

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Геронтология в XXI веке: стратегия исследований

Долгожительство:
демографические прогнозы

История геронтологии

Старение и продолжительность жизни: гипотезы, модели, прогнозы

Математические модели
в геронтологии

Молекулярные и физиологические механизмы старения

Профилактика преждевременного старения

Медико-социальные аспекты геронтологии

Advances in Gerontology

2001
ВЫПУСК
VOLUME 7

В.Х. Хавинсон, В.Г. Морозов, В.В. Малинин

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯСанкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН,
197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: vvm@medport.ru

Статья посвящена анализу роли пептидных биорегуляторов в молекулярных механизмах старения и возникновения возрастной патологии. Впервые предложена концепция пептидной регуляции старения, основу которой составляют приоритетные данные многолетних исследований авторов о замедлении инволютивных процессов органов и тканей при старении и восстановлении синтеза специфических белков в клетках под действием природных и синтетических пептидных биорегуляторов. Обсуждается перспектива использования пептидных биорегуляторов в геронтологической практике с целью профилактики и лечения возрастной патологии и продления жизни человека.

Ключевые слова: биорегуляция, пептиды, старение, возрастная патология.

Исследование механизма действия пептидных биорегуляторов при возрастных изменениях в организме является актуальной проблемой молекулярной физиологии, выделенной в самостоятельное научное направление еще И.П.Павловым [41].

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.

Известно, что регуляция гомеостаза осуществляется с помощью нейрогормональных и иммунологических механизмов [7]. Функция иммунной системы обеспечивает сохранение генетического постоянства организма и его целостность [17].

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 [9].

Несмотря на многоуровневую иерархию, все механизмы регуляции гомеостаза выполняют, в принципе, единую задачу, а именно, — координируют процессы биосинтеза в клетках организма путем воздействия на экспрессию генов.

Нейрогормональная регуляция гомеостаза занимает важное место в сложной цепи процессов, приводящих к старению клеток, тканей, органов и организма в

целом [2]. Морфофункциональным эквивалентом старения является инволюция органов и тканей, и прежде всего, тех, которые составляют основу основных регуляторных систем — нервной, эндокринной и иммунной [12, 19]. Имеется достаточное количество работ, свидетельствующих о возрастной гипоплазии, а в ряде случаев и об атрофии шишковидной железы (эпифиза), тимуса, нейронов коры головного мозга и подкорковых структур, сетчатки глаза, сосудистой стенки, половых органов [24, 25, 27]. Инволютивные 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 клетками-мишеней [31]. Учитывая широкий спектр биологического действия этих веществ [5], можно предположить, что уменьшение их продукции приводит к нарушению механизмов пептидной регуляции и постепенному угасанию функций в стареющем организме.

Следует отметить, что пептиды могут принимать участие в гормональном, нейрокринном, паракринном и аутокринном механизмах регуляции. Так, например, гормональная регуляция характерна для рилизинг-гормонов гипоталамуса. Показано, что у пожилых мужчин гипоталамус вырабатывает меньше гонадотропин-рилизинг-гормона (люлиберина), а клетки Лейдига в семенниках слабее отвечают на действие гонадотропинов гипофиза [40]. У старых крыс ослаблен ответ нейросекреторных клеток гипоталамуса, синтезирующих люлиберин, на возбуждение NMDA-рецепторов [28]. Результатом таких нарушений пептидной регуляции является ослабление с возрастом секреции лютеинизирующего гормона клетками аденогипофиза, что приводит к гормональным нарушениям [44]. У старых крыс в аденогипофизе обнаружен низкий уровень мРНК кортикотропин-рилизинг-гормона [31], а также установлено снижение концентрации аргинин-вазопрессина в супрахиазматическом ядре [45] и в крови [39].

Как уже отмечалось, кроме снижения уровня синтеза пептидов, происходит и ослабление рецепторного

восприятия их клетками-мишенями. Так, например, действие экзогенно введенной субстанции Р на нейроны ядра солитарного тракта у старых крыс значительно менее выражено, чем у молодых. По-видимому, это связано с обнаруженным уменьшением количества НК-1-рецепторов (специфических к субстанции Р) в данной области мозга [35]. Также было показано ослабление эффективности действия субстанции Р на гладкие мышцы дыхательных путей. Немаловажное значение в этих феноменах может иметь факт уменьшения по мере старения количества мРНК, необходимой для синтеза предшественника субстанции Р — препро-тахикинина А [37]. У старых мышеч снижается или совсем исчезает стимулирующее действие бомбезина, гастрин-рилизинг-пептида и активного фрагмента холецистокинина — октапептида ССК8 на хемотаксис лимфоцитов. Кроме того, при старении гастрин-рилизинг-пептид и октапептид ССК8 слабее стимулируют цитотоксическую активность естественных киллеров [36]. С возрастом снижается уровень вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в ganglion stellatum [43]. Ответ гладких мышц стенки тонкой кишки на действие ВИП также ослабевает [30].

При анализе динамики пептидных факторов роста в процессе старения обнаруживаются неоднозначные изменения. Так, синтез основного фактора роста фибробластов, необходимого для репарации нейронов и их отростков, с возрастом значительно снижается [34], тогда как уровень тромбоцитарного фактора роста, наоборот, возрастает. Старение сопровождается повышением уровня продукции фактора некроза опухолей [42]. 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 варикозного расширения [29].

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 [8].

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.

Значительно менее изучены пара- и аутокринные механизмы действия пептидов, которые после образования выделяются в межклеточное пространство, связываются с рецепторами клеток и осуществляют свое действие. Тем не менее, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что снижение продукции пептидных биорегуляторов вызывает нарушения пара- и аутокринного механизмов гомеостаза, что, в свою очередь, ускоряет процессы старения в организме.

Первые исследования, результаты которых послужили основой для создания новой концепции пептидной регуляции функций организма, провели В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон (1971–1975 гг.). Авторы разработали и применили оригинальный способ выделения эндогенных пептидов из органов и тканей животных. В 1981–1983 гг. сформировалось представление об участии нового класса пептидных биорегуляторов, получивших общее название «цитомедины», в поддержании структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций [14].

Было установлено, что цитомедины образуются в клетках и по составу являются комплексами веществ пептидной природы с молекулярной массой 1–10 кДа. В соответствии с предложенной концепцией они способны осуществлять трансмембранный перенос информации, которая необходима для развития, взаимодействия и функционирования клеток. Другими словами, использование клетками эндогенных пептидов можно рассматривать в качестве одного из способов саморегуляции клеточных популяций и, следовательно, клеточного гомеостаза.

При изучении биологических свойств выделенных пептидных комплексов было установлено, что эти факторы принимают непосредственное участие в процессах тканеспецифической регуляции экспрессии генов и биосинтеза. В результате пептидной регуляции в клетках понижается скорость накопления патологических изменений (повреждения ДНК, мутации, злокачественная трансформация и т.п.) и повышается активность репаративных процессов, направленных на восстановление клеточного гомеостаза.

В многочисленных исследованиях было показано, что эндогенные пептиды участвуют в регуляции как процессов дифференцировки, так и пролиферации клеток, изменяя функциональную активность генома и процессы синтеза белка в зависимости от состояния многоклеточной системы. Если рассматривать проявления жизни как эволюционный процесс обмена и вос-

произведения генетической информации, то становится понятным значение и происхождение пептидных биорегуляторов. Как известно, на ранних этапах развития многоклеточных систем ведущая роль в процессах регуляции экспрессии генов принадлежит клеточным медиаторам. Поэтому одними из первых появляются медиаторные механизмы саморегуляции клеток, которые не имеют видовой специфичности, но обладают клеточной специфичностью, что позволяет им контролировать механизмы развития многоклеточных организмов. Сформировавшиеся на ранних этапах эволюции медиаторные системы, по-видимому, не утрачивают своего значения и после специализации клеток, являясь для них важным механизмом регуляции дифференциальной активности генов.

Нарушение пептидной регуляции снижает резистентность клеток и тканей организма к дестабилизирующим факторам как внешней, так и внутренней среды. Это может служить одной из причин развития ряда заболеваний, инволюции органов и тканей, а также ускоренного старения.

Применение пептидных биорегуляторов в условиях нарушенного клеточного гомеостаза позволяет восстанавливать функциональную активность соответствующих физиологических систем и органов. В настоящее время комплексы пептидов выделены практически из всех клеток, тканей и биологических жидкостей организма. По данным физико-химических исследований, они различаются между собой по составу, молекулярной массе и электрохимическим свойствам компонентов.

Известно, что в процессе старения в эпифизе и тимусе — центральных органах эндокринной и иммунной систем, наряду с выраженной инволюцией клеток, происходит интенсивное снижение продукции физиологически активных веществ белковой природы. Это дало основание предположить важную роль пептидов, содержащихся в эпифизе и тимусе, в механизмах старения.

С целью коррекции нарушений, возникающих при возрастной инволюции эпифиза и тимуса, нами из органов молодых животных были выделены пептидные биорегуляторы эпифиза и тимуса, а также разработаны и внедрены в медицинскую практику лекарственные препараты эпیتالамин и тималин [13, 15, 33]. В серии исследований, выполненных на различных линиях крыс, мышей и *Drosophila melanogaster*, было установлено, что использование этих препаратов значительно увеличивает продолжительность жизни животных и мух, а также замедляет развитие у них возрастных нарушений [3, 22] (рис. 1). Эпیتالамин замедляет возрастные изменения в репродуктивной и иммунной системах, увеличивая продолжительность жизни мышей и крыс на 30–40%. Эти эффекты могут быть опосредованы стимулирующим влиянием препарата эпифиза на

синтез и секрецию мелатонина и механизмы антиоксидантной защиты [1]. Применение эпیتالамина у *Drosophila melanogaster* приводило к значительному увеличению средней продолжительности жизни у самок и усилению активности супероксиддисмутазы у самцов.

В настоящее время накоплен значительный опыт применения эпیتالамина и тималина в гериатрической практике [10, 11, 21]. В клинической практике применение эпیتالамина способствовало нормализации содержания эстрадиола, ФСГ и уровня кортизола у женщин в климактерическом периоде. Эффективность эпیتالамина исследовалась у пациентов, страдающих инсулиннезависимым сахарным диабетом. После курса лечения наблюдалось снижение уровня глюкозы крови. Пациентам, получавшим традиционное лечение препаратами, понижающими уровень глюкозы в крови, требовались более низкие дозы этих лекарств после курса лечения эпیتالамином. В онкологической практике применение эпیتالамина показало высокую эффективность у пациентов с гормонально-зависимыми опухолями. До применения препарата эпифиза все пациенты получали комплексное лечение (хирургическое, лучевую и химиотерапию), которое вызывало лимфопению и угнетение иммунных функций. В таком случае применение эпیتالамина приводило к увеличению количества лимфоцитов, способствовало улучшению общего состояния пациентов и снижению симптомов интоксикации. Применение эпیتالамина в офтальмологии показало его высокую эффективность, особенно при диабетической ретинопатии у больных пожилого и старческого возраста [22].

Полученные в экспериментах данные послужили основанием для изучения антиоксидантного эффекта эпیتالамина при возрастной патологии. Изучение антиоксидантного действия эпیتالамина было проведено у 56 пациентов разного возраста (26 человек — от 20

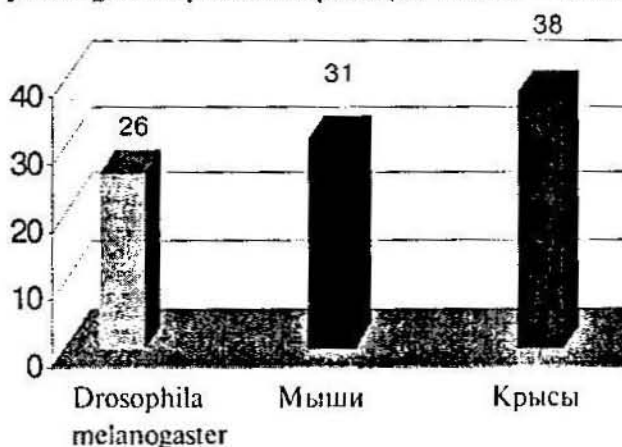


Рис. 1. Увеличение средней продолжительности жизни в экспериментах при применении пептидных биорегуляторов. По оси ординат — процент от контроля.

до 45 лет, 15 человек — от 46 до 59 лет и 15 человек — от 60 до 74 лет).

В результате проведенного исследования было установлено, что с возрастом происходит снижение общей антиокислительной и антирадикальной активности крови, что приводит к дисбалансу различных показателей прооксидантной и антиоксидантной систем. На фоне применения эпитамина происходило достоверное повышение показателей общей антиокислительной и антирадикальной активности сыворотки крови у больных старшей возрастной группы (рис. 2), отмечалось уменьшение содержания продуктов перекисного окисления липидов и повышение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности использования эпитамина для коррекции системы антиоксидантной защиты при преждевременном старении и возрастной патологии.

Введение тималина мышам приводило к увеличению на 28% средней продолжительности жизни и на 2,5 мес максимальной продолжительности жизни. Применение тималина способствовало значительному снижению (в 2,8 раза) частоты возникновения новообразований. Под влиянием препарата в 2,6 раза снижалась частота аденокарцином молочной железы и множественность развития опухолей этого типа. Кроме того, в группе мышей, которым вводили тималин, ни в одном случае не были выявлены лейкозы, развившиеся у контрольных животных в 14,3% случаев [15].

Как известно, тимус претерпевает инволюцию с возрастом и при стрессе (акцидентальная инволюция), в связи с чем снижаются иммунологическая реактивность организма и его устойчивость к патогенным факторам. Это обусловило практическое значение результа-

тов применения тималина у людей при акцидентальной инволюции органа в пожилом и старческом возрасте.

Ауто- и паракринный механизм действия пептидных биорегуляторов подтверждается тканеспецифичностью их эффектов — каждый из цитомединов наиболее отчетливо действует на функции именно того органа, из которого он был выделен [14, 15]. Нам представляется, что именно этот факт является ключевым в осмыслении огромного массива накопленных экспериментальных и клинических данных, касающихся механизма действия цитомединов.

Принципиально важным является вопрос о замещающем или стимулирующем характере цитомединовой терапии. Сопоставление периода жизни активных пептидов, вводимых в кровь и измеряемого минутами [4], и продолжительности курса лечения цитомединами (как правило, 5–10 дней), с одной стороны, и длительностью лечебного эффекта (несколько месяцев или лет), с другой — определенно указывает на стимулирующий характер данного вида терапии. Это дает основание полагать, что экзогенное введение цитомединов временно замещает поврежденное звено физиологической регуляции и позволяет организму восстановить ослабленную или утраченную функцию, а затем уже самостоятельно поддерживать ее в течение длительного времени. На такую возможность указывал К.В. Судakov [20]: «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 цитоме-

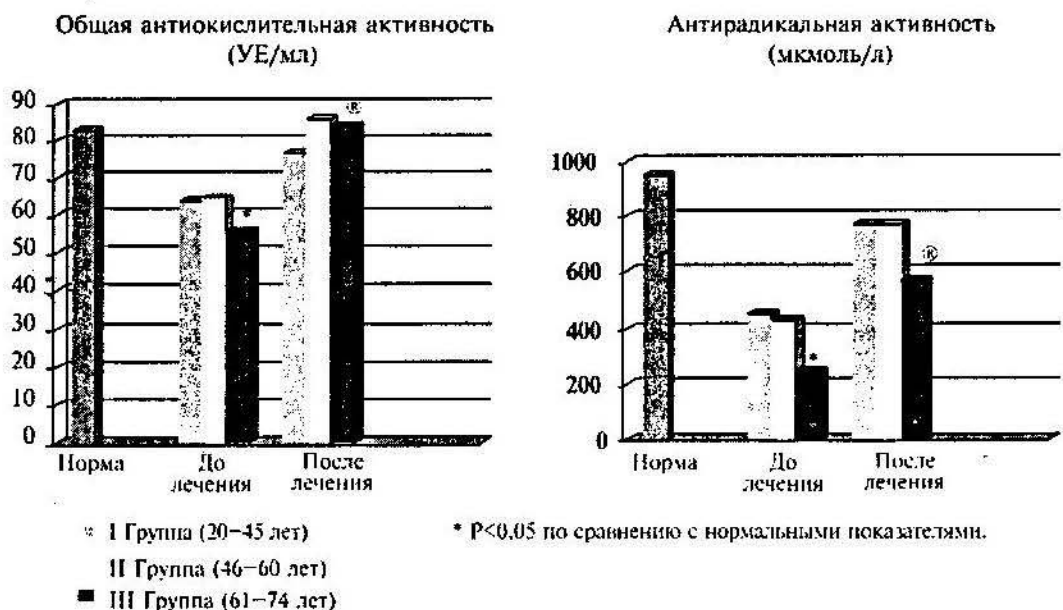


Рис. 2. Влияние эпитамина на показатели антиоксидантной системы крови у больных разных возрастных групп.

динов 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, таким действием на рецепторы Т-лимфоцитов обладает тималин [14, 16]. Стимулирующее влияние, которое цитомедины, полученные из тканей головного мозга животных (кортексин и эпителин), оказывают на развитие коры и подкорковых образований головного мозга, позволяет рассматривать эти препараты в качестве наиболее перспективных лекарственных средств при нейродегенеративных процессах [23].

Принципиально важным в развитии представлений о пептидной регуляции старения является исследование пептидов с установленной структурой, что позволит более глубоко изучить механизм их действия и создать на основе этих веществ новые лекарственные препараты для геронтологической практики.

Начало этой работе было положено при создании нового иммуномодулирующего препарата на основе синтетического пептида тимуса — тимогена [38]. Биоактивный дипептид сначала был выделен из тималина, а затем синтезирован из глутаминовой кислоты и триптофана. 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 [16]. Необходимо отметить, что тимоген обладает аналогичной тималину биологической активностью в 100 раз меньшей дозе.

Однако необходимо подчеркнуть, что процесс выделения индивидуальных пептидов и определения их биологической активности является чрезвычайно трудоемким и длительным, требует оценки активности многих сотен пептидов, что практически трудно осуществимо. В связи с этим, нами был разработан принципиально новый подход к поиску и синтезу физиологически активных пептидов. В основе данного способа лежит аминокислотный анализ цитомединов, определение набора наиболее тканеспецифически значимых аминокислот для каждого препарата и далее конструирование первичной структуры пептида, учитывая данные расчетов энергетически выгодных конформаций для ионизированной молекулы. Такой подход позволил нам разработать технологию получения пептидных биорегуляторов функциональной активности тимуса, коры головного мозга, эпифиза, сетчатки, сосудов, сердца, бронхов, предстательной железы и печени.

Сравнительное изучение биологической активности цитомединов и синтетических пептидов показало

ряд сходных эффектов при их воздействии на различные органы и ткани организма в норме и патологии.

Так, разработанный нами и синтезированный пептид эпителин (Ala-Glu-Asp-Gly) также, как и эпителин, стимулировал рост нервных клеток подкорковых образований при добавлении его в культуру тканей куриного эмбриона. При добавлении эпителина в питательную среду на стадии развития личинок *Drosophila melanogaster* была выявлена способность препарата увеличивать продолжительность жизни взрослых особей [32]. Следует отметить, что в этих условиях мелатонин, используемый в качестве контрольного препарата, не проявлял подобной активности. Кроме того, было выявлено стимулирующее влияние пептида на систему антиоксидантной защиты у мух, что возможно объясняет его механизм действия на процессы старения. При введении эпителина старым крысам наблюдали отчетливое антиоксидантное действие препарата, связанное с повышением активности ферментов антиоксидантных систем организма.

Действие другого синтетического пептида — вилонина (Lys-Glu) было изучено в культуре клеток тимуса и селезенки новорожденных крыс. Этот пептид в различных концентрациях ингибировал рост клеток тимуса и стимулировал рост клеток селезенки. При этом его действие было сопоставимо с активностью известного пептидного препарата — тимогена (Glu-Trp).

Как известно, при старении и канцерогенезе происходит снижение функциональной активности Т-лимфоцитов и нарушение клеточного иммунитета. Ранее нами были получены результаты, свидетельствующие о том, что тималин и дипептиды тимуса тимоген и вилонин ингибируют развитие спонтанных опухолей у мышей и увеличивают продолжительность жизни животных [16, 26].

В последние годы особое внимание уделяется антиангиогенной терапии опухолей, поскольку новообразование сосудов играет важную роль в развитии и распространении опухоли. Введение вилонина вызывало отчетливое замедление скорости роста перевивной саркомы М-1 у крыс. Причем это действие не было связано с прямым цитотоксическим действием пептида на опухолевые клетки. Поэтому есть основание предполагать, что противоопухолевое действие коротких пептидов реализуется при участии стромальных клеток, включая эндотелиоциты.

По нашим представлениям, пептидные биорегуляторы обладают свойством контролировать экспрессию генов и процессы синтеза белка в клетках (рис. 3).

При изучении действия синтетического пептидного биорегулятора функций печени — ливагена — на кинетику синтеза белка в монослойной культуре гепатоцитов старых крыс установлено восстановление под влиянием пептида интенсивности и ритма белкового синтеза в клетках. На основании полученных результатов следует

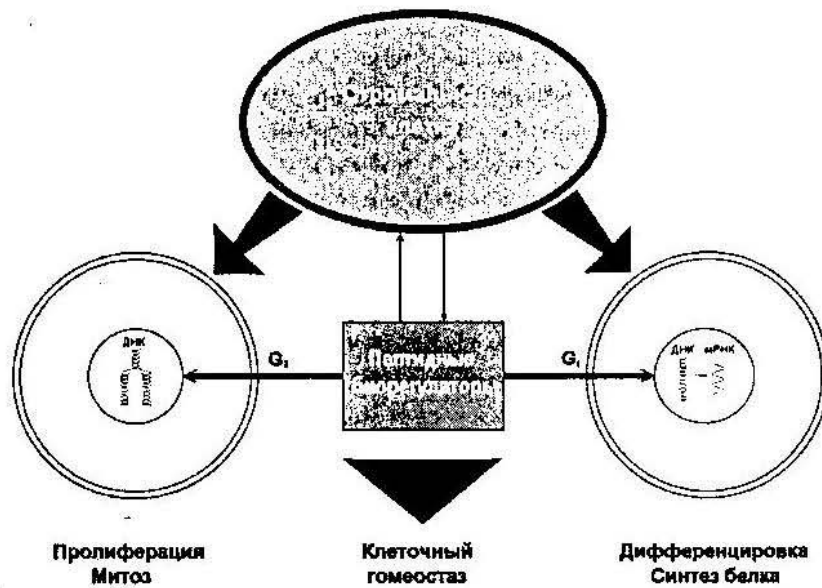


Рис. 3. Механизм действия пептидных биорегуляторов.

предположить, что геропротекторное действие коротких пептидов связано с регуляцией экспрессии генов и процесса биосинтеза, нарушающегося с возрастом.

Это тем более важно, если учесть определяющую роль генетического аппарата в механизмах развития многих заболеваний [6]. В связи с вышеизложенным важно отметить мнение Р.В. Петрова о том, что регуляторные пептиды являются лечебными препаратами нового поколения, осуществляющими природно-направленное корректирующее действие без побочных эффектов [18].

Многолетние теоретические, экспериментальные и клинические исследования в области пептидной регуляции старения позволили нам внедрить в геронтологическую практику 23 препарата, 6 из которых включены в Российскую Фармакопею, а 17 — разрешены Департаментом Госсанэпиднадзора Минздрава РФ в качестве биологически активных добавок к пище.

Мы полагаем, что концепция пептидной регуляции старения является одной из многообещающих в современной физиологии и медицине. Она открывает новые перспективы в изучении механизмов старения, профилактике преждевременного старения, увеличении периода активной жизни человека, а также позволяет целенаправленно проводить коррекцию нарушений, возникающих по мере старения. Это позволит добиться prolongации жизни человека с сохранением ее высокого качества в пожилом и старческом возрасте.

Литература

1. Анисимов В.Н., Кветной И.М., Комаров Ф.И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. — М.: Советский спорт, 2000. — 184 с.
2. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии. — СПб.: Эскулап, 1999. — 130 с.
3. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Дильман В.М. Снижение порога чувствительности гипоталамо-гипо-

физарной системы к действию эстрогенов под влиянием экстракта эпифиза у старых самок крыс // Докл. АН СССР. — 1973. — Т. 213, № 2. — С. 483–485.

4. Ашмарин И.П., Каменская М.А. Нейропептиды в синаптической передаче // Физиология человека и животных / ВИНТИ. — М., 1988. — Т. 34. — 184 с.

5. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. Регуляторные пептиды. Функционально-непрерывная совокупность // Биохимия. — 1986. — Т. 51, № 4. — С. 531–545.

6. Бочков Н.П. Генетика — медицине XXI века // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 1999. — № 1. — С. 44–47.

7. Гомеостаз / Под ред. П.Г. Горизонтова. — М.: Медицина, 1981. — 576 с.

8. Джалишвили Т.А. Механизм модулирующего действия пептидов. — Тбилиси: Мецниереба, 1989. — 224 с.

9. Иммунофизиология / Под ред. Е.А. Корневой. — СПб.: Наука, 1993. — 684 с.

10. Комаров Ф.И. Перспективы использования пептидных биорегуляторов (цитомединов) в клинической медицине // Тез. докл. симпозиума «Пептидные биорегуляторы-цитомедины». — СПб., 1992. — С. 3–4.

11. Комаров Ф.И. Применение пептидных биорегуляторов в клинической медицине // Матер. Междунар. симпозиума «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма». — СПб.: Наука, 1996. — С. 48.

12. Корнева Е.А., Шхинец Э.К. Гормоны и иммунная система. — Л.: Наука, 1988. — 248 с.

13. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. — СПб.: Наука, 1998. — 310 с.

14. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины // Успехи соврем. биол. — 1983. — Т. 96, вып. 3. — С. 339–352.

15. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. // Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). — СПб.: Наука, 1996. — 74 с.

16. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. — СПб.: Наука, 2000. — 158 с.

17. Петров Р.В. Иммунология и иммуногенетика. — М.: Медицина, 1976. — 336 с.

18. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фомина Л.А., Степаненко Р.Н. Миелопептиды. — М.: Наука, 2000. — 181 с.

19. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммунный ответ и старение // Успехи соврем. биологии. -1975.-Т. 79, вып.1.-С. 111-127.
20. Судаков К.В. Общая теория функциональных систем.-М.: Медицина, 1984.-224 с.
21. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Препараты эпифиза и тимуса в геронтологии.-СПб., 1992.-50 с.
22. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Анисимов В.Н. Влияние эпифиза на свободнорадикальные процессы у человека и животных // Успехи геронтол.-1999. - Вып.3.-С. 133-142.
23. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Чалисова Н.И., Окулов В.Б. Влияние пептидов головного мозга на клетки нервной ткани in vitro // Цитология.-1997.-Т. 39, № 3.-С. 571-575.
24. Хелимский А.М. Эпифиз (шишковидная железа).-М.: Медицина, 1969.-182 с.
25. Хирокава К. Тимус и старение // Иммунология и старение / Под ред. Т.Макинодана и Э.Юниса.-М.: Мир, 1980.-С. 75-101.
26. 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 tumor incidence in female CBA mice // Mech. Ageing Dev.-2001.-Vol. 122.-P. 41-68.
27. Arking R. Biology of aging. Observations and principles. 2nd edit.-Sunderland: Sinauer, 1998.-486 p.
28. Bonavera J.J., Swerdloff R.S., Sinha Hakim A.P. et al. Aging results in attenuated gonadotropin releasing hormone-luteinizing hormone axis responsiveness to glutamate receptor agonist N-methyl-D-aspartate // J. Endocrinol.-1998.-Vol. 10, № 2.-P. 93-99.
29. Drubaix I., Giakoumakis A., Robert L., Robert A.M. Preliminary data on the age-dependent decrease in basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in the human vein wall and in their influence on cell proliferation // Gerontology.-1998.-Vol. 44, № 1.-P. 9-14.
30. Erlwanger R.H., Unmack M.A., Grondahl M.L. et al. Effect of age on vasoactive intestinal polypeptide-induced short-circuit current in porcine jejunum // Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol.-1999.-Vol. 124, № 1.-P. 29-33.
31. Kaskow J.W., Regmi A., Mulchahey J.J. et al. Changes in brain corticotropin-releasing factor messenger RNA expression in aged Fischer 344 rats // Brain Res.-1999.-Vol. 822, № 1-2.-P. 228-230.
32. Khavinson V.Kh., Izmaylov D.M., Obukhova L.K., Malinin V.V. Effect of epitalon on the lifespan increase in *Drosophila melanogaster* // Mech. Ageing Dev.-2000.-Vol. 120.-P. 141-149.
33. Khavinson V.Kh., Morozov V.G. An application of thymus and epiphysis preparation for the age-related pathology prophylaxis. // Abstr. 16th Congress of the Intern. Association of Gerontology.-Adelaide, South Australia, 1997.-P. 212 (644).
34. Kuzis K., Coffin J.D., Eckenstein F.P. Time course and age dependence of motor neuron death following facial nerve crush injury: role of fibroblast growth factor // Exp. Neurol.-1999.-Vol. 157, № 1.-P. 77-87.
35. Mazzone S.B., Geraghty D.P. Altered respiratory response to substance P and reduced NK1 receptor binding in the nucleus of the solitary tract of aged rats // Brain Res.-1999.-Vol. 826, № 1.-P. 139-142.
36. Medina S., Del Rio M., Fernandez M.D. et al. Changes with age in the modulation of natural killer activity of murine leukocytes by gastrin-releasing peptide, neuropeptide Y and sulfated cholecystokinin octapeptide // Neuro-peptides.-1998.-Vol. 32, № 6.-P. 549-555.
37. Mhanna M.J., Dreshaj I.A., Haxhui M.A., Martin R.J. Mechanism for substance P-induced relaxation of precontracted airway smooth muscle during development // Amer. J. Physiol.-1999.-Vol. 276, № 1 (Pt.1).-P. L51-L56.
38. Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction // Int. J. Immunopharmac.-1997.-Vol. 19, № 9/10.-P. 501-505.
39. Mulchahey J.J., Kaskow J.W., Plotsky P.M., Hauger R.L. Steroidal regulation of portal arginine-vasopressin levels in aged Fischer 344 rats // Brain Res.-1999.-Vol. 822, № 1-2.-P. 243-245.
40. Mulligan T., Iranmanesh A., Kerzner R. et al. Two-week pulsatile gonadotropin releasing hormone infusion unmasks dual (hypothalamic and Leydig cell) defects in the healthy aging male gonadotropic axis // Europ. J. Endocrinol. - 1999.-Vol. 141, № 3.-P. 257-266.
41. Pavlov I.P. Therapie experimentelle comme methode et extremement feconde pour recherches physiologiques // Comptes rendus du XII Congres international de medicine.-Paris, 1901.-P.55-61.
42. Pekary A.E., Hershman J.M. Tumor necrosis factor, ceramide, transforming growth factor-beta1, and aging reduce Na+/I-symporter messenger ribonucleic acid levels in FRTL-5 cells // Endocrinology.-1998. - Vol. 139, № 2.-P. 703-712.
43. Roudenok V., Kuhnelt W., Rogov Y., Nerovnja A. Developmental changes in vasoactive intestinal polypeptide immunoreactivity in the human paravertebral ganglia // Anat. Anz.-1999.-Vol. 181, № 6.-P. 561-565.
44. Sahu A., Kalra S.P. Absence of increased neuropeptide Y neuronal activity before and during the luteinizing hormone (LH) surge may underlie the attenuated preovulatory LH surge in middle-aged rats // Endocrinology. - 1998.-Vol. 139, № 2.-P. 696-702.
45. Van der Zee E.A., Jansen K., Gerkema M.P. Severe loss of vasopressin-immunoreactive cells in the suprachiasmatic nucleus of aging voles coincides with reduced circadian organization of running wheel activity // Brain Res.-1999.-Vol. 816, № 2.-P. 572-579.

Adv. Gerontol.-2001.-Vol. 7.-P. 65-71

V.Kh. Khavinson, V.G. Morozov, V.V. Malinin

MOLECULAR PHYSIOLOGY OF AGEING

St.Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology
of the North-Western Branch of the Russian Academy of Medical Sciences,
3, Dynamo prospect, St.Petersburg, 197110, e-mail: vm@medport.ru

The article is dedicated to the analysis of the peptide bioregulators role in molecular mechanisms of ageing and age-related pathology development. There has been put forward the concept of peptide regulation of ageing based on the priority data of authors long-term investigations on inhibition of involution processes in organs and tissues developed with age and restoration of specific proteins synthesis in cells under the influence of natural and synthetic peptide bioregulators. The prospects of peptide bioregulators employment in gerontological practice are being discussed in the paper with the purpose of treatment and prevention of age-associated pathology and human longevity increase.

Key words: bioregulation, peptides, ageing, age-related pathology.