спектра возрастных нарушений пептидной регуляции гомеостаза отчетливо прослеживается общая тенденция — старение сопровождается почти тотальным снижением синтеза и секреции регуляторных пептидов, а также ослаблением чувствительности к ним клеток-мишеней.

Следует отметить, что в основе рассмотренных выше процессов лежит нарушение эндокринного

механизма действия пептидов. Значительно менее изучены пара- и аутокринные механизмы их активности, при которых пептид, синтезированный клеткой, выделяясь в межклеточное пространство, связывается с рецепторами на ее же мембране или на мембране другой, соседней клетки того же органа и осуществляет свое действие. Тем не менее многочисленные результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что снижение синтеза и секреции пептидных регуляторов сопровождается именно нарушениями пара- и аутокринного механизма их действия, а это в свою очередь ускоряет процессы старения в организме.

Подтверждением этого служат наши данные многолетних экспериментальных и клинических исследований о замедлении процессов старения с помощью пептидных биорегуляторов, выделенных путем экстракции из тканей молодых животных, а затем синтезированных химическим путем [14, 20]. Эти исследования выявили актуальную необходимость разработки способов восстановления нарушенного при старении белкового синтеза или по крайней мере компенсации изменений метаболизма пептидов. Для решения этого вопроса впервые была предпринята попытка выделить из двух ключевых органов — тимуса и эпифиза, инволюция которых прежде всего приводит к ускорению процесса старения, комплекс пептидов, способствующих при их введении в организм восстановлению функции этих органов и тем самым замедляющих процесс возрастной инволюции и старения в целом [15, 16]. Первоначально был разработан способ выделения из органов и тканей комплексов регуляторных пептидов, получивших позднее название "цитомедины" [18, 19]. В результате проведенных исследований установлено, что цитомедины представляют собой комплексы пептидов с мол. массой около 1—10 кД. Эти вещества обладают способностью регулировать функциональную активность клеточных популяций, являющихся исходным материалом для их получения. Изучение состава этих веществ показало, что их эффекты обусловлены в том числе олигопептидами с мол. массой до 1000 Д [17]. Следует подчеркнуть, что удаление из экстрактов в соответствии с технологией более крупных молекул обеспечивает лишение этих комплексов антигенных свойств и связанных с ними потенциальных осложнений при коррекции процессов старения.

Уже первые полученные результаты показали, что комплекс пептидов эпифиза (эпиталамин) содержит компоненты, способные компенсировать одно из характерных проявлений старения — повышение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию эстрогенов. Введение эпиталамина старым животным вызывало восстановление репродуктивного периода [4]. Позднее подобные по физико-химическим свойствам пептиды были также выделены практически из всех органов: головного мозга, эпифиза, гипоталамуса, тимуса, костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, сердца, кровеносных сосудов, бронхов, предстательной железы, семенников, яичников, хрусталика, сетчатки глаза, печени и других тканей [14, 19].

Последующими работами было показано, что цитомедины обладают способностью препятствовать развитию наиболее важных процессов, лежа-

щих в основе старения, и связанных с ними возрастных заболеваний [11, 12, 26]. Так, цитомедины задерживают развитие злокачественных опухолей [2, 15] и подавляют образование свободных радикалов [1, 27].

Ауто- и паракринный механизм действия пептидных регуляторов подтверждается тканеспецифичностью их эффектов — каждый из цитомединов наиболее отчетливо действует на функции именно того органа, из которого он был выделен [19, 20]. Нам представляется, что именно этот факт является ключевым в осмыслении огромного массива накопленных экспериментальных и клинических данных, касающихся механизма действия цитомединов.

Отсутствие резких изменений в организме в момент первого введения цитомединов и постепенное, "мягкое" нарастание эффектов их действия свидетельствуют о том, что взаимодействие этих биорегуляторов с клеткой имеет характер, более свойственный ростовым факторам, чем классическим пептидным гормонам. Так, внесение цитомединов в культуру нейронов куриного эмбриона значительно усиливало рост нейритов [29]. Активация роста эксплантатов при добавлении биорегуляторов отмечена и в опытах с органоטיפическими культурами различных тканей крыс [28]. Предварительные данные позволяют считать, что в механизмах тканеспецифического действия важную роль играют усиление пролиферативной активности клеток и ингибирование апоптоза под действием соответствующих пептидных биорегуляторов.

Принципиально важным является вопрос о замещающем или стимулирующем характере биорегулирующей терапии цитомединами. Сопоставление периода жизни активных пептидов, вводимых в кровь, измеряемого минутами [5], и продолжительности курса лечения цитомединами (как правило, 5—10 дней), с одной стороны, и длительности лечебного эффекта (несколько месяцев или лет), с другой, определенно указывает на стимулирующий характер данного вида терапии. Это позволяет полагать, что экзогенное введение цитомединов временно замещает поврежденное звено физиологической регуляции и дает возможность организму восстановить ослабленную или утраченную функцию, а затем уже самостоятельно поддерживать ее в течение длительного времени. На такую возможность указывал К. В. Судаков [24]: "В старческом возрасте при естественном старении, по-видимому, избирательно выключаются определенные функциональные системы или их отдельные компоненты. При этом еще возможно новообразование некоторых компенсаторных функциональных систем старого организма".

Механизм такого действия, как нам представляется, основан в первую очередь на способности цитомединов восстанавливать и поддерживать синтез белка в соответствующем органе на уровне, свойственном молодому организму. При этом происходит восстановление белков разрушенных клеточных рецепторов, что нормализует чувствительность клеток и к другим гуморальным регуляторам. Например, такое действие на рецепторы Т-лимфоцитов оказывает цитомедин из ткани вилочковой железы — тималин [19, 21]. Стимулирующее влияние, которое цитомедины, полученные из тканей головного мозга животных (кортексин и эпиталамин),

оказывают на развитие коры и подкорковых образований головного мозга куриных эмбрионов, позволяет рассматривать эти препараты в качестве наиболее перспективных лекарственных средств при нейродегенеративных процессах [28].

Следует также отметить крайне важные результаты применения цитомединов в эксперименте и клинике при ряде патологических процессов, свидетельствующие не только о восстановлении функции органов, но и о нормализации структуры ткани [25].

Принципиально важным в эволюции наших знаний о пептидной регуляции старения является поиск веществ с точно установленной структурой, что позволит более глубоко изучить механизм их действия и создавать на основе этих веществ лекарственные препараты. Первым из таких веществ оказался тимоген — дипептид (Glu-Trp), который был выделен из комплексного препарата тимуса (тималина) и обладал четкими иммуномодулирующими свойствами [41]. Установлено, что тимоген оказывает стимулирующее действие на все этапы дифференцировки Т-лимфоцитов (от стволовой клетки до эффекторов клеточного иммунитета), индуцирует экспрессию дифференцировочных антигенов этих клеток, нормализует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов в крови при патологических состояниях [21]. Необходимо отметить, что тимоген обладает аналогичной тималину биологической активностью в 100 раз в меньшей дозе.

Однако необходимо подчеркнуть, что процесс выделения индивидуальных пептидов и определения их биологической активности является чрезвычайно трудоемким, длительным и практически трудноосуществимым. В связи с этим нами был разработан принципиально новый подход к поиску и синтезу физиологически активных пептидов. В основе данного способа лежат аминокислотный анализ цитомединов, определение набора наиболее тканеспецифически значимых аминокислот для каждого препарата и конструирование первичной структуры пептида с учетом данных расчетов энергетически выгодных конформаций для ионизированной молекулы. Такой подход позволил в последние годы разработать технологию химического синтеза пептидных биорегуляторов функциональной активности тимуса, коры головного мозга, эпифиза, сетчатки, сосудов, сердца, бронхов, простаты и печени, получивших общее название "цитогены".

Сравнительное изучение биологической активности цитомединов и цитогенов показало полную корреляцию в их физиологическом воздействии на различные органы и ткани организма в норме и при патологии. Так, пептиды вилон и эпипалон, созданные на основе анализа соответственно тималина и эпипаламина, способствовали увеличению продолжительности жизни и снижению частоты возникновения спонтанных опухолей [3], что полностью соответствует результатам экспериментов с комплексными препаратами тимуса и эпифиза [26]. Следует отметить, что использованные в указанных экспериментах дозировки цитогенов были, как правило, в 1000 раз меньше, чем при изучении цитомединов.

Применение пептидных биорегуляторов позволяет направленно воздействовать на пораженный орган. В связи с этим следует отметить мнение

Р. В. Петрова о том, что регуляторные пептиды являются лечебными препаратами нового поколения, оказывающими природно-направленное корригирующее действие без побочных эффектов [22].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что пептидные биорегуляторы способны изменять функциональную активность генома на различных стадиях клеточного цикла и воздействовать на процессы транскрипции мРНК, кодирующих синтез специфических клеточных белков [21]. Это тем более важно, если учесть определяющую роль генетического аппарата в механизмах развития многих заболеваний [7].

Многолетние теоретические, экспериментальные и клинические исследования в области пептидной регуляции старения позволили нам добиться значительных результатов в медицинской практике. Так, за 30 лет исследований роли пептидов в механизмах старения и разработки пептидных георепротекторов нами предложены 23 различных биорегулирующих препарата, 6 из которых включены в Российскую Фармакопею, а 17 разрешены Департаментом Госсанэпиднадзора Минздрава РФ в качестве биологически активных добавок. В настоящее время путем химического синтеза созданы "короткие пептиды" (ди- и тетрапептиды), не только обладающие всем комплексом биологической активности, свойственной цитомединам, но и превосходящие их по эффективности и разнообразию полезных биологических воздействий.

Таким образом, резюмируя изложенное выше, мы полагаем, что концепция пептидной регуляции старения является одной из значимых и многообещающих в современной биологии и медицине. Она открывает принципиально новые перспективы в изучении механизмов и профилактике преждевременного старения, удлинении периода активной жизни, а также позволяет целенаправленно проводить коррекцию возрастных нарушений метаболизма. Применение пептидных биорегуляторов, надо полагать, позволит добиться физиологического продления жизни человека с сохранением ее высокого качества в пожилом и старческом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н., Прокопенко В. М., Хавинсон В. Х. // Докл. РАН. — 1995. — Т. 343, № 4. — С. 557—559.
2. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х. // Докл. АН СССР. — 1991. — Т. 319, № 1. — С. 250—253.
3. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Заваззина Н. Ю. и др. // Успехи геронтол. — 2000. — Вып. 4. — С. 88—96.
4. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. и др. // Докл. АН СССР. — 1973. — Т. 213, № 2. — С. 483—485.
5. Ашмарин И. Р., Коменская М. А. // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Сер.: Физиология человека и животных. — М., 1988. — Т. 34. — С. 1—184.
6. Ашмарин И. Р., Обухова М. Ф. // Биохимия. — 1986. — Т. 51, № 4. — С. 531—545.
7. Бочкаев Н. П. // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. — 1999. — № 1. — С. 44—47.
8. Гомеостаз / Под ред. П. Д. Горизонтова. — М., 1981.
9. Джалилиев Т. А. Механизм модулирующего действия пептидов. — Тбилиси, 1989.
10. Иммунофизиология / Под ред. Е. А. Корневой. — СПб., 1993.
11. Комаров Ф. И. // Пептидные биорегуляторы — цитомедины. — СПб., 1992. — С. 3—4.
12. Комаров Ф. И. // Материалы Международного симпозиума "Геронтологические аспекты пептидной регуляции". — СПб., 1996. — С. 48.
13. Корнева Е. А., Шхинец Э. К. Гормоны и иммунная система. — Л., 1988.

14. Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. — СПб., 1998.
15. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. // Экспер. хир. — 1974а. — № 1. — С. 34—38.
16. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. // Там же. — 1974б. — № 2. — С. 49—51.
17. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. // Докл. АН СССР. — 1978. — Т. 240, № 4. — С. 1004—1007.
18. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. // Там же. — 1981. — Т. 261, № 1. — С. 235—239.
19. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. // Успехи соврем. биол. — 1983. — Т. 96, вып. 3. — С. 339—352.
20. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). — СПб., 1996.
21. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Пептидные тимомиметики. — СПб., 2000.
22. Петров Р. В., Мисайлова А. А., Фомина Л. А., Степаненко Р. Н. Миелопептиды. — М., 2000.
23. Петров Р. В., Хаитов Р. М. // Успехи соврем. биол. — 1975. — Т. 79, вып. 1. — С. 111—127.
24. Судяков К. В. Общая теория функциональных систем. — М., 1984.
25. Хавинсон В. Х., Горбунов А. А., Рыжак Г. А. Влияние пептидных биорегуляторов на морфологию паренхиматозных органов. — СПб., 2000.
26. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Препараты эпифиза и тимуса в геронтологии. — СПб., 1992.
27. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Анисимов В. Н. // Успехи геронтолог. — 1999. — Вып. 3. — С. 133—142.
28. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Чалисова Н. И. и др. // Цитология. — 1997. — Т. 39, № 3. — С. 571—575.
29. Хавинсон В. Х., Чалисова Н. И., Окулов В. Б. // Бюл. экспер. биол. — 1998. — Т. 125, № 3. — С. 332—336.
30. Хельмский А. М. Эпифиз (шишковидная железа). — М., 1969.
31. Хирокава К. // Иммунология и старение / Под ред. Т. Макинодана, Э. Юниса. — М., 1980. — С. 75—101.
32. Arking R. Biology of Aging. Observations and Principles. — 2nd Ed. — Sunderland: Sinauer, 1998.
33. Bonavera J. J., Swerdloff R. A., Sinha Hakim A. P. et al. // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 10, N 2. — P. 93—99.
34. Drubaix I., Giakoumakis A., Robert L. et al. // Gerontology. — 1998. — Vol. 44, N 1. — P. 9—14.
35. Erlwanger R. H., Unmack M. A., Grondahl M. L. et al. // Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol. — 1999. — Vol. 124, N 1. — P. 29—33.
36. Kaskow J. W., Regmi A., Mulchahey J. J. et al. // Brain Res. — 1999. — Vol. 822, N 1—2. — P. 228—230.
37. Kuzis K., Coffin J. D., Eckenstein F. P. // Exp. Neurol. — 1999. — Vol. 157, N 1. — P. 77—87.
38. Mazzone S. B., Geraghty D. P. // Brain Res. — 1999. — Vol. 826, N 1. — P. 139—142.
39. Medina S., Del Rio M., Fernandez M. D. et al. // Neuropeptides — 1998. — Vol. 32, N 6. — P. 549—555.
40. Mhanna M. J., Dreshaj I. A., Haxhui M. A. et al. // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 276, N 1, Pt 1. — P. L51—L56.
41. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. // Int. J. Immunopharmacol. — 1997. — Vol. 19, N 9/10. — P. 501—505.
42. Mulchahey J. J., Kaskow J. W., Plotsky P. M. et al. // Brain Res. — 1999. — Vol. 822, N 1—2. — P. 243—245.
43. Mulligan T., Iranmanesh A., Kerkner R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 141, N 3. — P. 257—266.
44. Pekary A. E., Hershtman J. M. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139, N 2. — P. 703—712.
45. Roudenok V., Kuhnelt W., Rogov Y. et al. // Belarus. Anat. Anz. — 1999. — Vol. 181, N 6. — P. 561—565.
46. Sahu A., Kalra S. P. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139, N 2. — P. 696—702.
47. Van der Zee E. A., Jansen K., Gerkema M. P. // Brain Res. — 1999. — Vol. 816, N 2. — P. 572—579.

Поступила 26.12.2000

PEPTIDE REGULATION OF AGING

V. Kh. Khavinson

The paper shows a new concept of the mechanisms responsible for aging with emphasis on regulatory peptides. The concept opens basically new approaches to preventing premature aging, to prolonging the individual's active life, and eliminating pathological states and processes associated with age-specific changes. The regulatory peptides described in the paper are now regarded as new-generation therapeutic and preventive agents that can produce a naturally target corrective action on the diseased organ and tissue without adverse side effects.

© М. Р. САПИН, М. Г. ТКАЧУК, 2001

УДК 612.41+612.43/06:612.766.1].084

М. Р. Сапин, М. Г. Ткачук

СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК И В ПЕРИОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Известно, что интенсивные физические нагрузки, характерные для современного спорта, могут приводить к снижению защитных сил организма спортсменов, вплоть до наступления иммунодепрессии [1, 6—10]. Однако подобные изменения могут вызывать не только сами нагрузки, но и отказ от них. У многих спортсменов наблюдается ухудшение здоровья после ухода из спорта. Проблема повторного приспособления организма после прекращения занятий спортом имеет не только большую научную, но и социальную значимость. Морфологические исследования особенностей восстановления органов иммунной системы после долговременной адаптации к физическим нагрузкам в научной литературе отсутствуют. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение динамики восстановительных процессов в органах иммунной системы после прекращения интенсивных физических нагрузок.

Материал и методы

Эксперименты ставили на 114 белых крысах-самцах, подвергнутых физическим нагрузкам в виде плавания 6 раз в неделю в течение месяца. При этом использовали принципы систематичности выполнения нагрузок в течение длительного времени и ступенчатого их возрастания, позволяющие вызвать состояние долговременной устойчивой адаптации организма [5].

В процессе эксперимента строго учитывали индивидуальную реакцию животных на нагрузку. С этой целью все крысы были маркированы раствором пикриновой кислоты, для каждой из них в специальном протоколе фиксировали еженедельные результаты определения массы тела, бактерицидности кожи, поведение во время плавания и после него, показатели крови, данные вскрытия. После окончания "тренировки" часть животных была выведена из эксперимента декапитацией, а остальные прекратили плавать и находились в обычных условиях содержания в виварии. Животных забивали