

**В.Х. ХАВИНСОН**

**ПЕПТИДНАЯ  
РЕГУЛЯЦИЯ  
СТАРЕНИЯ**



**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**

**«НАУКА»**

**2009**

**V.KH. KHAVINSON**

**PEPTIDE  
REGULATION OF  
AGEING**

**ST. PETERSBURG**

**«NAUKA»**

**2009**

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ БИОРЕГУЛЯЦИИ И  
ГЕРОНТОЛОГИИ

-----  
RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES  
GERONTOLOGICAL SOCIETY

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES  
NORTH-WESTERN BRANCH  
SAINT PETERSBURG INSTITUTE OF BIOREGULATION AND  
GERONTOLOGY

**В.Х. Хавинсон. Пептидная регуляция старения.** – СПб.: Наука. 2009. с.

В научном издании обобщены результаты многолетних исследований автора и коллектива Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, посвященных изучению механизмов старения и эффективности пептидных биорегуляторов в профилактике возрастной патологии. Приводятся данные по оценке действия пептидов, полученные с использованием наиболее современных методик в научных учреждениях России, США, Великобритании, Германии, Италии, Испании, Франции. Представлена молекулярная модель комплементарного взаимодействия коротких пептидов с промоторными участками генов, которая лежит в основе инициации синтеза белка. Предлагается концепция пептидной регуляции старения. Издание представляет интерес для широкого круга врачей, биологов, химиков.

***Ответственный редактор:***  
академик РАН и РАМН А.И. Григорьев

***Рецензенты:***  
академик РАН С.Г. Инге-Вечтомов,  
академик РАН А.Д. Ноздрачев

**V.Kh. Khavinson. Peptide regulation of ageing.** – Saint Petersburg: Nauka. 2009 p.

The book generalizes the results of long-term author's investigation at the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-Western Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. It focuses on the mechanisms of ageing and geroprotective action of peptide bioregulators and highlights the data obtained by the most up-to-date methods at the research institutions in Russia, USA, Great Britain, Germany, Italy, Spain and France. The author outlined a molecular model of complementary interaction of small peptides with promoter section of genes which underlies initiation of protein synthesis. The book narrates a concept of peptide regulation of ageing, thus addressing a wide readership of physicians, biologists and chemists.

***Научное издание***

Утверждено к печати

Президиумом Геронтологического общества Российской академии наук и  
Ученым Советом Санкт-Петербургского института биорегуляции и  
геронтологии СЗО РАМН

## Содержание

1. Введение .....
2. Открытие пептидной регуляции старения .....
3. Заключение .....
4. Благодарность .....
5. Список литературы .....

## Введение

В течение многих лет феномен старения рассматривался в рамках этических и социальных проблем. Только за последнее столетие общество осознало, что процесс старения нужно исследовать в другом аспекте: как специальный физиологический механизм организма, имеющий определённое эволюционное значение.

Старение – самая сложная проблема медицины и биологии. Процесс старения – это постепенная инволюция тканей и нарушение функций организма. Симптомы старости появляются уже в конце репродуктивного периода и становятся более интенсивными по мере дальнейшего старения.

В конце XIX века И.И. Мечников показал, что повышение клеточного иммунитета способствует увеличению продолжительности жизни. Он разработал фагоцитарную теорию иммунитета и считал, что в самом организме человека заложены возможности, позволяющие успешно бороться с патологической старостью [105]. В 1908 г. он был удостоен Нобелевской премии по физиологии или медицине совместно с П. Эрлихом. И только через столетие П. Догерти и Р. Цинкернагель выполнили детальные исследования специфичности клеточного иммунитета при вирусной инфекции (Нобелевская премия по физиологии или медицине в 1996 г.) [23].

Д. Уотсон и Ф. Крик совместно с М. Уилкинсоном получили Нобелевскую премию по физиологии или медицине в 1962 г. «за открытие молекулярной структуры нуклеиновых кислот и ее значение в передаче информации в живой материи».

В 1961 г. Ф. Жакоб и Ж. Моно предложили модель генетической регуляции белкового синтеза при участии низкомолекулярного лиганда, который вытесняет репрессор и вызывает аллостерический конформационный переход в структуре ДНК в бактериальной клетке [80]. Они получили Нобелевскую премию по физиологии или медицине в 1965 г. вместе с А. Львовым [23].

В результате многолетней работы М. Ниренберг и Г. Корана расшифровали генетический код и смогли определить кодоны (триплеты нуклеотидов) для каждой из двадцати аминокислот (Нобелевская премия по физиологии или медицине в 1968 г. совместно с Р. Холли) [23].

Фундаментальные исследования биохимии нуклеиновых кислот и определение последовательности оснований в РНК и ДНК были выполнены в 60 – 70 годы XX столетия П. Бергом, У. Гильбертом и Ф. Сэнджером (Нобелевская премия по химии в 1980 г.).

Экспериментальные и клинические исследования в геронтологии показали, что иммунная защита организма является первой системной функцией, которая нарушается при старении [68, 78]. Пептидные экстракты тимуса и пептиды, выделенные из этих экстрактов, были первыми препаратами, предложенными для коррекции иммунодефицитного состояния [67, 74, 76].

Происхождение пула коротких регуляторных пептидов в организме стало очевидным после открытия А. Чихановером, А. Гершко и И. Роузом убиквитин-опосредованной деградации белков в протеосомах (Нобелевская премия по химии в 2004 г.). В их работах было показано, что короткие пептиды играют важную роль в передаче биологической информации, как например, аутокринные гормоны и нейропептиды. Один высокомолекулярный белок может быть гидролизован различными путями, что приводит к возникновению нескольких коротких пептидов. Этот механизм может производить пептиды, несущие совершенно различные биологические функции по сравнению с исходной макромолекулой [79]. В работах американского математика С. Карлина было показано, что в макромолекулах белков имеется несколько типов повторяющихся блоков аминокислотных остатков с заряженными боковыми группами. Наибольшее количество таких блоков содержится в ядерных белках: факторах транскрипции, белках центромеров и группе белков высокой подвижности [81]. Протеосомный гидролиз этих белков в ядре может обеспечить

присутствие достаточного набора пептидов с заряженными боковыми группами.

До начала работ коллектива нашего института регулирующая роль коротких пептидов в теориях генного контроля синтеза белков высших организмов не рассматривалась.

При старении, кроме снижения иммунитета, происходят и другие изменения на клеточном уровне. В частности, внутренняя структура клеточного ядра также изменяется в процессе старения. ДНК-белковый комплекс клеточного ядра (хроматин) самоорганизуется в хромосомы только при клеточном делении. В стационарном состоянии хроматин существует в двух разновидностях: эухроматин и гетерохроматин [103]. Гетерохроматин обычно локализован на периферии ядра и содержит в целом неактивную часть генома: гены, блокированные репрессорами. Соотношение эухроматин/гетерохроматин меняется при старении за счёт снижения содержания активного эухроматина, что определяет снижение синтеза белка в клетке [104].

Таким образом, старение организма имеет много уровней дисфункции и может быть классифицировано как системный синдром. Перспективные результаты коррекции иммунодефицитов с помощью эндогенных регуляторных пептидов указывали на необходимость дальнейшего расширения исследований [74, 76].



## Открытие пептидной регуляции старения

Известно, что видовой предел продолжительности жизни животных и человека примерно на 30-40% превышает среднюю длительность жизни. Это связано с воздействием на организм различных неблагоприятных факторов, которые приводят к изменению экспрессии и структуры генов, что сопровождается нарушением синтеза белка и снижением функций организма (рис. 1) [1, 22, 35, 39].

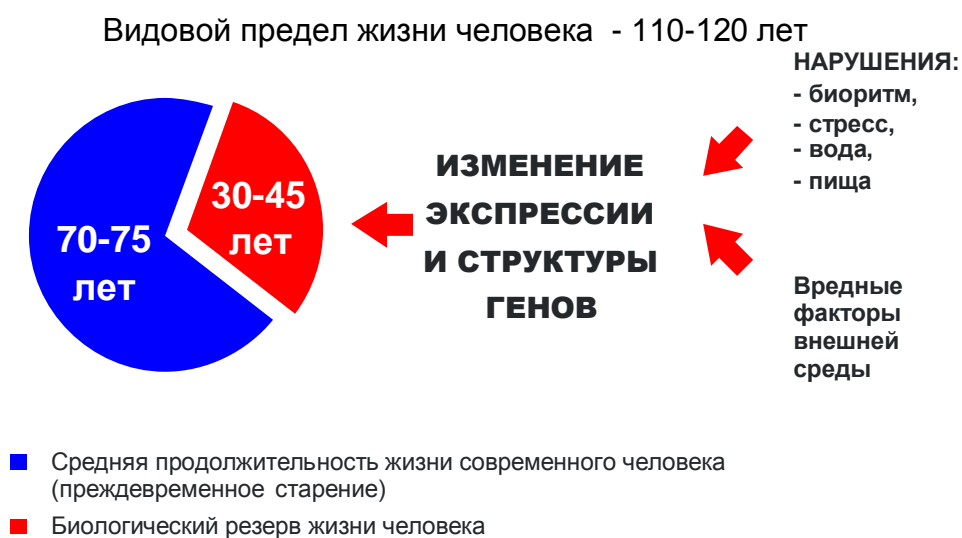


Рис. 1. Видовая продолжительность жизни человека и его биологический резерв.

Современная медико-демографическая ситуация в России характеризуется высокой преждевременной смертностью, уменьшением рождаемости, снижением средней продолжительности жизни, что в сочетании с ростом числа лиц пожилого и старческого возраста ведет к депопуляции населения и дефициту трудового потенциала [1, 12, 90].

В последнее десятилетие достижения в теоретической и прикладной геронтологии позволили осуществлять целенаправленную регуляцию возрастных изменений. Исходя из этого, одной из приоритетных задач современной геронтологии является профилактика ускоренного старения и возрастной патологии, направленная на увеличение средней

продолжительности жизни, сохранение активного долголетия и достижение видового предела жизни человека [35, 73, 77, 90].

Применение достижений фундаментальной науки в медицине привело к пониманию того, что прогресс клинической медицины во многом зависит от медицины молекулярной, т.е. исследований, проводимых на уровне генов и биологически активных молекул. Молекулярная медицина также широко использует достижения генетики, молекулярной и клеточной биологии для конструирования новых лекарственных средств и технологий [1, 24, 73].

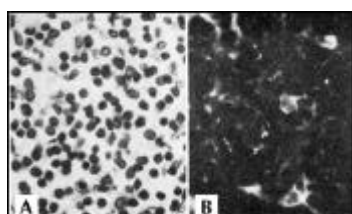
Одним из актуальных направлений молекулярной медицины является изучение генетических механизмов старения. В настоящее время установлено, что существуют гены, которые регулируют механизмы индивидуального развития и возникновения многих заболеваний [7, 8, 99].

При возрастном снижении процессов пролиферации и дифференцировки клеток существует возможность осуществлять коррекцию этих нарушений путем воздействия на экспрессию генов [20, 72, 73, 89]. Изучение генетических механизмов старения и развития возрастной патологии составляет основу регуляторной терапии – использования модуляторов транскрипции, сдерживающих и восстанавливающих наступающие с возрастом генетические изменения. Для этого необходимо знание генома, возникающих нарушений и использование веществ селективного воздействия на экспрессию генов [29, 36, 89]. Создание эффективных биорегуляторов, способствующих достижению видового предела продолжительности жизни и сохранению основных физиологических функций, является одной из наиболее актуальных проблем современной биогеронтологии. В исследованиях, посвященных данной проблеме, значительное внимание уделяется роли пептидов в предотвращении ускоренного старения [35, 82, 89].

Пептидная регуляция гомеостаза занимает важное место в сложной цепи физиологических процессов, приводящих к старению клеток, тканей, органов

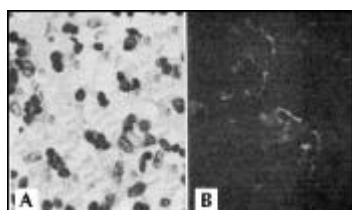
и организма в целом. Морфо-функциональным эквивалентом старения является инволюция органов и тканей и прежде всего тех, которые относятся к основным регуляторным системам – нервной, эндокринной и иммунной [16, 25, 37]. Имеются данные, свидетельствующие о возрастной гипоплазии, а в ряде случаев и об атрофии шишковидной железы (эпифиза), тимуса, нейронов коры головного мозга и подкорковых структур, сетчатки, сосудистой стенки, половых органов [10, 27, 37, 66].

В начале 1970-х гг. мы изучали механизм иммунодепрессии в эксперименте и клинике. Было установлено, что по мере старения происходит инволюция центрального органа иммунной системы - тимуса (рис. 2, 3) и нейроэндокринной системы – эпифиза [11, 21, 35]. Также было выявлено достоверное снижение синтеза белка в клетках различных тканей организма (рис. 4) [22, 35].



**Субкапсулярная зона коры (ребенок 2 года)**

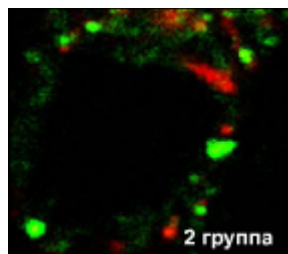
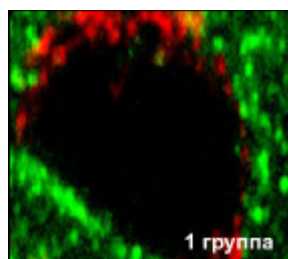
А - окраска гематоксилином и эозином;  
В - свечение полипептидов тимуса в телах и отростках, образующих ячейки Кларка, а также в виде гранул на мембранах тимоцитов внутри ячеек.



**Субкапсулярная зона коры (мужчина 46 лет)**

А - окраска гематоксилином и эозином;  
В - свечение полипептидов тимуса в телах и отростках эпителиальных клеток, образующих группы по 2-5 клеток.

*Рис. 2. Возрастная инволюция тимуса (непрямой иммунофлюоресцентный метод с антителами к полипептидам тимуса, х600).*

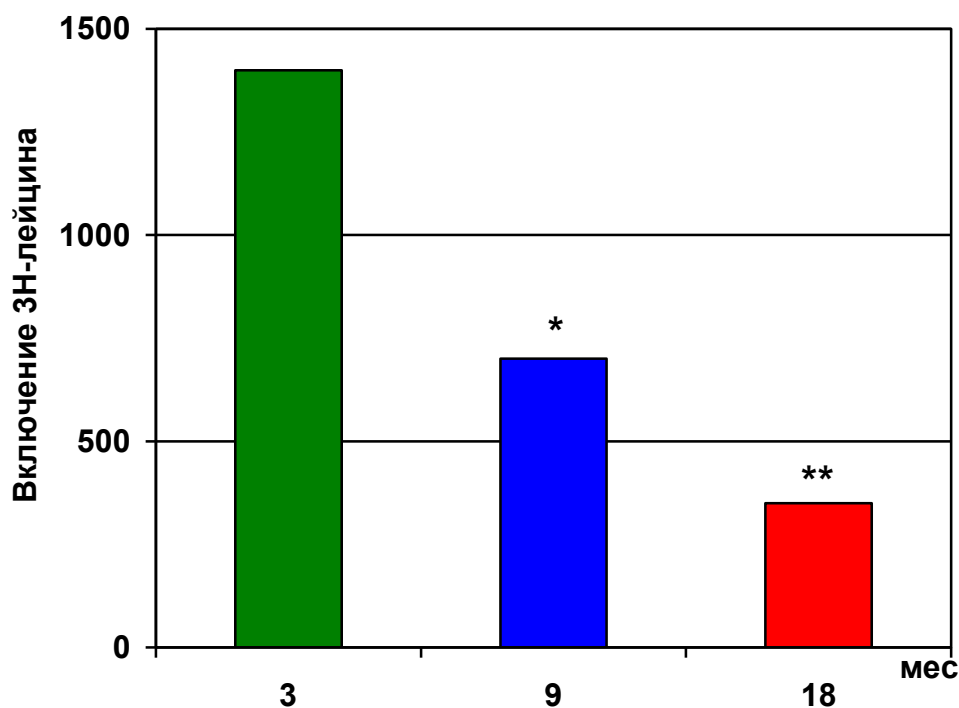


Группы (возраст)	Оптическая плотность (у.е.)	Площадь экспрессии (%)
1 (6 мес - 4 года)	2.05±0.06	3.36±1.54
2 (65 - 79 лет)	0.54±0.02*	1.24±0.06*
3 (80 - 95 лет)	0.39±0.01*	0.99±0.03*

\*-  $p < 0.05$  по сравнению с показателем в 1 группе

Иммунофлюоресцентная лазерная конфокальная микроскопия, х400 (красное свечение - Rodamin G, зеленое свечение - FITC).

Рис. 3. Синтез транскрипционных протеинов (PAX 1) в тимусных эпителиальных клетках человека (исследование выполнено совместно с Биомедицинским научно-исследовательским центром принца Филиппа, Валенсия, Испания).



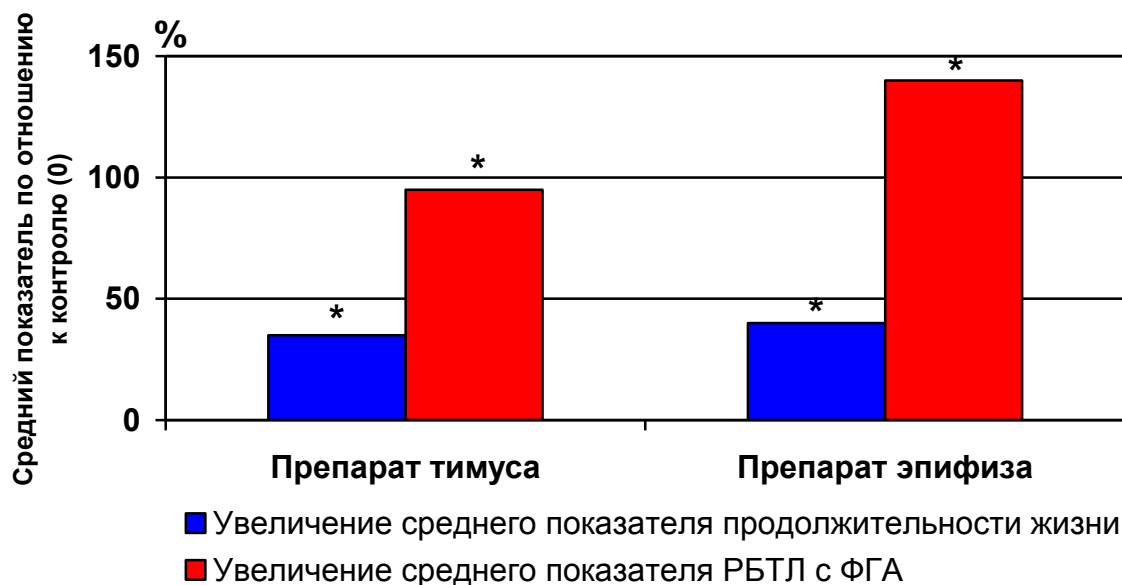
\*-  $p < 0.05$  по сравнению с показателем у крыс 3 мес;

\*\* -  $p < 0.05$  по сравнению с показателем у крыс 9 мес.

Рис. 4. Синтез белка в гепатоцитах крыс разного возраста.

Для восстановления функций тимуса, эпифиза, костного мозга и других органов нами был разработан специальный метод выделения и фракционирования низкомолекулярных пептидов из экстрактов этих органов [18, 43, 69, 106, 109].

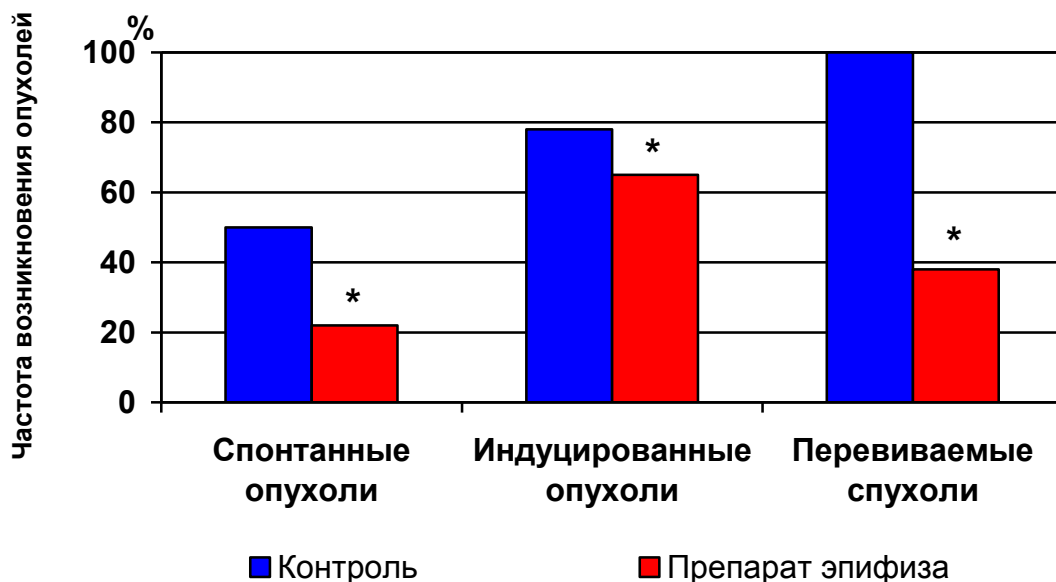
*На уровне целого организма* у различных животных было продемонстрировано значительное разнообразие биологической активности коротких пептидов и особенно пептидного препарата тимуса (лекарственный препарат «тималин») и препарата эпифиза (лекарственный препарат «эпиталамин») [5, 6, 17, 21, 22, 35, 65, 82, 92]. Эти пептидные препараты в многочисленных экспериментах способствовали достоверному увеличению средней продолжительности жизни животных до 25-30% по сравнению с контролем [2, 3, 4, 35, 52, 56, 63, 64]. В большинстве экспериментов отмечено также некоторое увеличение максимальной продолжительности жизни. Наиболее значимый эффект увеличения максимальной продолжительности жизни был отмечен у мышей СВА при введении им пептида Ala-Glu-Asp-Gly и составил 42,3% [55]. Особенно следует отметить отчетливую корреляцию увеличения средней продолжительности жизни и основного показателя клеточного иммунитета – реакции бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином (РБТЛ с ФГА), характеризующего функцию Т-лимфоцитов, при введении препаратов тимуса и эпифиза животным (рис. 5) [22, 56].



\* -  $p < 0.01$  по сравнению с контролем (0)

*Рис. 5. Влияние пептидных препаратов на среднюю продолжительность жизни и РБТЛ с ФГА у мышей.*

Значительное увеличение средней продолжительности жизни животных безусловно было связано с тем, что низкомолекулярные пептиды, выделенные из эпифиза и тимуса, обладали достоверной противоопухолевой активностью, что выразалось в резком снижении в 1,4-7 раз частоты возникновения как спонтанных, так и индуцированных облучением или канцерогенами злокачественных опухолей у животных (рис.6) [35, 49, 56, 57, 60, 62, 63, 70]. Следует подчеркнуть, что этот беспрецедентный уровень уменьшения количества опухолей был отмечен в подавляющем большинстве экспериментов (более 30). Результаты этих исследований, учитывая общий механизм канцерогенеза у всех млекопитающих, имеют огромное практическое значение для профилактики опухолей у людей [35, 57, 91].



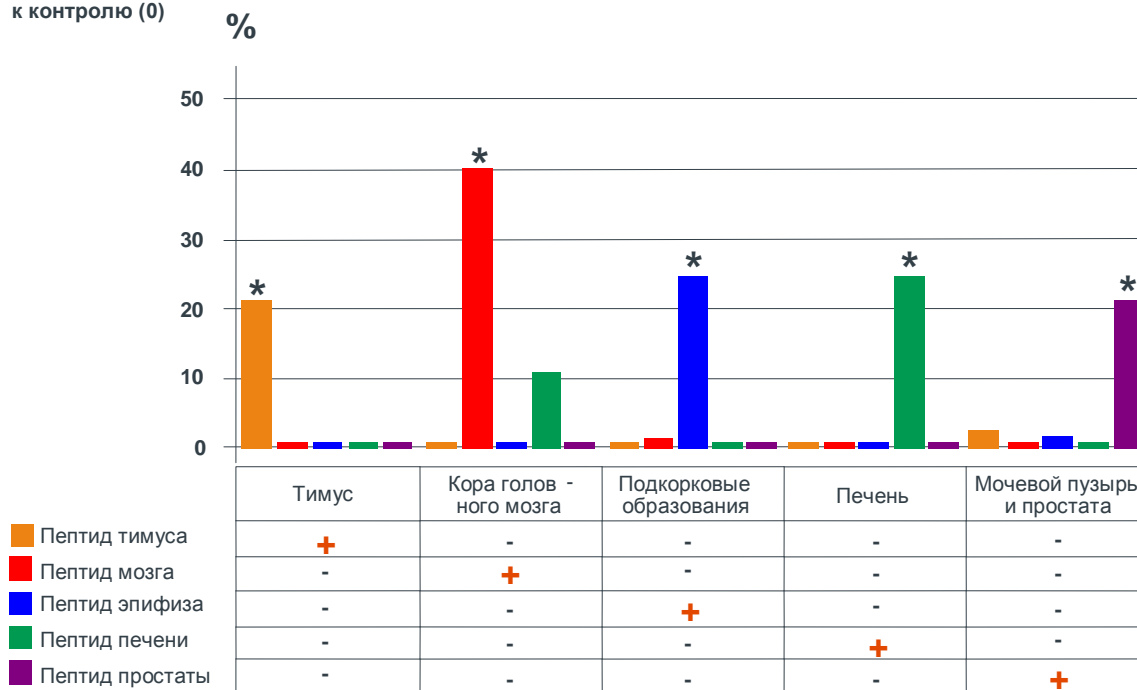
\* -  $p < 0.05$  по сравнению с контролем

*Рис. 6. Влияние пептидного препарата эпифиза на частоту возникновения опухолей у животных.*

В специальных экспериментах было установлено, что короткие пептиды, выделенные из различных органов и тканей, а также их синтезированные аналоги (ди-, три-, тетрапептиды) обладают выраженной тканеспецифической активностью как в культуре клеток, так и в экспериментальных моделях у молодых и старых животных (рис. 7) [22, 36, 82].

Воздействие пептидов приводило к тканеспецифической стимуляции синтеза белка в клетках тех органов, из которых эти пептиды были выделены. Эффект усиления синтеза белка при введении пептидов выявлен у молодых и старых животных (рис. 8).

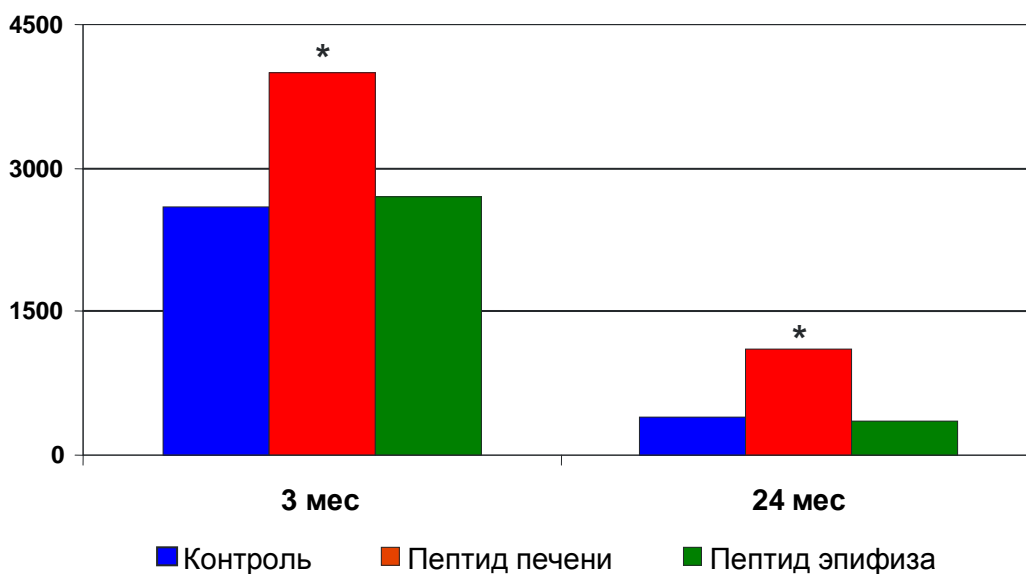
Рост эксплантатов  
по отношению  
к контролю (0)  
%



\* -  $p < 0.05$  по сравнению с контролем (0)

Рис. 7. Пептидная тканеспецифическая регуляция роста эксплантатов тканей в органотипических культурах клеток.

Включение 3H-лейцина



\* -  $p < 0.05$  по сравнению с контролем

Рис. 8. Влияние пептидов на синтез белка в гепатоцитах крыс разного возраста.



Особенно значимым явился факт восстановления репродуктивной системы у старых самок крыс после введения пептидного препарата эпифиза [6, 69]. Так, фаза эструса у животных, аналогичная менопаузе у женщин, от исходного состояния 95% уменьшилась после введения препарата до 52%, а остальные фазы цикла, характерные для нормы, возросли от исходных 5% до 48%. Необходимо подчеркнуть, что в другом эксперименте ни у одной старой крысы беременность после спаривания с молодыми самцами не наступала. После введения препарата эпифиза при повторном спаривании у 4 крыс из 16 наступила беременность, и у них родились по 5-9 здоровых крысят.

Таким образом, были установлены главные преимущества низкомолекулярных пептидов по сравнению с высокомолекулярными белковыми регуляторами: они обладают высокой биологической активностью, проявляют тканеспецифичность, у них отсутствуют видоспецифичность и иммуногенность. Эти характеристики сближают регуляторные пептиды с пептидными гормонами [17, 21, 79, 102].

В течение многих лет проводилось подробное изучение молекулярных масс, химических свойств, аминокислотного состава и последовательности аминокислот низкомолекулярных пептидов из тимуса, эпифиза и других органов [21, 22, 106, 107, 108, 109]. Полученная информация была использована для осуществления химического синтеза некоторых коротких пептидов. Сравнение показало, что биологическая активность природных и синтетических препаратов в основном идентична. Так, например, дипептид тимуса Glu-Trp стимулировал иммунитет, снижал темп старения и подавлял возникновение спонтанных опухолей у животных [17, 58, 59, 108]. Биологическая активность природных и синтетических пептидов была сходной при стандартном тестировании в культуре тканей и у животных [21, 35, 36, 53, 71, 86, 101, 108]. Эти результаты указывали на перспективность применения пептидов в качестве геропротекторных препаратов [2, 3, 4, 83]. Учитывая актуальность поиска новых лекарственных средств –

геропротекторов, были проведены доклинические исследования пептидных препаратов на различных уровнях.

*На уровне клеточных структур* было обнаружено, что короткие пептиды активируют гетерохроматин в клеточных ядрах людей старческого возраста и способствуют «высвобождению» генов, репрессированных в результате гетерохроматинизации эухроматиновых районов хромосом, которая происходит при старении (табл. 1) [88, 104].

Таблица 1

Влияние пептидов на хроматин в лимфоцитах лиц старческого возраста

Пептиды	Ассоциирующие акроцентрические хромосомы (на клетку)	Дегетерохроматинизация факультативного гетерохроматина (на клетку)	Общий гетерохроматин	Структурный гетерохроматин 1 хромосомы
Контроль (20-40 лет)	1.33±0.06	7.7±0.4	стабильное состояние	стабильное состояние
Контроль (75-88 лет)	1.17±0.05*	5.9±0.2*	гетерохроматинизация	гетерохроматинизация
Пептид Lys-Glu	2.39±0.11**	9.9±0.6**	дегетерохроматинизация	гетерохроматинизация
Пептид Ala-Glu-Asp-Gly	2.32±0.12**	8.4±0.5**	дегетерохроматинизация	дегетерохроматинизация

\* -  $p < 0.05$  по сравнению с контролем (20-40 лет)

\*\* -  $p < 0.001$  по сравнению с контролем (75-88 лет)

Структурная конденсация хроматина находится в тесной корреляции с функциональной гетерогенностью. Установлено, что при старении усиливается гетерохроматинизация, которая коррелирует с инактивацией ранее активных генов [104]. Плотно конденсированные гетерохроматиновые районы хромосом генетически инактивированы, поздно реплицируются. Деконденсированные (эухроматиновые) районы хромосом активно функционируют. Известно, что необходимым условием для транскрипционной активности генов является активный хроматин [103]. Как

уже упоминалось выше, в клеточном ядре существует две разновидности хроматина: светлый эухроматин и плотный гетерохроматин, расположенный рядом с ядерной мембраной. Транскрипция генов происходит в светлой фазе – в эухроматине. При старении объём гетерохроматина в ядре увеличивается в среднем от 63% до 80%. Регуляторные пептиды увеличивают содержание эухроматина в ядре. Это означает, что большее число генов оказывается доступным для факторов транскрипции, а транскрипция происходит более интенсивно, и синтез белка увеличивается. Иными словами, чем выше содержание эухроматина в ядре, тем интенсивнее синтез белка в клетке [88, 103, 104]. Результаты этого эксперимента позволили сделать крайне важный вывод о том, что гетерохроматинизация хроматина является обратимым процессом, а это подтверждает возможность восстановления синтеза белка и следовательно функций организма [36, 89, 104].

Важнейшим экспериментальным фактом явилось обнаружение способности пептидов индуцировать дифференцировку полипотентных клеток (рис. 9) [36, 38]. Так, добавление пептидов сетчатки к полипотентным клеткам эктодермы ранней гастрюлы лягушки *Xenopus laevis* привело к возникновению клеток сетчатки и пигментного эпителия. Этот выдающийся результат в значительной степени объясняет положительный клинический эффект после применения препарата сетчатки у людей при дегенеративных заболеваниях сетчатки [27, 35, 82] и у животных с генетически детерминированным пигментным ретинитом [35, 94].

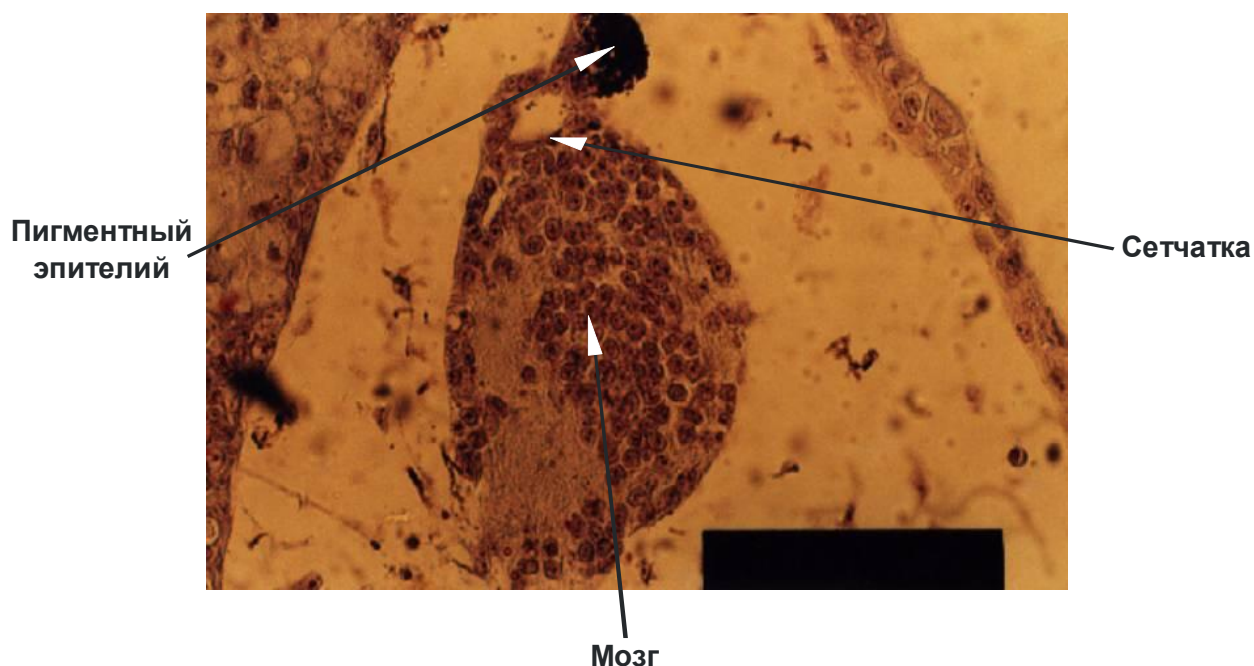


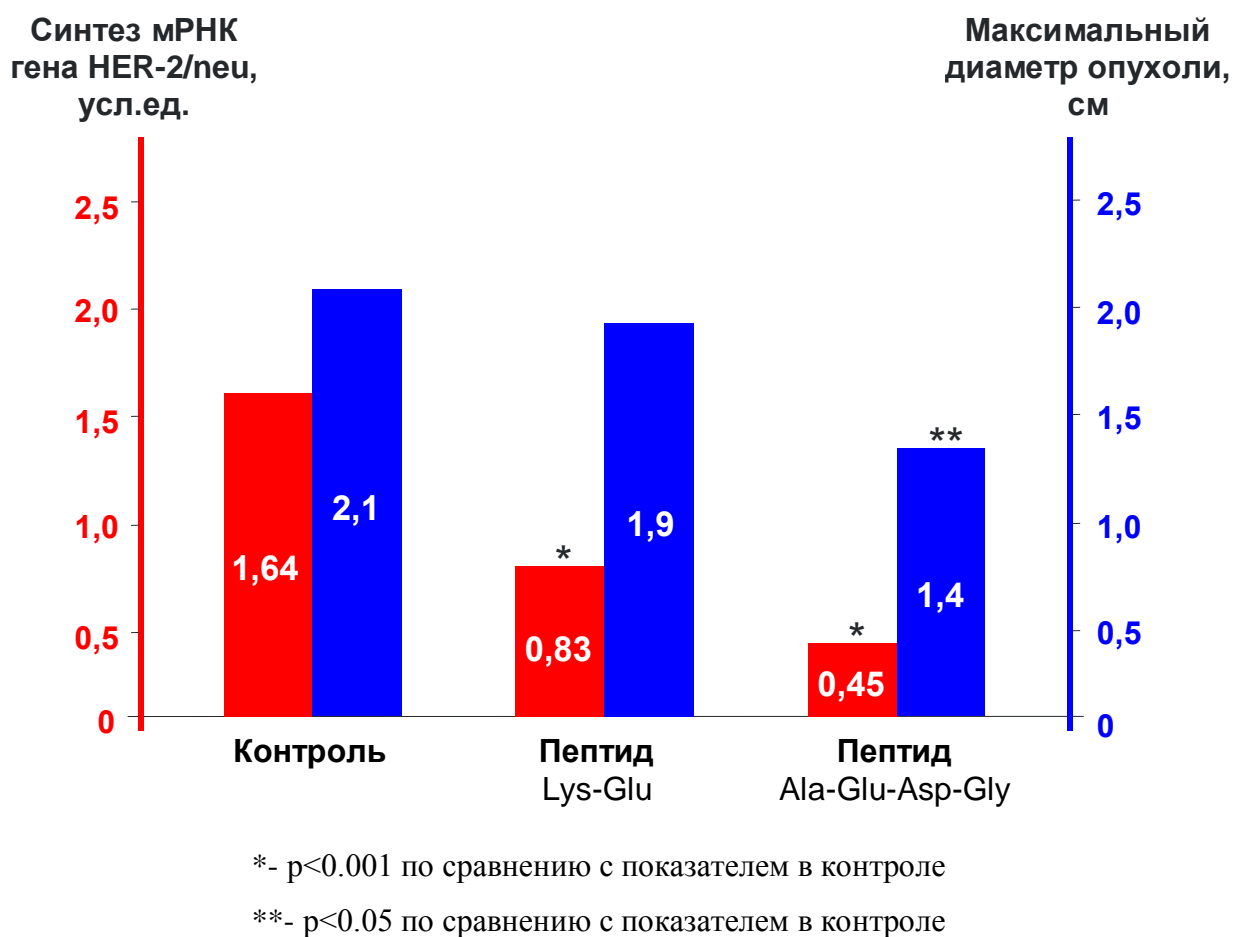
Рис. 9. Индукционное влияние пептидов сетчатки на полипотентные клетки эктодермы ранней гаструлы *Xenopus laevis*.

Добавление других коротких пептидов к полипотентным клеткам эктодермы в этой же экспериментальной модели приводило к возникновению различных тканей. Эти эксперименты показали, что пептиды способны индуцировать дифференцировку клеток в зависимости от структуры добавляемого вещества. Анализ результатов этих исследований дает основание сделать принципиальный вывод о возможности целенаправленной индукции дифференцировки полипотентных клеток и использования биологического клеточного резерва различных органов и тканей организма, что составляет основу увеличения продолжительности жизни до видового предела.

Известно, что число хромосомных aberrаций используется как маркер повреждений ДНК в стареющем организме. Соматические мутации могут возникать из-за накопления устойчивых aberrаций и лежат в основе возрастной патологии, включая злокачественные опухоли [111]. Достоверная антимуtagenная и репаративная активность пептидов тимуса и эпифиза была подтверждена снижением числа хромосомных aberrаций в клетках костного

мозга и эпителия роговицы животных с ускоренным старением [36, 61, 89, 100].

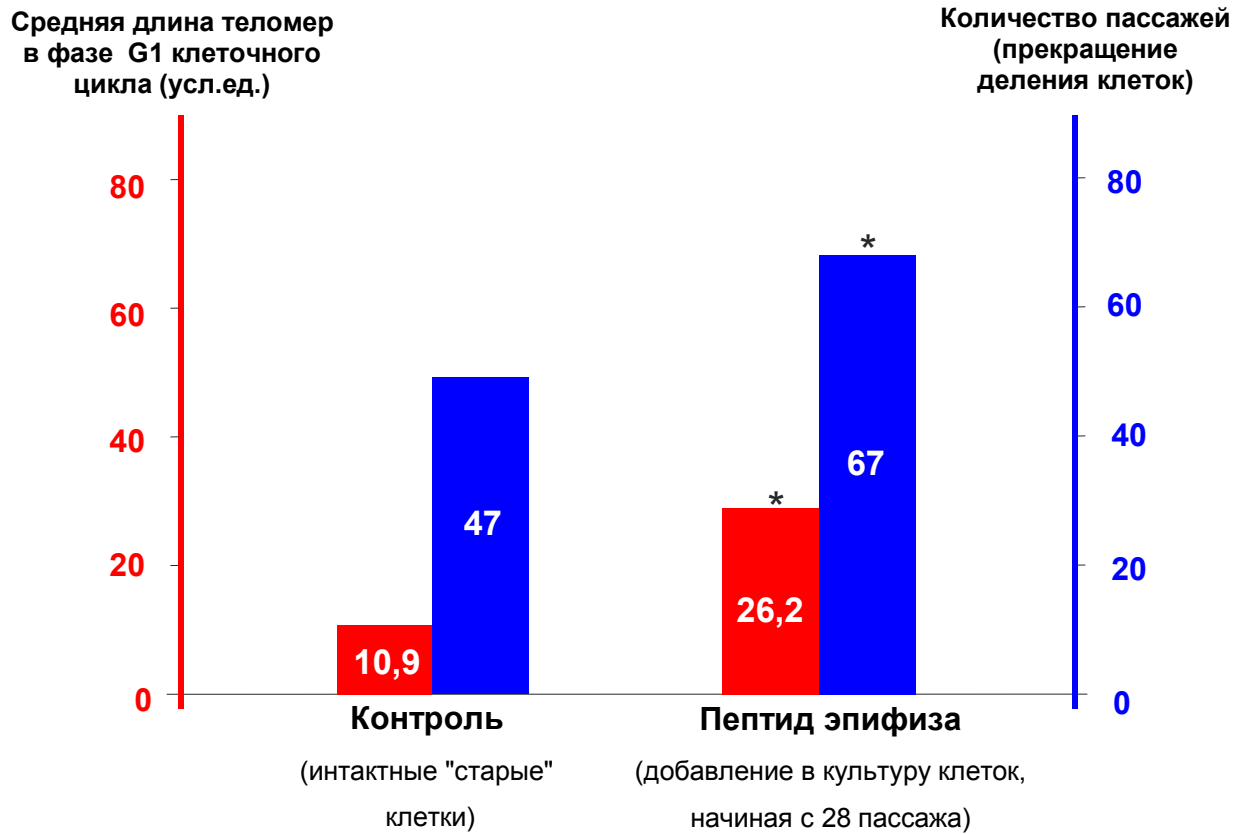
*На уровне регуляции активности генов* установлено, что пептиды Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly при введении в организм трансгенных мышей подавляют экспрессию гена HER-2/neu (рак молочной железы человека в 2 – 3,6 раза по сравнению с контролем). Это подавление экспрессии гена сопровождается достоверным уменьшением диаметра опухоли (рис. 10) [35, 36, 62, 89].



*Рис. 10. Влияние пептидов на развитие аденокарцином молочной железы и экспрессию онкогена HER-2/neu у трансгенных мышей (исследование выполнено совместно с Национальным центром старения, Анкона, Италия).*

Обнаружено, что добавление пептида Ala-Glu-Asp-Gly в культуру легочных фибробластов человека и инкубирование их при 30° С в течение 30 мин индуцирует экспрессию гена теломеразы, активность теломеразы и способствует удлинению теломер в 2,4 раза. Активация экспрессии гена сопровождается увеличением числа делений клеток на 42,5%, что демонстрирует преодоление предела клеточного деления Хейфлика (рис. 11) [36, 89]. Этот важнейший результат полностью коррелирует с ранее указанным максимальным увеличением продолжительности жизни у животных (42,3%) после введения этого пептида [22, 55].

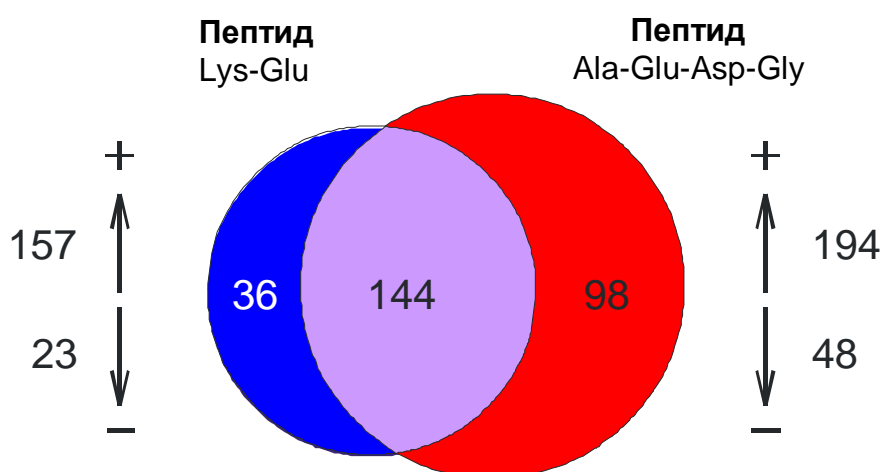
С использованием ДНК-микрочиповой технологии выполнено исследование влияния пептидов Lys-Glu, Glu-Trp, Ala-Glu-Asp-Gly, Ala-Glu-Asp-Pro на экспрессию 15247 генов сердца и головного мозга мышей [51, 89]. В экспериментах использовали клоны, входящие в библиотеку кДНК Национального института старения США. В этих экспериментах были получены уникальные данные по изменению экспрессии различных генов под влиянием пептидов (рис. 12). Важным выводом явилось то, что каждый пептид специфически регулирует конкретные гены. Результаты эксперимента указывают на существующий механизм пептидной регуляции генетической активности. В эксперименте было также установлено что дипептид Lys-Glu, обладающий иммуномодулирующей активностью, регулирует экспрессию гена интерлейкина-2 в лимфоцитах крови [36, 89].



Увеличение числа делений клеток в опыте по сравнению с контролем на 42.5%

\* -  $p < 0.05$  по сравнению с контролем

*Рис. 11. Преодоление лимита деления соматических клеток человека при добавлении пептида Ala-Glu-Asp-Gly в культуру легочных фибробластов.*



Исследовано 15247 генов  
 (ДНК-микрочиповая технология)  
 (максимальное повышение в 6,61 раза, максимальное снижение в 2,71 раза)

*Рис. 12. Влияние пептидов на экспрессию генов в сердце мыши (исследование выполнено совместно с Национальным институтом старения, Балтимор, США).*

**На молекулярном уровне** существовал очевидный разрыв между многочисленными доказательствами специфических эффектов, вызванных регуляторными пептидами в активации транскрипции генов [36, 87, 89, 110], и ограниченными схемами процесса, который лежит в основе селективного связывания факторов транскрипции со специфическими сайтами ДНК. При этом неспецифическое связывание белков с двойной спиралью ДНК было доказано физико-химическими методами [45, 47]. Для активации транскрипции гена в клетках высших организмов, как правило, требуются десятки макромолекулярных активаторов и факторов транскрипции.

Нами была предложена молекулярная модель взаимодействия регуляторных пептидов и двойной спирали ДНК на промоторном участке гена (рис. 13, 14, 15, 16) [36, 45, 46, 89, 95].



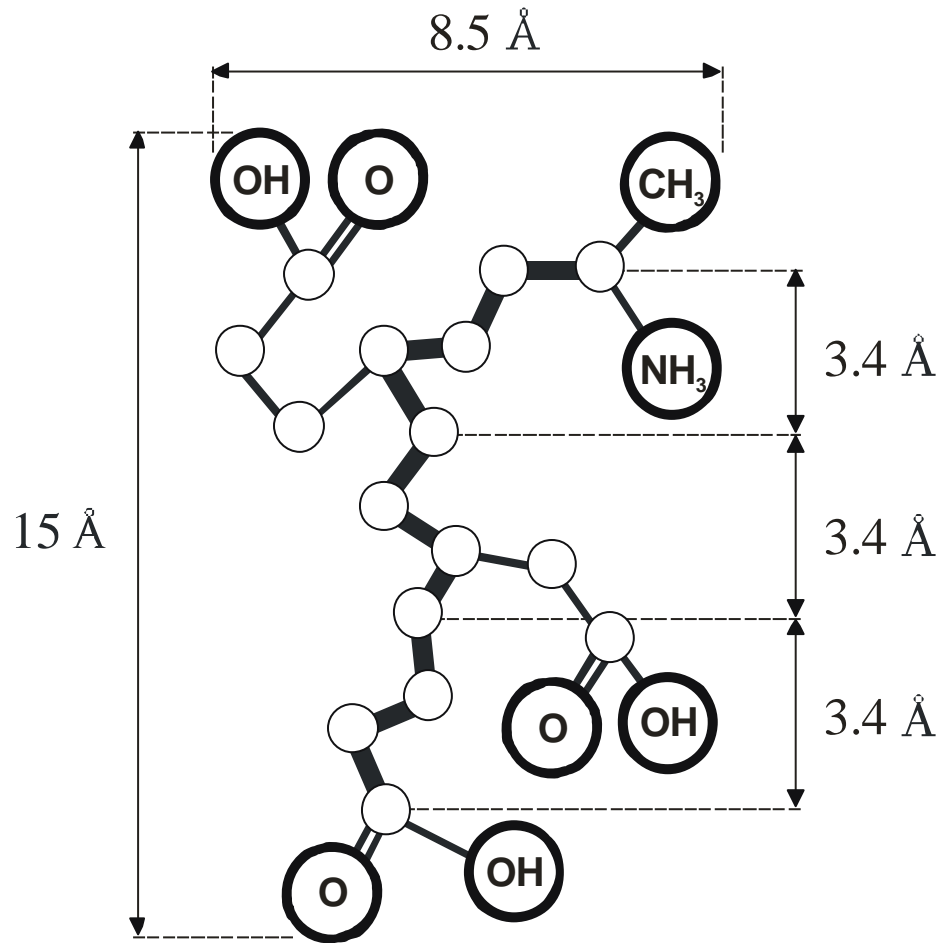


Рис. 13. Развернутая конформация пептида Ala-Glu-Asp-Gly (проекция на плоскость). Представлены концевые и боковые функциональные группы, способные к комплементарным взаимодействиям с ДНК.

—NH<sub>3</sub>, —OH - протон-донорные группы;

=O - протон-акцепторные группы;

—CH<sub>3</sub> - гидрофобная (метильная) группа.

Утолщенная линия обозначает основную пептидную цепь.

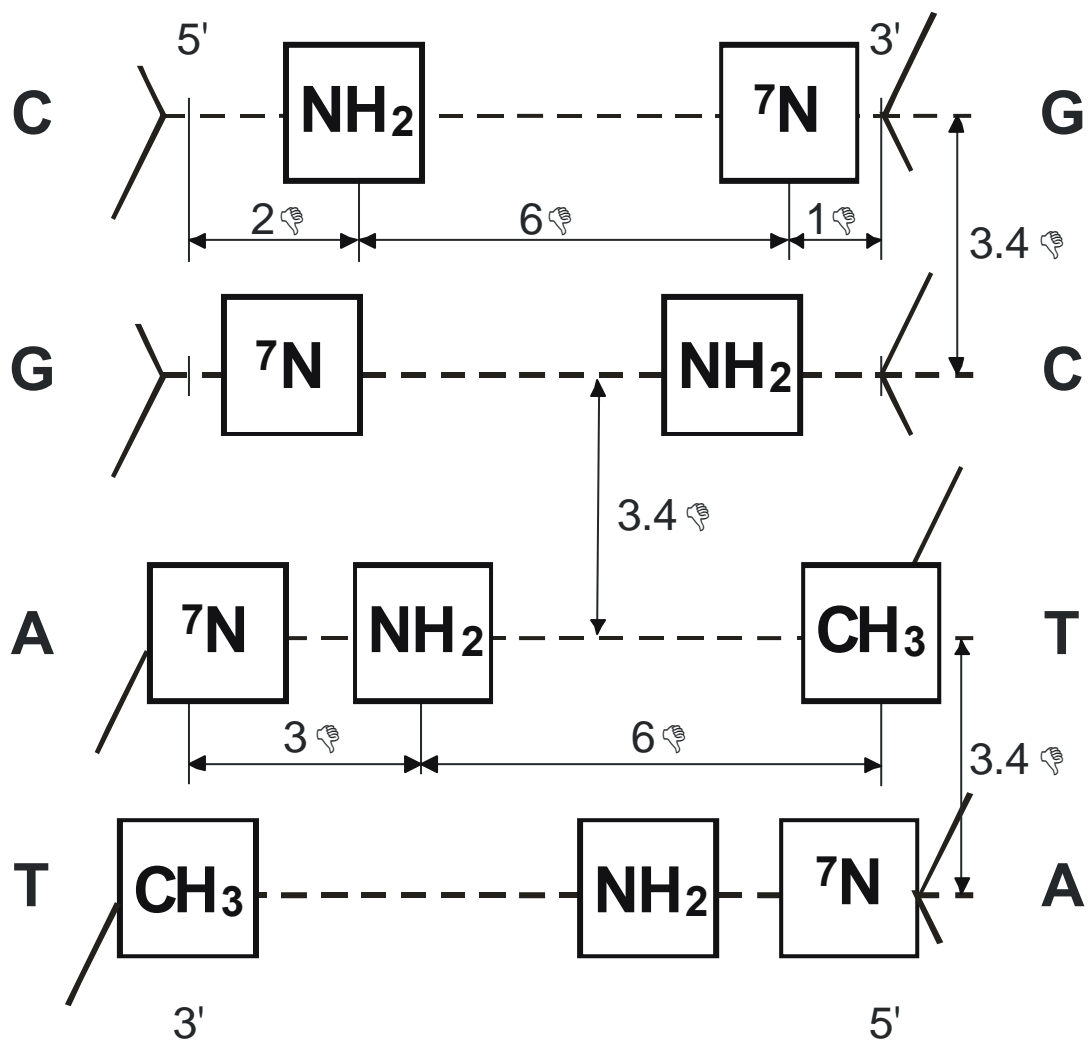
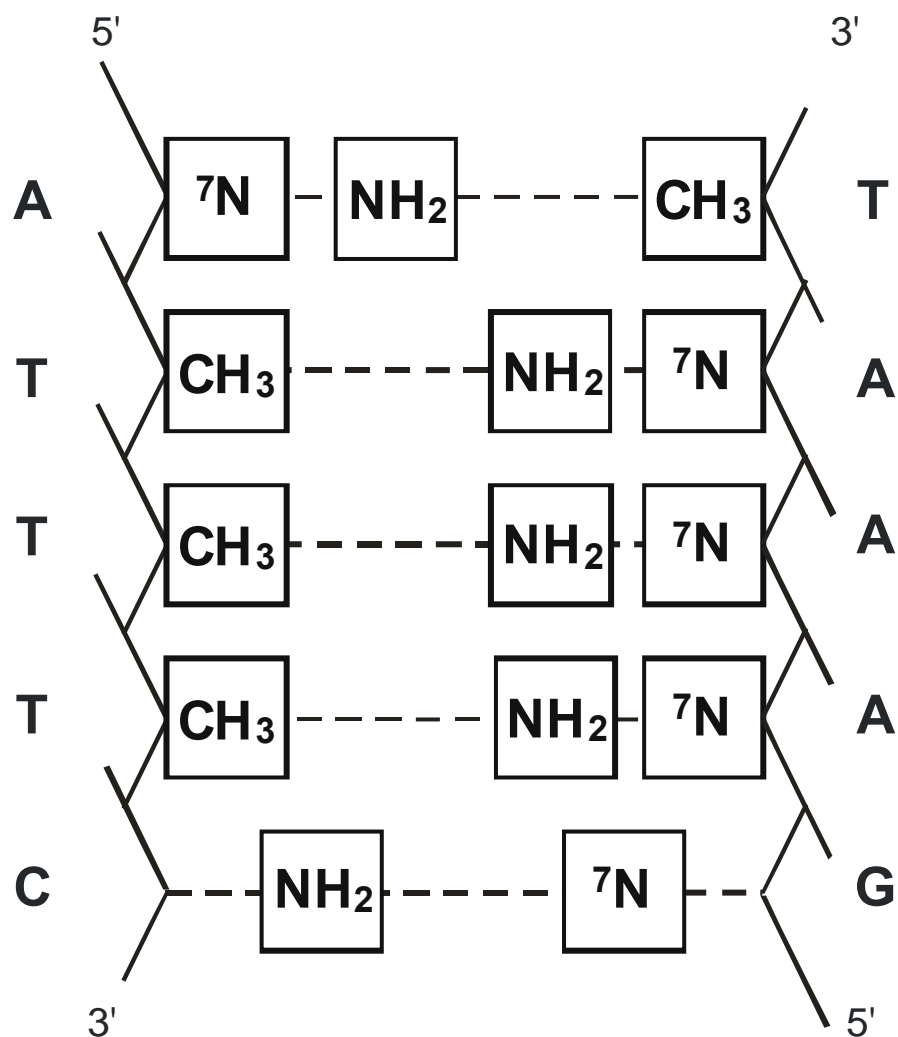


Рис. 14. Метрическое расположение функциональных групп на поверхности большой канавки при встраивании каждой нуклеотидной пары в двойную спираль ДНК.

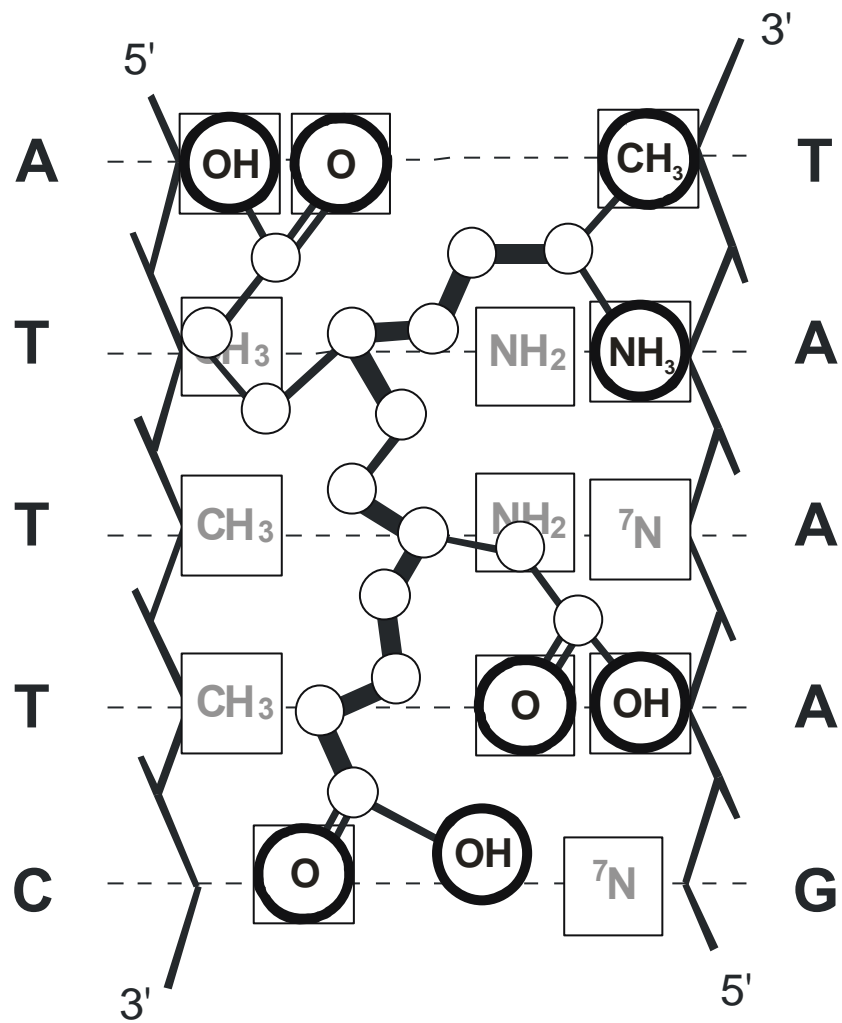
Штриховая линия представляет перпендикулярную плоскость, в которой расположены ароматические структуры нуклеиновых оснований.

- NH<sub>2</sub> - протон-донорные группы;
- =<sup>7</sup>N - протон-акцепторные группы;
- CH<sub>3</sub> - гидрофобная (метильная) группа.



*Рис. 15. Последовательность нуклеотидных пар в двойной спирали ДНК, функциональные группы которой комплементарны функциональным группам пептида Ala-Glu-Asp-Gly.*

*Эта последовательность нуклеотидных пар многократно повторяется на промоторном участке гена теломеразы.*

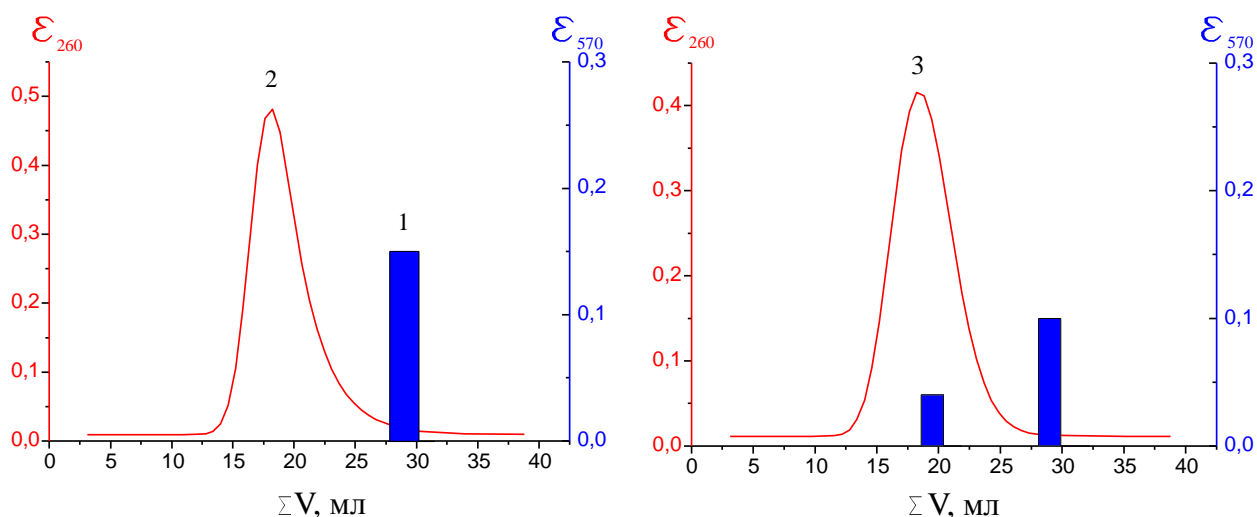


*Рис. 16. Модель комплементарного взаимодействия пептида Ala-Glu-Asp-Gly с двойной спиралью ДНК (комплекс ДНК-пептид на промоторном участке гена теломеразы).*

Геометрическая и химическая комплементарность аминокислотной последовательности пептида и последовательности нуклеотидных пар ДНК были положены в основу молекулярной модели. Регуляторный пептид распознаёт специфический сайт в двойной спирали ДНК, если его собственная аминокислотная последовательность комплементарна на достаточном протяжении последовательности нуклеотидов ДНК; другими словами – их взаимодействие специфично из-за совпадения последовательностей.

Каждая последовательность нуклеотидных пар в двойной спирали ДНК образует уникальный узор функциональных групп на поверхности большой канавки двойной спирали ДНК. Пептид в развёрнутой  $\beta$ -конформации может комплементарно расположиться в большой канавке ДНК вдоль оси двойной спирали. Литературные данные о молекулярной геометрии двойной спирали ДНК и пептидной  $\beta$ -нити были использованы для того, чтобы найти последовательность нуклеотидных пар для специфического связывания ДНК и пептида Ala-Glu-Asp-Gly. Скрининг показал, что этот тетрапептид может быть размещён в большой канавке ДНК с последовательностью нуклеотидов на ведущей цепи ATTTG (или ATTTC) в соответствии с комплементарностью расположения их функциональных групп [45, 47].

Для экспериментальной проверки молекулярной модели были использованы синтетические препараты: ДНК [поли(dA-dT):поли(dA-dT)] (двойная спираль) и пептид Ala-Glu-Asp-Gly. С помощью гельхроматографии было доказано, что пептид Ala-Glu-Asp-Gly образует устойчивый межмолекулярный комплекс с двойной спиралью ДНК (рис. 17) [45, 89, 95].



- 1 - индивидуальный пептид Ala-Glu-Asp-Gly
- 2 - свободная двойная спираль ДНК [поли(dA-dT):поли(dA-dT)]
- 3 - смесь пептида и ДНК

*Рис. 17. Гельхроматография пептида и ДНК на сефадексе G-25 в физиологическом растворе при комнатной температуре.*

Комплементарное связывание пептида с последовательностью нуклеотидов на ведущей цепи ГАТАТА двойной спирали может быть осуществлено посредством шести водородных и одной гидрофобной связей между функциональными группами обоих участников.

В нормальных физиологических условиях ДНК существует в форме двойной спирали, две полимерных цепи которой удерживаются вместе водородными связями между парами оснований на каждой цепи. Большинство биологических процессов, включающих ДНК (транскрипция, репликация), требует, чтобы двойная спираль разделилась на отдельные цепи. В частности, известно, что локальное разделение цепей двойной спирали предшествует транскрипции генов РНК полимеразой. Для того, чтобы началась транскрипция (синтез матричной РНК), двойная спираль ДНК должна быть освобождена от гистонов, а в том месте, где начинается синтез матричной РНК, цепи двойной спирали должны быть разделены (рис. 18).

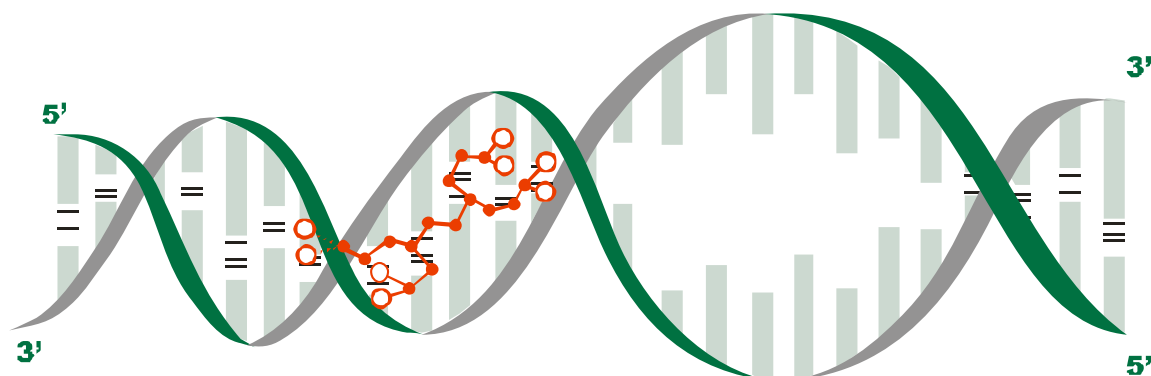


Рис. 18. Схема локального разделения цепей [поли(dA-dT):поли(dA-dT)] в результате связывания пептида Ala-Glu-Asp-Gly в большой канавке двойной спирали ДНК.

С использованием спектрофотометрии в ультрафиолетовой области растворов синтетической двойной спирали ДНК и пептида Ala-Glu-Asp-Gly обнаружен концентрационно зависимый гиперхромный эффект (увеличение оптической плотности раствора при длине волны 260 нм) в смеси пептида и двуспиральной ДНК. Гиперхромный эффект свидетельствует о частичном разрушении водородных связей между нуклеотидными парами двойной спирали и о локальном разделении цепей двойной спирали (аллостерическое конформационное изменение) [44, 45].

В специальном эксперименте установлено, что разделение цепей (плавление) свободной синтетической ДНК происходит при температуре  $+69,5^{\circ}\text{C}$ . В системе ДНК с пептидом плавление спирали произошло при  $+28^{\circ}\text{C}$  и характеризовалось снижением показателей энтропии и энтальпии процесса примерно в 2 раза [44]. Этот важный факт указывает на практическую возможность термодинамически облегченного пути разделения цепей ДНК при температурном режиме, характерном для биохимических реакций большинства живых организмов. Это свидетельствует также о том, что разделение цепей ДНК при физиологической температуре не является денатурацией и характерно для инициации процесса синтеза белка. Эксперименты *in vitro* показывают, что короткий пептид определённой структуры и аминокислотной

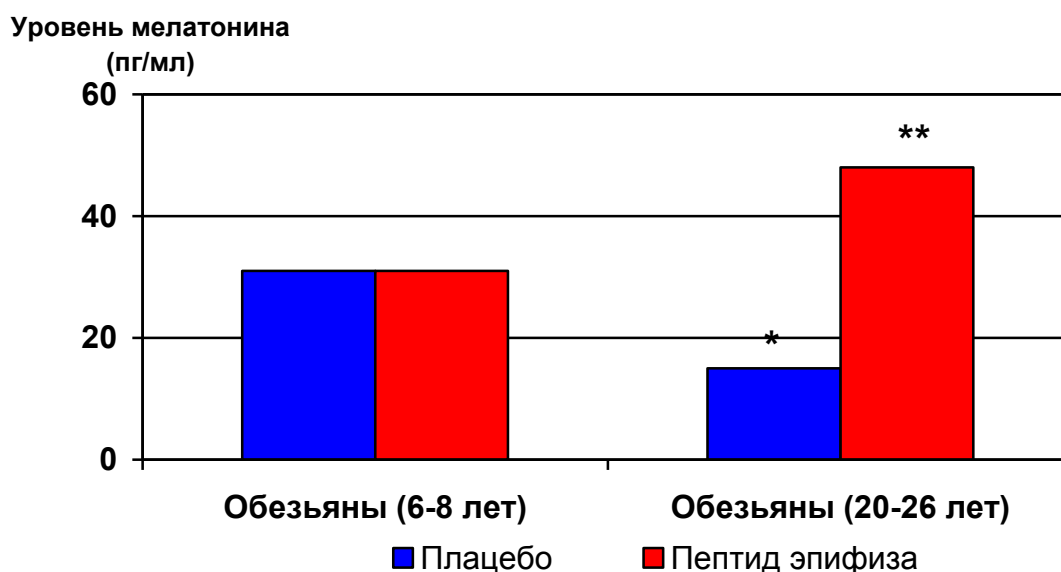
последовательности может участвовать в активации транскрипции генов на этапе разделения цепей двойной спирали ДНК. Биохимический аспект этого факта состоит в сходстве структуры и аминокислотной последовательности регуляторного пептида и специфического участка пептидной цепи макромолекулярного фактора транскрипции.

*Следует сделать выводы,* что изучение биологической активности пептидов на различных структурных уровнях и исследование физико-химических процессов их взаимодействия показало несомненную высокую физиологическую активность пептидных регуляторов и перспективность их дальнейшего использования. Основным выводом явилось то, что пептиды обладают способностью регулировать экспрессию генов. В доклинических исследованиях установлена высокая биологическая активность и безопасность синтезированных пептидов [17, 19, 21, 35, 82]. Так, введение пептидов Lys-Glu, Ala-Glu-Asp-Gly животным способствовало уменьшению частоты развития опухолей и увеличению средней продолжительности жизни [9, 33, 34, 60, 61, 62]. Пептид Ala-Glu-Asp-Pro стимулировал регенерацию нерва [35, 36, 93], пептид Lys-Glu-Asp-Trp снижал уровень глюкозы в крови у животных с экспериментальным сахарным диабетом [32], пептид Ala-Glu-Asp увеличивал плотность костной ткани [26], пептид Ala-Glu-Asp-Leu способствовал восстановлению функций клеток бронхиального эпителия [97], пептид Ala-Glu-Asp-Arg восстанавливал функциональную активность клеток миокарда [98].

В настоящее время продолжается исследование пептидных препаратов, выделенных из хрящей, семенников, печени, сосудов, мочевого пузыря, щитовидной железы, а также синтезированных пептидов, регулирующих функцию мозга, сетчатки, иммунной системы, пролиферацию и дифференцировку полипотентных клеток. Эти физиологически активные вещества обладают, как правило, значительной тканеспецифической активностью и безусловно перспективны для создания на их основе новых лекарственных препаратов для биорегулирующей терапии [30, 31, 35].



**Применение пептидных биорегуляторов у обезьян.** Учитывая значительную достоверную биологическую активность пептидов, следующим целесообразным этапом явилось изучение пептидных регуляторов у обезьян (макак резусов, *Macaca mulatta*) [11, 75]. Важным достижением оказался результат полного восстановления уровня секреции мелатонина до нормы молодых животных (6-8 лет) у старых обезьян (20-26 лет) после введения пептида эпифиза (рис. 19) [11, 85].



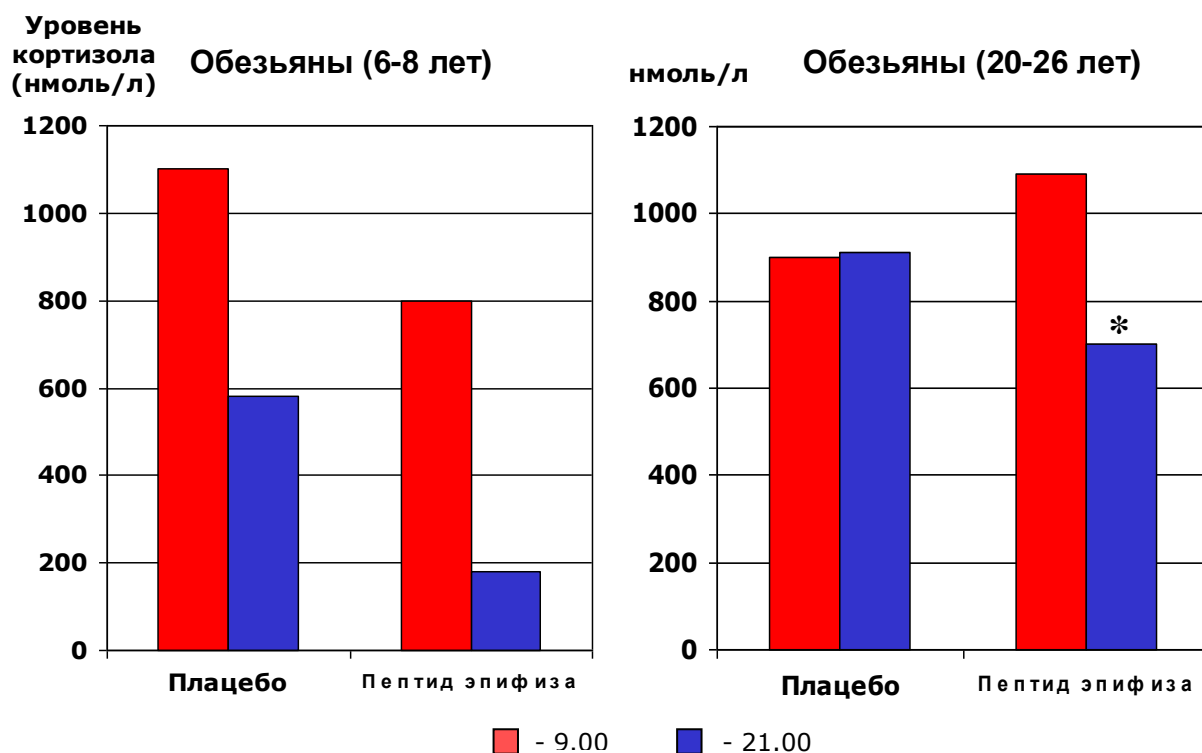
\* -  $p < 0.01$  по сравнению с контрольной группой молодых животных (плацебо)

\*\* -  $p < 0.001$  по сравнению с контрольной группой старых животных (плацебо)

Рис. 19. Влияние пептида эпифиза на продукцию мелатонина у обезьян различного возраста.

У этих же старых обезьян после введения пептида восстановился до нормы суточный ритм секреции основного гормона надпочечников – кортизола (рис. 20). Введение пептида или препарата эпифиза старым животным привело также к восстановлению нарушающейся при старении толерантности к глюкозе. Восстанавливающее действие пептидов эпифиза на функцию островкового аппарата поджелудочной железы и метаболизм глюкозы, по-видимому, связано с восстановлением как чувствительности

бета-клеток к уровню глюкозы в крови, так и периферических тканей к инсулину [11, 75]. В связи с полной корреляцией механизмов старения у приматов и человека логично использование пептидов эпифиза для коррекции функции пинеальной железы, продуцирующей мелатонин, островкового аппарата поджелудочной железы и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у людей старших возрастных групп.



\*-  $p < 0.05$  в сравнении с соответствующим показателем (21.00) у животных контрольной группы (плацебо)

*Рис. 20. Влияние пептида эпифиза на продукцию кортизола у обезьян различного возраста (в разное время суток).*

**Применение пептидных биорегуляторов у людей.** Учитывая вышеизложенные данные, свидетельствующие о высокой геропротекторной активности как природных тканеспецифических, так и синтетических пептидных препаратов, особое внимание в последние годы было уделено изучению эффективности пептидных препаратов и пептидов у людей пожилого и старческого возраста [14, 22, 35, 41, 42, 48, 54, 96]. Так,

ежегодное курсовое применение препаратов тимуса («тималин») и эпифиза («эпиталамин») привело к достоверному снижению смертности пациентов в течение наблюдаемого периода (6-12 лет) (табл. 2), что было связано с улучшением функций иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, мозга, повышением плотности костной ткани (рис. 21, 22) [13, 14, 15, 82, 91]. Следует отметить, что применение препарата тимуса привело к снижению в 2 раза частоты острых респираторных заболеваний (рис. 23) [14, 91].

Таблица 2

Влияние пептидных препаратов на уровень смертности  
пациентов пожилого и старческого возраста

Группа пациентов	Показатель	Контроль (применение поливитаминов)	Применение препарата эпифиза	Применение комплекса пре- паратов тимуса и эпифиза
Пожилой возраст (60-74 лет)	Исходный средний возраст, лет	<b>69,3 ± 2,2</b>	<b>71,1 ± 1,4</b>	
	Смертность в течение 8 лет, %	<b>13,6</b>	<b>8,5*</b>	<i>исследование не проводилось</i>
	Смертность в течение 12 лет, %	<b>44,1</b>	<b>22,3*</b>	
Старческий возраст (75-89 лет)	Исходный средний возраст, лет	<b>80,2 ± 1,6</b>	<b>81,5 ± 2,1</b>	<b>82,1 ± 2,3</b>
	Смертность в течение 6 лет, %	<b>81,8</b>	<b>45,8*</b>	<b>33,3*</b>

\* -  $p < 0.05$  по сравнению с показателем в контрольной группе

Особенно значимым явился факт восстановления уровня секреции мелатонина у пациентов после введения пептида или препарата эпифиза (рис. 24) [11, 13, 14].

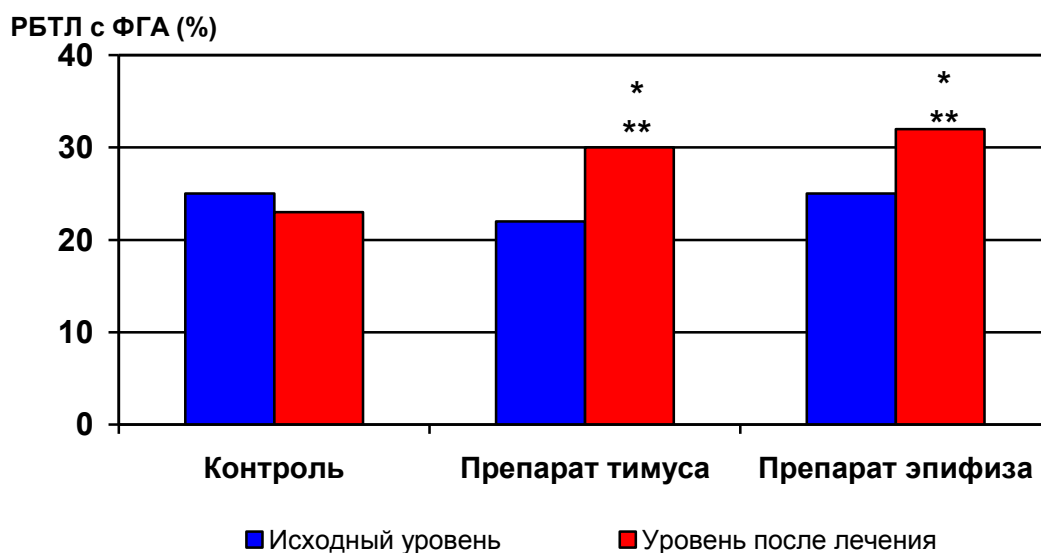
Применение препарата эпифиза у пациентов приводило к значительному повышению антиоксидантной активности [35, 50], устойчивости организма к стрессорным воздействиям [17, 21], оказывало нормализующее действие на углеводный обмен [11, 35]. Гипогликемическое действие препарата эпифиза было обусловлено возрастанием секреции инсулина, которое сочеталось с повышением чувствительности

периферических тканей к инсулину. Влияние пептидов эпифиза на уровень гликемии носило модулирующий характер и снижалось по мере достижения компенсации заболевания. После лечения этим препаратом больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с гипертонической болезнью у них отмечалось снижение артериального давления и восстановление диастолической функции миокарда [35, 82]. Значительный лечебный эффект после применения препарата эпифиза был отмечен у больных женщин с климактерической миокардиодистрофией, что коррелировало с нормализацией у них показателей иммунной и эндокринной систем [82]. Эффективность препарата эпифиза обнаружена при лечении больных аспириновой астмой, у которых выявлено исходно низкое содержание мелатонина, а также у пациентов с астеническим состоянием [35, 82].



\* -  $p < 0.05$  по сравнению с показателем в контрольной группе (применение поливитаминов)

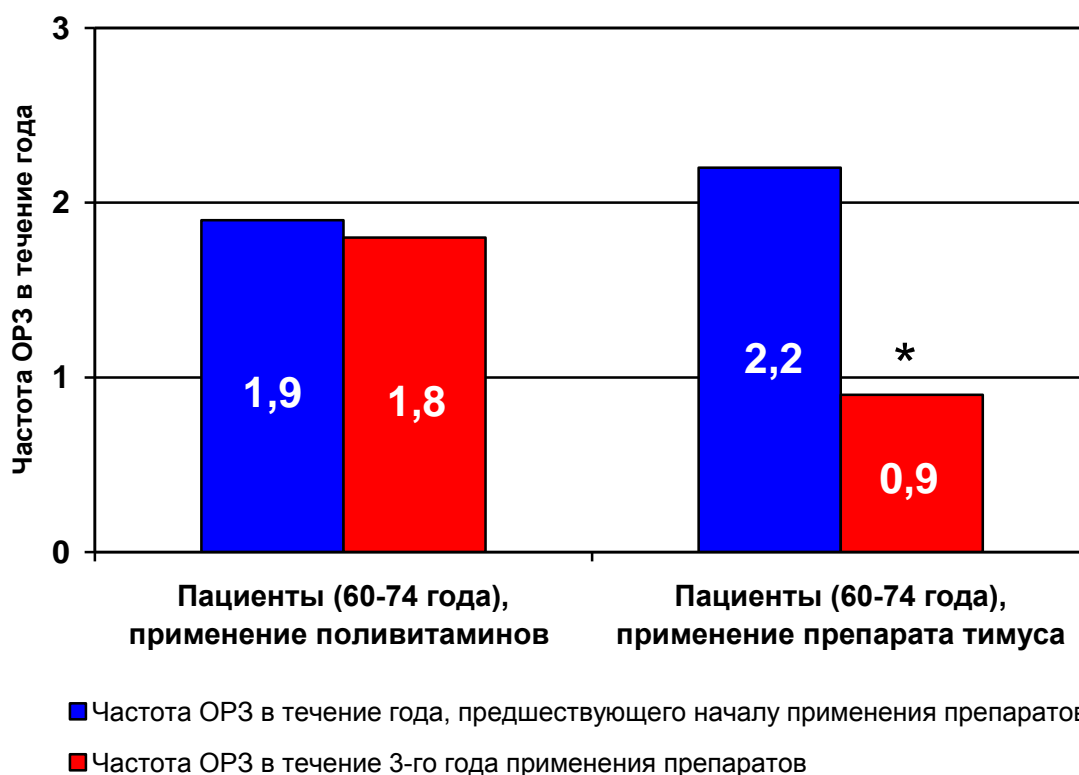
Рис. 21. Влияние препарата тимуса на показатели метаболизма у пациентов пожилого возраста (60-74 года).



\* -  $p < 0.05$  по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе

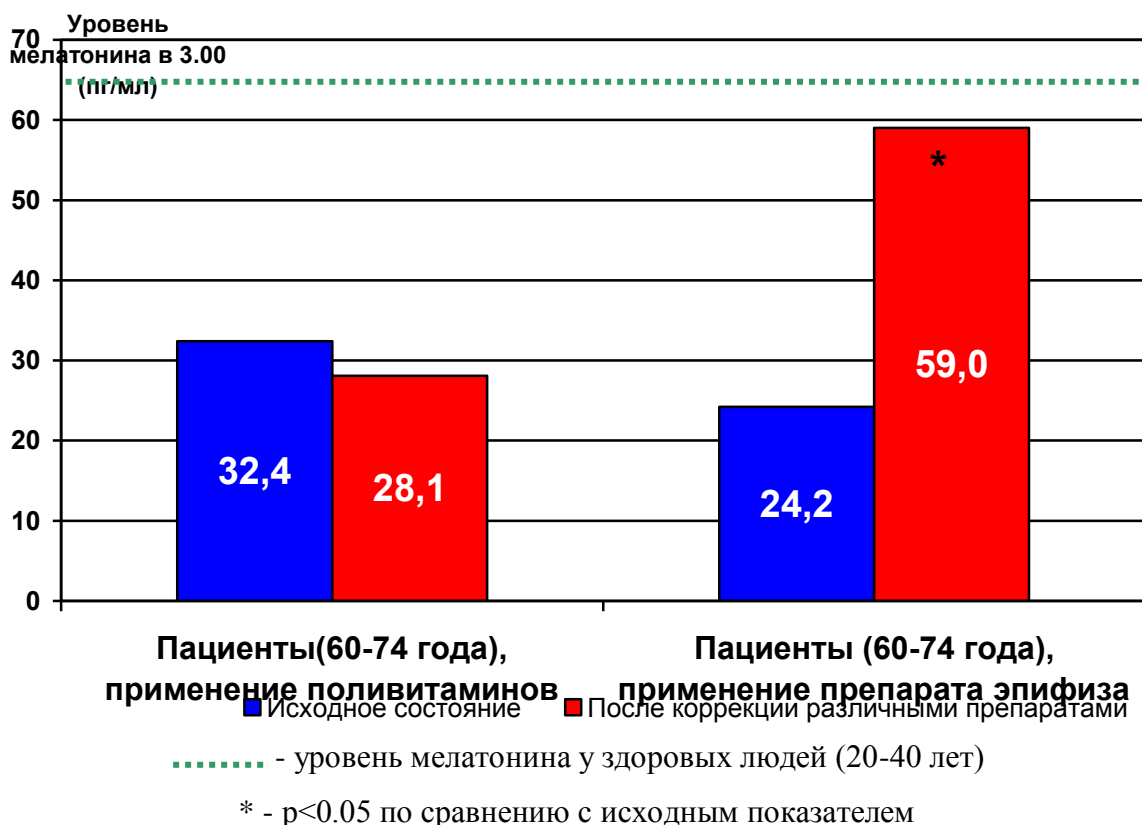
\*\* -  $p < 0.05$  по сравнению с исходным уровнем в группе

Рис 22. Динамика РБТЛ с ФГА у пациентов пожилого возраста через 3 года после введения 6 курсов пептидных биорегуляторов.



\* -  $p < 0.05$  по сравнению с показателем до применения препаратов

Рис. 23. Частота острых респираторных заболеваний у пациентов пожилого возраста при применении препарата тимуса.



*Рис. 24. Влияние препарата эпифиза на уровень мелатонина в крови пожилых людей.*

Применение препарата тимуса было крайне эффективным у больных после тимэктомии по поводу опухолей тимуса. Через 6-18 мес. после операции у них развивалось тяжелое иммунодефицитное состояние, которое выражалось в резком увеличении частоты респираторных вирусных инфекций, возникновении повторных пневмоний, появлении фурункулеза, снижении способностей тканей к регенерации, появлении признаков преждевременного старения (ослабление тургора кожи, поседение волос, увеличение массы жировой ткани, нарушение функции эндокринной системы и т.д.). Этим пациентам вводили только препарат тимуса без других лекарственных препаратов. После курса лечения отмечено восстановление показателей клеточного иммунитета, исчезновение фурункулеза, усиление мышечного тонуса. Впоследствии отмечено значительное снижение частоты

вирусных заболеваний и пневмоний. Повторные курсы препарата проводились через 6-8 мес. Эти больные получали пептиды тимуса как природного происхождения (лекарственный препарат «тималин»), так и синтетического (лекарственный препарат «timoген») в течение 15-20 лет. Следует подчеркнуть, что применение пептидов тимуса у этих пациентов явилось жизненно важным методом лечения [21, 22, 35, 82]. Особенная ценность этого исследования заключалась в том, что обнаружена полная корреляция с позитивными результатами при введении пептидов тимуса животным после удаления у них тимуса [19, 22].

Применение пептидных препаратов тимуса (лекарственных препаратов «тималин», «timoген», «вилон») оказалось эффективным при многих заболеваниях и состояниях, связанных со снижением клеточного иммунитета и фагоцитоза: при лучевой терапии и химиотерапии у онкологических больных, при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, использовании массивных доз антибиотиков, при угнетении процессов регенерации в посттравматическом и послеоперационном периоде в случаях различных осложнений, при облитерирующих заболеваниях артерий конечностей, при хронических заболеваниях печени, предстательной железы, в комплексном лечении некоторых форм туберкулеза, лепры [17, 21, 35, 82].

Значительным нейропротекторным действием обладает пептидный препарат «кортексин», выделенный из коры головного мозга. Этот препарат улучшает процессы памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление его функций после стрессорных воздействий. Препарат эффективно применяется при черепно-мозговой травме, нарушениях мозгового кровообращения, вирусных и бактериальных нейроинфекциях, энцефалопатиях различного генеза, острых и хронических энцефалитах и энцефаломиелитах. Особенно высокая эффективность пептидного препарата мозга отмечена у лиц пожилого и старческого возраста [17, 21, 35, 82].

Яркой клинической эффективностью обладает пептидный препарат «ретиналамин», выделенный из сетчатки глаза животных. Этот уникальный препарат был создан нами впервые в медицинской практике и применен у больных при различных дегенеративных заболеваниях сетчатки, в том числе при диабетической ретинопатии, инволюционной дистрофии, пигментной дегенерации сетчатки и при другой патологии. Особенно важной явилась способность препарата восстанавливать электрическую активность сетчатки, что, как правило, коррелировало с улучшением функции зрения [17, 21, 35, 38, 82].

Отчетливый эффект у больных отмечен после применения пептидного препарата «простатилен» («сампрост»), выделенного из предстательной железы животных. Препарат оказался эффективным при хроническом простатите, аденоме, осложнениях после операций на предстательной железе, а также при различных возрастных нарушениях функции простаты [10, 17, 21, 35].

Многолетнее изучение и применение пептидных препаратов эпифиза, тимуса, мозга, сетчатки, простаты показало их высокую эффективность у пациентов различных возрастных групп, но особенная эффективность была отмечена у лиц старшего возраста (старше 60 лет). Безусловным достоинством этой группы пептидных биорегуляторов-геропротекторов является отсутствие каких-либо побочных реакций. Необходимо подчеркнуть, что в течение 26 лет препараты получили более 15 млн человек с различной патологией. Эффективность применения составляла в среднем 75-85%.

Представленные результаты клинических исследований безусловно открывают определенные перспективы для решения некоторых демографических проблем [1, 22, 35, 90, 96].



## Заключение

Исследование механизмов старения показало, что в основе этого процесса лежит инволюция основных органов и тканей организма, которая сопровождается снижением синтеза белка в клетках. Выделенные из органов молодых животных пептиды при введении в организм способны индуцировать синтез белка, что сопровождается восстановлением основных жизненных функций. Установлено, что длительное применение у животных (как правило со второй половины жизни) пептидов - как выделенных из органов, так и синтезированных аналогов, приводит к достоверному увеличению средней продолжительности жизни до 25-30% и достижению видового предела.

Обнаружено, что короткие пептиды (ди-, три- и тетрапептиды) способны комплементарно взаимодействовать на промоторном участке генов со специфическими сайтами связывания ДНК, вызывая разделение цепей двойной спирали и активацию РНК полимеразы. Выявление феномена пептидной активации транскрипции генов указывает на природный механизм поддержания физиологических функций организма, в основе которого лежит комплементарное взаимодействие ДНК и регуляторных пептидов. Этот процесс является фундаментом развития и функционирования живой материи (рис. 25, 26). Подтверждением этому служат полученные нами экспериментальные данные. Установлено, что инкубирование пептида с ДНК приводит к разделению ее цепей при 28°C и сопровождается вдвое меньшими значениями энтальпии и энтропии процесса. Активация экспрессии гена теломеразы была получена при инкубировании с этим же пептидом при 30° С, что сопровождалось увеличением числа делений фибробластов на 42,5%. Введение этого пептида животным позволило добиться максимального увеличения продолжительности жизни на 42,3%, что коррелировало с феноменом увеличения делений фибробластов.

Профилактическое применение пептидных препаратов у людей привело к значительному восстановлению основных физиологических функций и достоверному снижению смертности в различных возрастных группах в течение периода наблюдения 6 – 12 лет.



Рис. 25. Роль пептидов в цикле биосинтеза ДНК, РНК, белков.

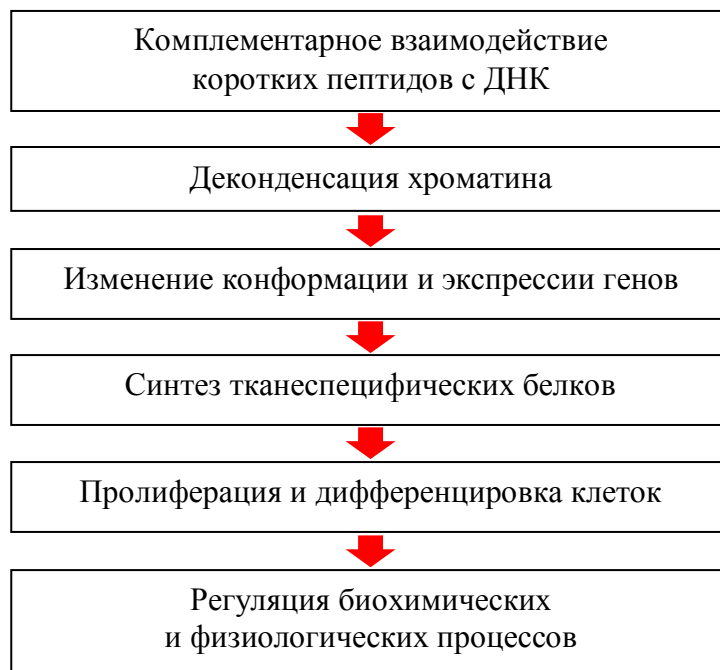


Рис. 26. Механизм пептидной регуляции биохимических и физиологических процессов.

Необходимо подчеркнуть, что данный подход к профилактике старения базируется не только на экспериментальных и клинических данных, но и на технологических разработках, имеющих мировую новизну [83, 84, 89, 93, 97, 98, 106, 107].

Таким образом, можно заключить, что *старение – эволюционно детерминированный биологический процесс возрастного изменения структуры хроматина и экспрессии генов*, следствием которого является нарушение синтеза регуляторных тканеспецифических пептидов в различных органах и тканях. В связи с этим, дальнейшее изучение механизмов геропротекторного действия пептидов открывает новые перспективы в развитии концепции пептидной регуляции старения, в профилактике ускоренного старения, возрастной патологии и увеличении периода активного долголетия человека [1, 22, 28, 30, 31, 35, 40, 89].

Автор и его коллектив смеют надеяться, что весь комплекс 35-летних экспериментальных и клинических исследований может явиться важным вкладом в развитие научного наследия выдающегося отечественного ученого

И.И. Мечникова в области геронтологии и принести большую пользу людям, особенно в пожилом и старческом возрасте.

### Благодарность

Автор выражает искреннюю признательность академикам РАН и РАМН А.И. Григорьеву, М.А. Пальцеву, Р.В. Петрову, академикам РАН В.Т. Иванову, С.Г. Инге-Вечтомову, А.Д. Ноздрачеву, академикам РАМН В.Г. Артамоновой, И.П. Ашмарину, Н.П. Бочкову, Ф.И. Комарову, Е.А. Корневой, Б.А. Лапину, Г.А. Софронову, К.В. Судакову, Б.И. Ткаченко, В.А. Тутельяну, академикам АМН Украины, членам-корреспондентам РАМН О.В. Коркушко и Г.М. Бутенко, члену-корреспонденту РАН Д.П. Дворецкому, члену-корреспонденту РАМН Г.М. Яковлеву, профессорам В.Н. Анисимову, А.В. Арутюняну, Б.И. Кузнику, Л.К. Шатаевой, сотрудникам Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН профессорам И.М. Кветному, В.В. Малинину, В.Г. Морозову, Г.А. Рыжак, заслуженному врачу РФ Л.В. Козлову, докт. мед. наук С.В. Трофимовой, канд. хим. наук Е.И. Григорьеву, канд. мед. наук С.В. Анисимову, И.Э. Бондареву, С.В. Серому, канд. биол. наук О.Н. Михайловой, А.А. Черновой и зарубежным коллегам профессорам Т.А. Лежаве (Грузия), А.И. Яшину (США), J. Atzpodien (Германия), К.Р. Boheler (США), С. Franceschi (Италия), Е. Lakatta (США), J. Martinez (Франция), М. Passeri (Италия) за многолетнюю помощь в работе.

## Список литературы

1. **Анисимов В.Н.** Молекулярные и физиологические механизмы старения // СПб.: Наука. – 2003. – 468 с.
2. **Анисимов В.Н., Локтионов А.С., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.** Увеличение продолжительности жизни и снижение частоты опухолей у мышей при введении полипептидных факторов тимуса и эпифиза, начатом в разном возрасте // Докл. АН СССР. - 1988. - Т. 302, № 2. - С. 473–476.
3. **Анисимов В.Н., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.** Увеличение продолжительности жизни и снижение частоты опухолей у мышей C3H/Sp под влиянием полипептидных факторов тимуса и эпифиза // Докл. АН СССР. - 1982. - Т. 263, № 3. - С. 742–745.
4. **Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х.** Влияние полипептидного препарата эпифиза на продолжительность жизни и частоту спонтанных опухолей у старых самок крыс // Докл. АН СССР. - 1991. - Т. 319, № 1. - С. 250–253.
5. **Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г.** Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: двадцатилетний опыт исследования // Успехи соврем. биол. - 1993. - Т. 113, вып.6. - С. 752–762.
6. **Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Дильман В.М.** Снижение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию эстрогенов под влиянием экстракта эпифиза у старых самок крыс // Доклады АН СССР. - 1973. - Т.213, № 2. - С. 483–485.
7. **Бочков Н.П.** Генетика – медицине XXI века // Вестник Рос. военно-мед. акад. - 1999. - № 1. - С. 44–47.
8. **Бочков Н.П., Соловьева Д.В., Стрекалов Д.Л., Хавинсон В.Х.** Роль молекулярно-генетической диагностики в прогнозировании и профилактике возрастной патологии // Клинич. медицина. – 2002. - № 2. – С. 4–8.
9. **Виноградова И.А., Букалев А.В., Забежинский М.А., Семенченко А.В., Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н.** Геропротекторный эффект пептида ALA-GLU-ASP-GLY у самцов крыс, содержащихся при разных режимах освещения // Бюл. exper. биол. – 2008. – Т. 145, № 4. – С. 455–460.
10. **Возианов А.Ф., Горпинченко И.И., Бойко Н.И., Дранник Г.Н., Хавинсон В.Х.** Применение простатилена при лечении больных с заболеваниями предстательной железы // Урология и нефрология. - 1991. - № 6. - С. 43–46.
11. **Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А.** Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция) // - СПб.: Наука. – 2007. – 168 с.

12. **Давыдов М.И., Заридзе Д.Г., Лазарев А.Ф., Максимович Д.М., Игитов В.И., Борода А.М., Хвастюк М.Г.** Анализ причин смертности населения России // Вестник РАМН. – 2007. – № 7. – С. 17–27.
13. **Коркушко О.В., Лапин Б.А., Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Венгерин А.А., Антонюк-Щеглова И.А., Магдич Л.В.** Нормализующее влияние пептидов эпифиза на суточный ритм мелатонина у старых обезьян и людей пожилого возраста // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20., № 1. – С. 74–85.
14. **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.
15. **Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова И.А.** Геропротекторный эффект пептидного препарата эпифиза эпиталамина у пожилых людей с ускоренным старением // Бюл. exper. биол. – 2006. – Т. 142, № 9. – С. 328–332.
16. **Корнева Е.А., Шхинек Э.К.** Гормоны и иммунная система. // Л.: Наука. – 1988. – 248 с.
17. **Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.** Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований // СПб.: Наука. – 1998. – 310 с.
18. **Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.** Выделение из костного мозга, лимфоцитов и тимуса полипептидов, регулирующих процессы межклеточной кооперации в системе иммунитета // Докл. АН СССР. – 1981. – Т.261, № 1. – С. 235–239.
19. **Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.** Иммунологическая функция тимуса // Успехи совр. биол. – 1984. – Т.97, вып.1. – С. 36–49.
20. **Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.** Роль клеточных медиаторов (цитомединов) в регуляции генетической активности // Изв. АН СССР. Сер.биол. – 1985. – № 4. – С. 581–587.
21. **Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.** Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения) // СПб.: Наука. – 1996. – 74 с.
22. Нобелевский лауреат И.И. Мечников. Т.1. **Хавинсон В.Х.** Развитие идей И.И. Мечникова в работах по пептидной регуляции старения // СПб.: Гуманистика. – 2008. – 592 с.
23. **Ноздрачев А.Д., Марьянович А.Т., Поляков Е.Л., Сибаров Д.А., Хавинсон В.Х.** Нобелевские премии по физиологии или медицине за 100 лет // СПб.: Гуманистика. – 2002. – 688 с.

24. **Пальцев М.А.** Молекулярная медицина и прогресс фундаментальных наук // Вестник РАН. – **2002.** – Т. 72, № 1. – С. 13–21.
25. **Петров Р.В., Хаитов Р.М.** Иммуный ответ и старение // Успехи соврем. биол. – **1975.** – Т. 79, вып.1. – С. 111–127.
26. **Поворознюк В.В., Хавинсон В.Х., Макогончук А.В., Рыжак Г.А., Ереслов Е.А., Гопкалова И.В.** Изучение влияния пептидных регуляторов на структурно-функциональное состояние костной ткани крыс при старении // Успехи геронтологии. – **2007.** – Т. 20., № 2. – С. 134–137.
27. **Трофимова С.В., Хавинсон В.Х.** Сетчатка и старение // Успехи геронтологии. – **2002.** – Вып. 9. – С. 79–82.
28. **Тутельян В.А., Хавинсон В.Х., Малинин В.В.** Физиологическая роль коротких пептидов в питании // Бюл. exper. биол. – **2003.** – Т. 135, № 1. – С. 4–10.
29. **Фролькис В.В., Мурадян Х.К.** Старение, эволюция и продление жизни // Киев: Наук. Думка. – **1992.** – 336 с.
30. **Хавинсон В.Х.** Тканеспецифическое действие пептидов // Бюл. exper. биол. – **2001.** – Т. 132, № 8. – С. 228–229.
31. **Хавинсон В.Х.** Пептидная регуляция старения // Вестник РАМН – **2001.** – № 12. – С. 16–20.
32. **Хавинсон В.Х.** Влияние тетрапептида на биосинтез инсулина у крыс с аллоксановым диабетом // Бюл. exper. биол. – **2005.** – Т. 140, № 10. – С. 453–456.
33. **Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н.** Синтетический дипептид вилон (L-Lys-L-Glu) увеличивает продолжительность жизни и угнетает развитие спонтанных опухолей у мышей // Докл. АН. – **2000.** – Т. 372, № 3. – С. 421–423.
34. **Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н.** Синтетический пептид эпифиза увеличивает продолжительность жизни и угнетает развитие опухолей у мышей // Докл. АН. – **2000.** – Т. 373, № 4. – С. 567–569.
35. **Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н.** Пептидные биорегуляторы и старение // СПб.: Наука. – **2003.** – 223 с.
36. **Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В., Анисимов В.Н.** Пептидная регуляция генома и старение // М.: РАМН – **2005.** – 208 с.
37. **Хавинсон В.Х., Жуков В.В.** Пептиды тимуса и механизмы иммуномодуляции // Успехи соврем. биол. – **1992.** – Т.112, вып.4. – С. 554–570.
38. **Хавинсон В.Х., Земчихина В.Н., Трофимова С.В., Малинин В.В.** Влияние пептидов на пролиферативную активность клеток сетчатки и пигментного эпителия // Бюл. exper. биол. – **2003.** – Т. 135, № 6. – С. 700–702.

39. **Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П.** Пептидергическая регуляция гомеостаза // Успехи соврем. биол. – **2002**. – Т. 122, № 2. – С. 190–203.
40. **Хавинсон В.Х., Малинин В.В.** Механизмы геропротекторного действия пептидов // Бюл. экспер. биол. – **2002**. – Т. 133, № 1. – С. 4–10.
41. **Хавинсон В.Х., Морозов В.Г.** Применение пептидов тимуса в качестве геропротекторных средств // Пробл. стар. и долгол. – **1991**. – Т.1, № 2. – С. 123–128.
42. **Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Анисимов В.Н.** Влияние эпителина на свободнорадикальные процессы у человека и животных // Успехи геронтологии – **1999**. – вып. 3. – С. 133–142.
43. **Хавинсон В.Х., Серый С.В., Малинин В.В.** Коррекция пептидами тимуса и костного мозга радиационных нарушений иммуно- и гемопозеза // Радиобиол. – **1991**. – Т.31, вып.4. – С. 501–505.
44. **Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Шатаева Л.К.** Плавление двойной спирали ДНК при связывании с геропротекторным тетрапептидом // Бюл. экспер. биол. – **2008**. – Т. 146, № 11. – С. 560–562.
45. **Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К.** Модель комплементарного взаимодействия олигопептидов с двойной спиралью ДНК // Мед. акад. журн. – **2005**. – Т. 5, № 1. – С. 15–23.
46. **Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К., Бондарев И.Э.** Модель взаимодействия регуляторных пептидов с двойной спиралью ДНК // Успехи соврем. биол. – **2003**. – Т. 123, № 5. – С.467–474.
47. **Шатаева Л.К., Ряднова И.Ю., Хавинсон В.Х.** Исследование информационной ценности олигопептидных блоков в регуляторных пептидах и белках // Успехи соврем. биол. – **2002**. – Т. 122, № 3. – С. 282–289.
48. **Яковлев Г.М., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Новиков В.С.** Перспективы биорегулирующей терапии // Клинич. мед. – **1991**. – Т. 69, № 5. – С. 19–23.
49. **Alexandrov V.A., Bepalov V.G., Morozov V.G., Khavinson V.Kh., Anisimov V.N.** Study of the post-natal effects of chemopreventive agents on ethylnitrosourea-induced transplacental carcinogenesis in rats. II. Influence of low-molecular-weight polypeptide factors from the thymus, pineal glands, bone marrow, anterior hypothalamus, brain cortex and brain white substance // Carcinogenesis. – **1996**. – Vol.17, № 8. – P. 1931–1934.
50. **Anisimov V.N., Arutjunyan A.V., Khavinson V.Kh.** Effects of pineal peptide preparation Epithalamin on free-radical processes in humans and animals // Neuroendocrinology Lett. – **2001**. – Vol. 22. – P. 9–18.



51. **Anisimov S.V., Boheler K.R., Khavinson V.Kh., Anisimov V.N.** Elucidation of the effect of brain cortex tetrapeptide Cortagen on gene expression in mouse heart by microarray // *Neuroendocrinology Lett.* – **2004.** – V. 25. № 1/2. – P. 87–93.
52. **Anisimov V.N., Bondarenko L.A., Khavinson V.Kh.** Effect of pineal peptide preparation (epithalamin) on life span and pineal and serum melatonin level in old rats // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – **1992.** – V. 673. – P 53–57.
53. **Anisimov V.N., Khavinson V.Kh.** Small peptide-associated modulation of aging and longevity. // *Modulating aging and longevity.* - Kluwer Academic Publishers (Printed in Great Britain) – S.I.S.Rattan (ed.). – **2003.** – P. 279–301.
54. **Vladimir N.Anisimov, Vladimir Kh. Khavinson.** Pineal peptides as modulators of aging // *Aging interventions and therapies* – World Scientific. – Suresh I. S. Rattan (ed.). – **2005.** – P. 127–146.
55. **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 tumour incidence in female CBA mice // *Mech. Ageing Dev.* – **2001.** – V. 122, № 1. – P. 41–68.
56. **Anisimov V.N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G.** Carcinogenesis and aging. IV. Effect of low-molecular-weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice // *Mech.Ageing Dev.* – **1982.** – Vol. 19. – P. 245–258.
57. **Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V. G.** Twenty years of study on effect of pineal peptide preparation: epithalamin in experimental gerontology and oncology // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – **1994.** – Vol.719. – P. 483–493.
58. **Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G.** Effect of synthetic dipeptide Thymogen<sup>®</sup> (Glu-Trp) on life span and spontaneous tumor incidence in rats // *The Gerontologist.* – **1998.** – Vol. 38. – P. 7–8.
59. **Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G.** Immunomodulatory peptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats // *Biogerontology.* – **2000.** – V. 1. – P. 55–59.
60. **Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Zabezhinski M.A.** Inhibitory effect of peptide Epitalon on colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats // *Cancer Lett.* – **2002.** – V. 183. – P. 1–8.
61. **Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Alimova I.N., Rosenfeld S.V., Zavarzina N.Yu., Semenchenko A.V., Yashin A.I.** Effect of epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female swiss-derived SHR mice // *Biogerontology.* – **2003.** – № 4. – P.193–202.

62. **Anisimov V.N., Khavinson K.Kh., Provinciali M., Alimova I.N., Baturin D.A., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Imyanitov E.N., Mancini R., Franceschi C.** Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in Her-2/NEU transgenic mice // *Int. J. Cancer.* – **2002.** – V. 101. – P. 7–10.
63. **Anisimov V.N., Loktionov A.S., Khavinson V. Kh., Morozov V. G.** Effect of low-molecular-weight factors of thymus and pineal gland on life span and spontaneous tumour development in female mice of different age // *Mech. Ageing Dev.* – **1989.** – Vol. 49. – P. 245–257.
64. **Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Khavinson V.Kh.** Pineal peptide preparation epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice and rats // *Mech. Ageing Dev.* – **1998.** – Vol. 103. – P. 123–132.
65. **Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Oparina T.I., Khavinson V.Kh.** Effect of melatonin and pineal peptide preparation epithalamin on life span and free radical oxidation in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Ageing Dev.* – **1997.** – Vol. 97. – P. 81–91.
66. **Arking R.** *Biology of aging. Observations and principles* // Sunderland: Sinauer. – **1998.** – 486 p.
67. **Audhya T., Scheid M. P., Goldstein G.** Contrasting biological activities of thymopoietin and splenin, two closely related polypeptide products of thymus and spleen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – **1984.** – V. 81, № 9. – P. 2847–2849.
68. **Bellamy D.** The thymus in relation to problems of cellular growth and aging // *Gerontologia.* – **1973.** – V.19. – P.162–184.
69. **Dilman V.M., Anisimov V.N., Ostroumova M.N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G.** Increase in lifespan of rats following polypeptide pineal extract treatment // *Exp. Pathol.* – **1979.** – Bd. 17, № 9. – P. 539–545.
70. **Dilman V.M., Anisimov V.N., Ostroumova M.N., Morozov V. G., Khavinson V.Kh., Azarova M.A.** Study of the anti-tumor effect of polypeptide pineal extract // *Oncology.* – **1979.** – Vol. 36, № 6. – P. 274–280.
71. **Djeridane Y, Khavinson V.Kh., Anisimov V.N., Touitou Y.** Effect of synthetic pineal tetrapeptide (Ala-Glu-Asp-Gly) on melatonin secretion by the pineal gland of young and old rats // *J.Endocrinol.Invest.* – **2003.** – Vol. 26, № 3. – P. 211–215.
72. **Finch C.** *Longevity, senescence and the genome* // Chicago: Univ. of Chicago Press. – **1990.** – 922 p.
73. **Frolkis V.V.** On the regulatory mechanism of molecular-genetic alterations during aging // *Exp. Geront.* – **1970.** – Vol. 5. – P. 37–47.

74. **Goldstein G., Scheid M., Hammerling U. et al.** Isolation of a polypeptide that has Lymphocyte-differentiating properties and is probably represented universally in living cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – **1975.** – V. 72, № 1. – P.11–15.
75. **Goncharova N.D., Vengerin A.A., Khavinson V.Kh., Lapin B.A.** Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // Experimental Gerontology. – **2005.** – V.40. – P. 51–57.
76. **Hannappel E., Davoust S., Horecker B.L.** Thymosin  $\beta_8$  and  $\beta_9$ : Two new peptides isolated from calf thymus homologous to thymosin  $\beta_4$  // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – **1982.** – V. 82. – P. 1708–1711.
77. **Hayflick L.** The future of ageing // Nature. – **2000.** – Vol. 408, N 6809. – P. 267–269.
78. **Hirokawa K.** The thymus and aging // Immunology and aging. New York; London, – **1977.** – P. 51–72.
79. **Ivanov V.T., Karelin A.A., Philippova M.M. et al.** Hemoglobin as a source of endogenous bioactive peptides: the concept of tissue-specific peptide pool // Biopolymers. – **1997.** – V. 43, N 2. – P. 171–188.
80. **Jacob F., Monod J.** Genetic regulation mechanisms in the synthesis of proteins // J. Mol. Biol. – **1961.** – V.3. – P. 318–356.
81. **Karlin S., Altschul S.F.,** Method for assessing the statistical significance of molecular sequence features by using general scoring schemes. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, – **1990,** – V. 87, N 6, – P. 2264–2268.
82. **Khavinson. V. Kh.** Peptides and ageing // Neuroendocrinology Letters. – Special Issue – **2002.** – 144 p.
83. **Khavinson V.Kh.;** US Patent № **6,727,227 B1** «Tetrapeptide revealing geroprotective effect, pharmacological substance on its basis, and the method of its application»; 27.04.2004.
84. **Khavinson V.Kh.;** US Patent № **7,101,854 B2** «Tetrapeptide stimulating the functional activity of hepatocytes, pharmacological substance on its basis and the method of its application»; 05.09.2006.
85. **Khavinson V.Kh., Goncharova N., Lapin B.** Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // Neuroendocrinology Lett. – **2001.** – V. 22. – P. 251–254.
86. **Khavinson V.Kh., Izmailov D.M., Obukhova L.K., Malinin V.V** Effect of epitalon on the lifespan increase in *Drosophila melanogaster* // Mech. Ageing Dev. – **2000.** – V. 120. – P. 141–149.

87. **Khavinson V.Kh., Korneva E.A., Malinin V.V., Rybakina E.G., Pivanovich I.Yu., Shanin S.N.** Effect of epitalon on interleukin-1 $\beta$  signal transduction and the reaction of thymocyte blast transformation under stress // *Neuroendocrinology Lett.* – **2002.** – V. 23. № 5/6. – P. 411–416.
88. **Khavinson V.Kh., Lezhava T.A., Monaselidze J.R., Jokhadze T.A., Dvalis N.A., Bablishvili N.K., Trofimova S.V.** Peptide Epitalon activates chromatin at the old age // *Neuroendocrinology Lett.* – **2003.** – V. 24. № 5 – P. 329–333.
89. **Khavinson V.Kh., Malinin V.V.** Gerontological aspects of genome peptide regulation // Basel (Switzerland): Karger AG. – **2005.** – 104 p.
90. **Khavinson V.Kh., Mikhailova O.N.** Health and aging in Russia // *Global health and global aging* / (ed. by Mary Robinson et al.); foreword by Robert Butler. – L st ed. – **2007.** – P. 226–237.
91. **Khavinson V., Morozov V.** Peptides of pineal gland and thymus prolong human life // *Neuroendocrinology Lett.* – **2003.** – V. 24. №. 3/4. – P. 233–240.
92. **Khavinson V.Kh., Morozov V.G., Anisimov V.N.** Experimental studies of the pineal gland preparation Epithalamin. – The pineal gland and cancer. – Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E., Cardinali D.P., Hrushesky W.J.M., Mecke D. (Eds.) – Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – **2001.** – P. 294–306.
93. **Khavinson V.Kh, Morozov V.G., Malinin V.V., Grigoriev E.I.; US Patent № 7,189,701 B1** «Tetrapeptide stimulating the functional activity of neurons, pharmacological agent based thereon and method of use thereof»; 13.03.2007.
94. **Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S., Grigorian R., Razumovskaya A.** Pineal-regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa // *Neuroendocrinology Lett.* – **2002.** – V. 23. – P. 365–368.
95. **Khavinson V., Shataeva L., Chernova A.** DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors // *Neuroendocrinology Lett.* – **2005.** – V. 26. №. 3. – P. 237–241.
96. **Khavinson V.Kh., Solovieva D.V.** New approach to the prophylaxis and treatment of age-related pathology // *Romanian J. of Gerontology and Geriatrics.* – **1998.** – Vol. 20, № 1. – P. 28–34.
97. **Khavinson V.Kh., Ryzhak G.A., Grigoriev E.I., Ryadnova I.Yu.; EP Patent № 1 758 922 B1** «Peptide substance restoring function of respiratory organs»; 13.02.2008.
98. **Khavinson V.Kh., Ryzhak G.A., Grigoriev E.I., Ryadnova I.Yu.; EP Patent № 1 758 923 B1** «Peptide substance restoring myocardium function»; 13.02.2008.

99. **Kirkwood T.B.** Genes that shape the course of ageing // Trends Endocrinol. Metab. – **2003**. – Vol. 14, N 8. – P. 345–347.
100. **Kossoy G., Zandbank J., Tendler E., Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Zusman I., Ben-Hur H.** Epitalon and colon carcinogenesis in rats: proliferative activity and apoptosis in colon tumors and mucosa // Int. J. Mol. Med. - **2003**. – V.12, №. 4. – P. 473–477.
101. **Kozina L.S., Arutjunyan A.V., Khavinson V.Kh.** Antioxidant properties of geroprotective peptides of the pineal gland // Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl. 1. - **2007**. – P. 213–216.
102. **Kvetnoy I.M., Reiter R.J., Khavinson V.Kh.** Claude Bernard was right: hormones may be produced by “non-endocrine” cells // Neuroendocrinology Lett. – **2000**. – Vol. 21. – P. 173–174.
103. **Lezhava T.** Heterochromatization as a key factor in aging // Mech. Ageing Dev. – **1984**. – V.28. N 2–3, – P. 279–288.
104. **Lezhava T.** Human chromosomes and aging. From 80 to 114 Years. // Nova Biomedical. – **2006**. – New York. – 177 p.
105. **Mechnikov I.** Etudes sur la nature humaine: essai de philosophie optimiste // Paris: Masson. – **1903**. – 399 p.
106. **Morozov V.G., Khavinson V.Kh.; US Patent № 5,070,076** «Thymus-Gland preparation and method for producing same»; 03.12.1991.
107. **Morozov V.G., Khavinson V.Kh.; US Patent № 5,538,951** «Pharmaceutical preparation for the therapy of immune deficiency conditions»; 23.07.1996.
108. **Morozov V.G., Khavinson V.Kh.** Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction // Int.J. Immunopharmacology. – **1997**. – Vol. 19, № 9/10. – P. 501–505.
109. **Pisarev O.A., Morozov V. G., Khavinson V.Kh., Shataeva L.K., Samsonov G.V.** Isolation, physico-chemical and biological properties of the immunity polypeptide bioregulator from thymus // Chemistry of Peptides and Proteins. – Berlin, New York. – **1982**. – Vol. 1. – P. 137–142.
110. **Sibarov D.A., Kovalenko R.I., Malinin V.V., Khavinson V.Kh.** Epitalon influences pineal secretion in stress-exposed rats in the daytime // Neuroendocrinology Lett. – **2002**. – V. 23. – P. 452–454.
111. **Tucer J.D.** Radiation cytogenetics from chromosomes to single nucleotides and from metaphase cells to tissues. // Cancer Metastas.Rev., 2004, V.23, P. 341-349.

## Хавинсон Владимир Хацкелевич



Директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН, вице-президент Геронтологического общества РАН, председатель секции биологии Европейского отделения Международной ассоциации геронтологии и гериатрии, главный специалист по геронтологии и гериатрии Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный изобретатель РФ, лауреат премии Совета Министров СССР и премии им. К.М. Быкова АН СССР, профессор, доктор медицинских наук. Автор более 600 опубликованных научных работ, в том числе 26 монографий, 165 отечественных и зарубежных патентов. Окончил Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, полковник медицинской службы в отставке.

Основные научные интересы связаны с исследованием механизмов старения, созданием, экспериментальным и клиническим изучением пептидных биорегуляторов - геропротекторов, а также с разработкой теоретических и практических основ биорегулирующей терапии.

Автор 39 пептидных биорегуляторов и 6 лекарственных препаратов («тималин» - препарат тимуса, иммуномодулятор; «timoген» - синтетический дипептид Glu-Trp, иммуномодулятор; «эпиталамин» - препарат эпифиза, нейроэндокринный регулятор; «простатилен» - препарат предстательной железы; «ретиналамин» - препарат сетчатки глаза; «кортексин» - препарат мозга), которые включены в Государственную Фармакопею РФ, выпускаются фармацевтической промышленностью и успешно применяются (начиная с 1982 г.) в медицинской практике стран СНГ (препараты применили для лечения более 15 млн. пациентов).