



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

декабрь /

Биологические
дефекты
и Паспорт здоровья

Лабораторный
мониторинг
фармакотерапии

Информативность
новых лабораторных
технологий —
экспериментальное
исследование

Заочный цикл
междисциплинарного
постдипломного
образования

РЕМАРКА РЕДАКТОРА

В настоящее время усилия многочисленных научных коллективов всего мира направлены на изучение механизмов старения, возникновения и развития возрастной патологии. Приоритетные исследования Петербургской школы физиологов, биохимиков и иммунологов свидетельствуют о существенной роли в ускоренном старении нарушений пептидной регуляции. С точки зрения лабораторной диагностики, эти исследования убедительно показывают роль нарушений регуляции экспрессии генов и синтеза белков, которые приводят к развитию патологического старения.

Приведенная публикация является свидетельством неоспоримого факта того, что успехи современной медицинской науки во многом обусловлены достижениями мощного инструмента познания процессов, происходящих в организме человека на клеточном, субклеточном, молекулярном уровне, — «in vitro» диагностикой, что и обуславливает приоритетное развитие лабораторной медицины в мировой медицинской практике.

Редколлегия продолжит «репортажи с места событий»: из лабораторий Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

В. Х. ХАВИНСОН, Г. А. РЫЖАК

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Резюме. Старение населения является характерным демографическим показателем всех экономически развитых стран. Одним из важных факторов, влияющих на ускоренное старение, является нарушение пептидной биорегуляции. На основе пептидных биорегуляторов были разработаны лекарственные препараты — тималин, эпителин, простатин, кортексин, ретиноламин, которые успешно применяются для профилактики и лечения различных патологических состояний, в том числе обусловленных возрастными изменениями. Результаты проведенного исследования показали, что применение биорегуляторов способствует восстановлению метаболизма в клетках тех тканей, из которых они были выделены, что приводит к ускорению процесса реабилитации больных после перенесенных заболеваний, снижает риск возникновения осложнений, позволяет поддерживать функционирование различных органов и систем на оптимальном уровне.

Ключевые слова: старение; пептидные биорегуляторы; тималин, эпителин.

PERSPECTIVES OF THE USE OF PEPTIDE BIOLOGICAL REGULATING SUBSTANCES IN PREVENTION OF THE AGING-RELATED PATHOLOGICAL CONDITIONS

V. KH. KHAVINSON, G. A. RYZHAK

Saint-Petersburg Institute of bioregulation and gerontology, North-West Department of Russian Academy of Medical Sciences

Summary. Aging of population is typical for all economically developed countries. One of the important factors influencing the accelerated aging is the disturbance of biological regulation peptides. For prevention of these conditions on the base of peptide regulators special preparations were made — thymalin, epithalamin, prostatilen, cortexin, retinalamin. These substances are successfully used for prevention and treatment of different pathological conditions, including these caused by aging. The results of the present investigation showed that the use of these drugs lead to improving of metabolism in the respective tissues, so that the rehabilitation of patients is improved, the risk of complications becomes lower and functional state of organs and systems can be kept on the optimal level.

Key words: aging, biological regulating peptides, thymalin, epithalamin.

Старение населения является характерным демографическим показателем всех экономически развитых стран. В России доля лиц в возрасте 60 лет и старше за период 1970–2000 гг. увеличилась с 12,0% до 18,5%, а доля лиц 75 лет и старше — с 2,5% до 4,1% населения страны [8, 9, 15]. По прогнозам демографов, из числа родившихся в 90-е годы XX века половина доживет до 82 лет, что создаст серьезные проблемы экономического и социального характера [10].

Чем старше возрастная группа, тем больше в ее составе женщин и меньше мужчин, что связано с различием по возрастной смертности, особенно в трудоспособном возрасте. В 1993 г. смертность мужчин в России в трудо-

способном возрасте составляла 12 на тысячу, женщин — 2,8 на тысячу [6]. Таким образом, постарение населения сопровождается феминизацией общества. В условиях постарения населения приоритетной задачей геронтологии является увеличение периода активного долголетия и повышение качества жизни пожилых людей [1, 2, 12]. Для решения такой задачи необходим комплексный подход, объединяющий усилия государства и результаты научных исследований по геронтологии, направленных на разработку методов замедления процессов преждевременного старения.

В последние десятилетия большое внимание привлекают глубокие научные исследования, связанные с изучением роли пептидов в процессе старения. В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН на протяжении 30 лет проводится изучение влияния эндогенных пептидов на основные физиологические процессы с целью разработки методов профилактики ускоренного старения, возникновения и развития возрастной патологии.

В 1971 г. В. Х. Хавинсон и В. Г. Морозов впервые выделили из гипоталамической области мозга, эпифиза, тимуса, а впоследствии из других тканей организма пептидные биорегуляторы многоклеточных систем, получившие впоследствии название «цитомедины». В соответствии с предложенной концепцией пептидной биорегуляции, сформировалось представление об участии эндогенных пептидных биорегуляторов в поддержании структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций, которые содержат и продуцируют эти факторы [16]. Цитомедины регулируют экспрессию генов и синтез белка, что препятствует возрастному накоплению тех количественных структурных и функциональных изменений, которые определяют переход биологической системы от нормального состояния к патологическому. Нарушение пептидной биорегуляции снижает устойчивость организма к дестабилизирующим факторам внешней и внутренней среды, что является одной из причин ускоренного старения. На основе пептидных биорегуляторов были созданы лекарственные препараты — тималин, эпиталамин, простаглен, кортексин, ретиналамин, которые успешно применяются для профилактики и лечения различных патологических состояний, в том числе обусловленных возрастными изменениями. На основании анализа аминокислотного состава экстрактов из органов и тканей животных были сконструированы синтетические короткие пептиды, послужившие основой для создания нового класса лекарственных препаратов — цитогенов.

Многолетние исследования показали, что регулярное введение животным полипептидов, выделенных из тимуса и эпифиза, повышает среднюю продолжительность жизни крыс и мышей на 30–40%, что является рекордным продлением жизни в эксперименте [16]. Последующие эксперименты позволили выявить некоторые механизмы действия пептидных биорегуляторов.

При изучении интенсивности синтеза белка в культурах тканей животных разного возраста оказалось, что скорость синтеза белка в клетках 18-месячных крыс почти в 5 раз ниже, чем в клетках 4-месячных животных. Введение тканеспецифических пептидов в культуру клеток стимулирует достоверное увеличение скорости синтеза белка у старых животных [3].

Теломеразная теория старения связывает возрастное снижение пролиферативного потенциала тканей с критическим укорочением теломер в процессе клеточного деления. При исследовании влияния пептида эпифиза на теломеразную активность оказалось, что добавление пептида эпифиза в культуру клеток человека, негативных по теломеразе, индуцирует экспрессию энзиматического компонента теломеразы, теломеразную активность и удлинение теломер в среднем на 33,3%, что, вероятно, связано с реактивацией гена теломеразы в соматических клетках и свидетельствует о возможности увеличения периода жизни клетки и организма в целом. Это объясняет один из механизмов противоопухолевого действия пептида эпифиза у старых животных и позволяет подойти к разработке средств, замедляющих процесс старения, в котором важную роль играет активация протоонкогенов и малигнизация клеток [4, 13].

Исследование индукционной способности пептидов было проведено в Институте биологии гена РАН на полипотентной ткани эктодермы ранней гаструлы шпорцевой лягушки *Xenopus laevis*. Результаты исследования, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что пептид эпифиза обладает нейтральной индукционной активностью, в то время как пептид печени способствует дифференцировке клеток мезодермы и способен интенсифицировать дифференцировку мезенхимы и сомитов. В контрольных культурах развился лишь атипичный эпидермис. Таким образом, индукционное воздействие пептидов на полипотентные и стволовые клетки может рассматриваться как один из путей направленной тканеспецифической дифференцировки, что делает применение пептидов для регуляции нарушенного метаболизма в клетках различных тканей патогенетически оправданным [14].

Результаты исследования влияния пептида эпифиза на продукцию мелатонина у обезьян различного воз-

Таблица 1
Влияние пептидов на дифференцировку полипотентной ткани эктодермы ранней гаструлы *Xenopus laevis*

Пептид	Общее кол-во культур в опыте	Атипичный эпидермис	Эпидермис	Сомиты	Нервная ткань
Контроль	40	100%	—	—	—
Пептид эпифиза	40	100%	15%	—	12%
Пептид печени	40	100%	26%	14%	—

раста, проведенного специалистами НИИ медицинской приматологии РАМН, свидетельствуют о его нормализующем влиянии на уровень секреции мелатонина у старых животных. Показано, что с возрастом наблюдается выраженное понижение функциональной активности эпифиза, которое может быть предотвращено введением пептида эпифиза (рис. 1). Это делает перспективным применение препаратов эпифиза для коррекции гормонального дисбаланса, который лежит в основе возрастных патологических изменений в различных органах и тканях [4].

Важную роль в механизмах старения играют свободнорадикальные процессы. Исследования показали, что у пациентов пожилого возраста общая антиоксидантная

и антирадикальная активность крови снижается по сравнению с нормальными показателями. Результаты исследований, приведенные на рис. 2, показали, что курсовое применение пептидных биорегуляторов способствует увеличению показателей антиоксидантной системы крови до нормы [11].

Клиническое исследование с участием 152 пациентов в возрасте 60–89 лет, проведенное специалистами Института геронтологии АМН Украины, показало, что регулярное курсовое применение препаратов тималина и эпителина способствует достоверной нормализации показателей функционального состояния различных систем организма (табл. 2), что клинически выражается в улучшении качества жизни пожилых людей. Следует

отметить, что показатель смертности за 8-летний период наблюдения уменьшился в 2 раза по сравнению с показателем у пациентов контрольной группы [5, 15].

Таким образом, многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали регулирующее действие пептидов на различные звенья процесса старения организма. Результаты этих исследований позволили создать на основе пептидных биорегуляторов несколько классов парафармацевтиков, регулирующих функции различных органов и систем [7]. Широкий клинический опыт показал, что комплексное применение пептидных биорегуляторов способствует восстановлению метаболизма в клетках тех тканей, из которых они были выделены, что приводит к ускорению процесса реабилитации больных после перенесенных заболеваний, снижает риск возникновения осложнений, позволяет поддерживать функционирование различных органов и систем на оптимальном уровне, повышает сопротивляемость организма различным заболеваниям и воздействию неблагоприятных факторов внешней среды. В связи с этим, учитывая отсутствие противопоказаний к применению, побочного действия и осложнений при применении этой группы препаратов, применение пептидных биорегуляторов является целесообразным и необходимым в комплексном лечении различных заболеваний и патологических состояний для ускорения восстановления функций пораженных органов, а также для профилактики возникновения заболеваний, связанных с возрастным снижением резервных возможностей организма людей пожилого и старческого возраста.

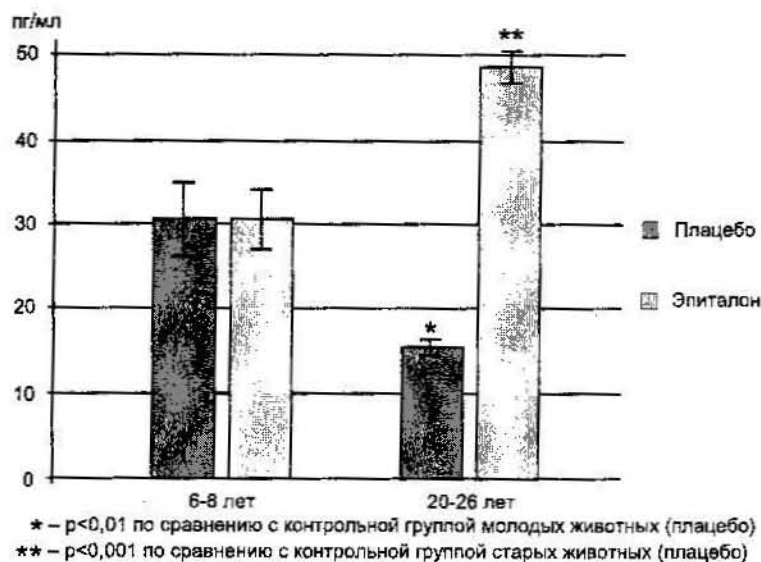


Рис. 1. Влияние пептида эпифиза на продукцию мелатонина у обезьян различного возраста

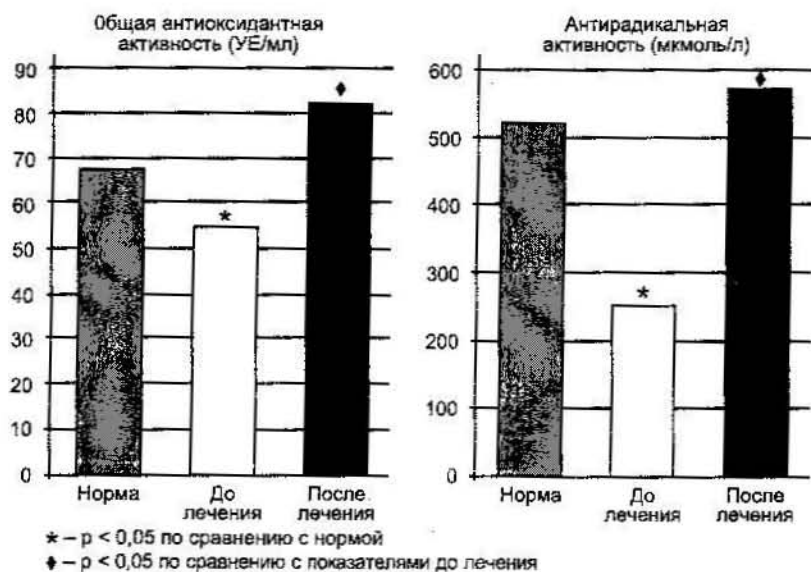


Рис. 2. Влияние пептидных биорегуляторов на показатели антиоксидантной системы крови при возрастной патологии

Таблица 2

Пептидные препараты тимуса и эпифиза
в профилактике ускоренного старения

Показатель	Группа пациентов		
	Контроль	Тималин	Эпиталамин
Количество пациентов	48	58	46
Исходный средний возраст, лет	69,3 ± 2,2	70,2 ± 1,3	71,1 ± 1,4
Количество пациентов, у которых установлено улучшение субъективного состояния, %	12	74*	65*
Количество пациентов, у которых повысилось максимальное потребление кислорода во время пороговой нагрузки, %	7	53*	58*
Количество пациентов, у которых нормализовалась толерантность к углеводам, %	14	46	71*
Количество пациентов, у которых нормализовалась детоксикационная функция печени, %	16	75*	28
Количество пациентов, у которых увеличилась плотность костной ткани, %	8	73*	83*
Смертность, % (период наблюдения 8 лет)	13,6	6,6*	8,5*

* — $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

Литература

1. Арьев А. Л. Состояние и пути развития геронтологии (гериатрии) / Сб. научн. трудов СПб МАПО / Под ред. А. Л. Арьева. — СПб.: МАПО, 2001. — С. 25–34.
2. Безруков В. В., Дупленко Ю. К., Бурчинский С. Г. Тенденции геронтологических исследований в мире // Клини. мед. — 1999. — № 3. — С. 3–12.
3. Бродский В. Я., Хавинсон В. Х., Золотарев Ю. А., Нечаева Н. В., Малинин В. В., Новикова Т. Е., Гвазава И. Г., Фатеева В. И. Ритм синтеза белка в культурах гепатоцитов крыс разного возраста. Норма и действие пептида ливагена // Изв. АН. Сер. биологическая. — 2001. — № 5. — С. 517–521.
4. Гончарова Н. Д., Венгерин А. А., Шмалый А. В., Хавинсон В. Х. Пептидная коррекция возрастных нарушений функции эпифиза у обезьян // Успехи геронтологии. — 2003. — Вып. 12. — С. 121–127.
5. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. — СПб.: Наука, 2002. — 202 с.
6. Практическая гериатрия: Руководство для врачей. — Самара, 1995. — 614 с.
7. Рыжак Г. А., Коновалов С. С. Геропротекторы в профилактике возрастной патологии. — СПб.: Изд-во «Прайм-ЕВРОЗНАК», 2004. — 160 с.
8. Сафарова Г. Л. Демографические аспекты старения населения России // Успехи геронтологии. — 1997. — Вып. 1. — С. 20–24.
9. Сафарова Г. Л. Демографические закономерности старения населения: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — СПб, 2002. — 42 с.
10. Сидоренко А. В., Эндрюс Г. Р. ООН возглавляет программу исследований старения в XXI столетии // Успехи геронтол. — 2000. — Вып. 4. — С. 7–13.
11. Синицкая Н. С., Хавинсон В. Х. Роль пептидов в свободно-радикальном окислении и старении организма // Успехи современной биологии. — 2002. — Т. 122, № 6. — С. 557–568.
12. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Экспериментальные пути продления жизни. — Л.: Наука, 1988. — 248 с.
13. Хавинсон В. Х., Бондарев И. Э., Бутюгов А. А. Пептид эпигалон индуцирует теломеразную активность и элонгацию теломера в соматических клетках человека // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2003. — Т. 135, № 6. — С. 692–695.
14. Хавинсон В. Х., Земчихина В. Н., Трофимова С. В., Малинин В. В. Влияние пептидов на пролиферативную активность клеток сетчатки и пигментного эпителия // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2003. — Т. 135, № 6. — С. 700–702.
15. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Геропротекторная эффективность тималина и эпигаламина // Успехи геронтол. — 2002. — Вып. 10. — С. 74–84.
16. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001. — 160 с.