

В.Х.ХАВИНСОН, Г.А.РЫЖАК

## Пептидная регуляция основных функций организма

**Хавинсон В.Х., Рыжак Г.А. Пептидная регуляция основных функций организма**

Доказано, что нарушение пептидной биорегуляции снижает устойчивость организма к дестабилизирующим факторам внешней и внутренней среды, что является одной из причин ускоренного старения и развития патологии, ассоциированной с возрастом. Проведенные С.-Петербургским институтом биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН эксперименты показали, что пептиды способны индуцировать дифференцировку клеток в зависимости от структуры добавляемого вещества. Доказано также, что целенаправленная индукция дифференцировки полипотентных клеток и использование биологического клеточного резерва различных органов и тканей организма составляют основу увеличения продолжительности жизни. В статье приводятся результаты доклинических исследований пептидных препаратов на различных уровнях.

**V.K. Khavinson, G.A. Ryzhak. Peptide regulation of the body's main functions**

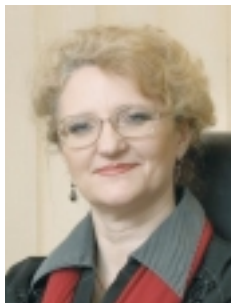
It has been proved that problems with peptide biological regulation decreases the resistance of the body to destabilizing factors of the external and internal environment, which is the main reason for accelerated aging and pathological processes associated with aging. The tests done by St. Petersburg Institute of Biological Regulation and Gerontology showed that peptides are capable of inducing the cell differentiation depending on the structure of the additive. It has also been proved that a targeted induction of differentiated pluripotential cells and the use of the biological cell reserves of human organs and tissues can prolongate life. The article tells about the results of preclinical studies of peptide medicines at different stages.

**Ключевые слова:** пептиды, пептидная биорегуляция, пептидные препараты

**Key words:** peptides, peptide biological regulation, peptide medicines



В.Х.Хавинсон.



Г.А.Рыжак.

**Н**еуклонное постарение населения диктует настоятельную необходимость поиска новых эффективных и безопасных средств профилактики и лечения заболеваний, ассоциированных с возрастом.

Коллектив ученых С.-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН на протяжении 35 лет занимается разработкой препаратов на основе пептидных биорегуляторов. В 1971 г. В.Х.Хавинсон и В.Г.Морозов впервые выделили из

гипоталамической области мозга, эпифиза, тимуса и сосудистой стенки пептидные биорегуляторы многоклеточных систем. 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: они 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 и развития патологии, ассоциированной с возрастом.

Была разработана технология выделения из органов и тканей животных пептидов, на основе которых были созданы лекарственные препараты, которые успешно применяются для профилактики и лечения различных патологических состояний, в том числе обусловленных возрастными изменениями. Так, уже более 25 лет на фармацевтическом рынке России находятся 5 препаратов — пептидных биорегуляторов на основе экстрактов из животного сырья: Тималин [20], Простатилен (Сампрост, Витапрост) [14],

В.Х.ХАВИНСОН, директор С.-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, засл. деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., проф.;

Г.А.РЫЖАК, заместитель директора по научной работе и новым технологиям С.-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф., galina@gerontologi.ru

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

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

**Таблица 2. Влияние пептидных препаратов на уровень смертности пациентов пожилого и старческого возраста**

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

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в контрольной группе



Эпиталамин [15], Кортексин [16], Ретиналамин [17].

На основании анализа аминокислотного состава полипептидов из органов и тканей животных были сконструированы синтетические короткие пептиды, послужившие основой для создания нового класса лекарственных препаратов — цитогенов. Один из препаратов этого класса — Тимоген [21] — давно и успешно применяется для лечения заболеваний, обусловленных нарушением иммунитета.

Важно отметить, что все разрабатываемые препараты защищены 175 патентами РФ, США, Европы, Австралии, Японии и др. стран [18, 19].

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 животных. Последующие эксперименты позволили выявить некоторые механизмы действия пептидных биорегуляторов.

Значительное увеличение средней продолжительности жизни животных, безусловно, было связано с тем, что низкомолекулярные пептиды, выделенные из эпифиза и тимуса, обладали достоверной противоопухолевой активностью, что выражалось в резком снижении в 1,4—7 раз частоты возникновения как спонтанных, так и индуцированных облучением или канцерогенами злокачественных опухолей у животных [6]. Следует подчеркнуть, что этот беспрецедентный уровень уменьшения количества опухолей был отмечен в подавляющем большинстве экспериментов (более 30). Резуль-

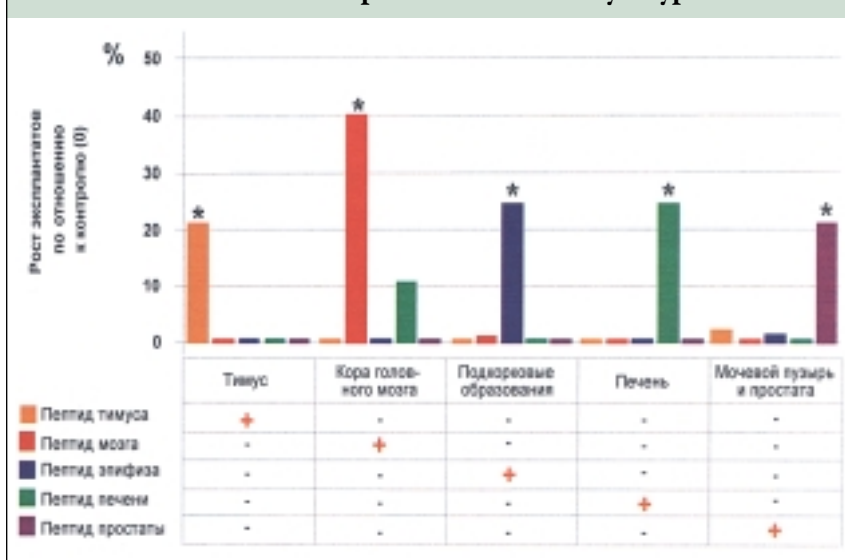
таты этих исследований, учитывая общий механизм канцерогенеза у всех млекопитающих, имеют огромное практическое значение для профилактики опухолей у людей.

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 (рис. 1) [1].

Было установлено, что короткие пептиды, выделенные из различных органов и тканей, а также их синтезированные аналоги (ди-, три-, тетрапептиды) обладают выраженной тканеспецифической активностью в органотипической культуре тканей (рис. 2). Воздействие пептидов приводило к тканеспецифической стимуляции синтеза белка в клетках тех органов, из которых эти пептиды были выделены.

Важнейшим экспериментальным фактом явилось обнаружение способности пептидов индуцировать дифференцировку полипотентных клеток (табл. 1) [2]. Так, добавление пептидов сетчатки к полипотентным клеткам эктодермы ранней гастролы 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 и у животных с генетически детерминированным пигментным ретинитом. 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.

**Рисунок 2. Пептидная тканеспецифическая регуляция роста эксплантатов тканей в органотипических культурах клеток**



Результаты исследования влияния пептида эпифиза эпиталона на продукцию мелатонина у обезьян различного возраста, проведенного специалистами НИИ медицинской приматологии РАМН, свидетельствуют о нормализующем влиянии эпиталона на уровень секреции мелатонина и кортизола у старых животных. Показано, что с возрастом наблюдается выраженное понижение функциональной активности эпифиза, которое может быть предотвращено введением эпиталона. Это делает перспективным применение препаратов эпифиза для коррекции гормонального дисбаланса, который лежит в основе возрастных патологических изменений в различных органах и тканях [3].

Результаты исследований указывали на перспективность применения пептидов в качестве геропротекторных препаратов. Учитывая актуальность поиска новых лекарственных средств — геропротекторов, были проведены доклинические исследования пептидных препаратов на различных уровнях.

Клиническое исследование с участием 152 пациентов в возрасте 60—89 лет, проведенное специалистами Института геронтологии АМН Украины, показало, что регулярное курсовое применение Тималина и Эпиталамина 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 [4].

Безусловным достоинством этой группы пептидных биорегуляторов-геропротекторов является от-

сутствие 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%.

В настоящее время разработаны новые лекарственные средства, предназначенные для профилактики и лечения заболеваний, ассоциированных с возрастом, что обусловлено высокой социальной значимостью данной проблемы. Так, для государственной регистрации представлены 5 новых пептидных биорегуляторов на основе экстрактов из разных тканей.

Препарат Хондролукс® выделен из хрящевой и костной тканей телят и предназначен для профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника [7]. Препарат оказывает тканеспецифическое действие на хрящевую ткань в органотипических культурах клеток молодых и старых крыс, а также в экспериментальных моделях посттравматического остеоартроза и постменопаузального остеопороза у крыс [5].

Огромное медико-социальное значение имеет нарушение мочеиспускания различного генеза, которым страдает, по разным оценкам, до 70% людей пожилого возраста — мужчины при хроническом простатите и аденоме предстательной железы и женщины с климактерическим синдромом. При этом важно отметить, что эффективного и безопасного средства для лечения людей с этой патологией практически нет. Нами разработан препарат Везустим® на основе экстракта из мочевого пузыря телят, который в предварительных клинических исследованиях на добровольцах оказался высокоэффективным средством, нормализующим мочеиспускание у мужчин пожилого возраста с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и у женщин в возрасте старше 50 лет при климактерическом синдроме [8]. Внедрение препарата в медицинскую практику позволит существенно повысить качество жизни людей старших возрастных групп.

Наиболее распространенной возрастной патологией, безусловно, признан атеросклероз, являющийся наиболее частой причиной инвалидизации и смертности людей разного возраста. Нам удалось разработать препарат Славинорм®, представляющий собой комплекс пептидов, выделенных из аорты телят, и нормализующий метаболизм в клетках сосудистой стенки [11]. В экспериментальных моделях препарат показал выраженный антиатеросклеротический и антиаритмический эффект. Так, в модели гиперлипидемии у крыс, индуцированной атерогенным рационом, содержавшим в масляной суспензии 10% холестерина и 1% холевой кислоты (из расчета

1,0 мл жировой нагрузки на 100 г массы тела) в течение 5 месяцев, показано, что Славинорм® обладает выраженным антиатерогенным эффектом, что выражается в оптимизации показателей липидного спектра крови, включая нормализацию коэффициента атерогенности за счет повышения содержания липидов высокой плотности и снижения содержания других фракций холестерина. В модели острого инфаркта миокарда у крыс Славинорм® проявлял противоишемический эффект, который выражался в достоверном уменьшении зоны некроза после 4-часовой окклюзии коронарной артерии по сравнению с показателем у контрольных животных и низкой частоте развития постокклюзионной аритмии. В экспериментальной модели гипертензии у крыс, индуцированной введением Питуитрина, внутрижелудочное введение Славинорма® приводило к нивелированию симптомов гипертензии, что выражалось в нормализации массы тела животных, массы сердца и почек, показателей артериального давления. В модели аритмии у крыс Славинорм® показал способность предотвращать развитие аритмии, вызываемой инъекцией хлорида кальция. На основании результатов доклинического изучения были сформулированы показания к применению препарата: при атеросклеротическом поражении сосудов, нарушении микроциркуляции в органах и тканях при различных заболеваниях и патологических состояниях, старении, в том числе при облитерирующем эндартериите нижних конечностей, нарушении мозгового кровообращения атеросклеротического и ангиоспастического генеза, диабетической ангиопатии, вазовегетативных проявлениях климактерического синдрома.

Важной социально-демографической проблемой является повышение рождаемости. Одним из путей решения этой задачи является лечение бесплодия у мужчин, обусловленное нарушением сперматогенеза. Разработанный нами препарат Тестонорм®, содержащий пептиды семенников телят, проявлял протекторное и корректирующее действие на сперматогенез в экспериментальной модели радиационного старения у самцов крыс, выражавшемся в торможении снижения функции семенников при условии введения препарата до начала разрушающего действия рентгеновского облучения или в восстановлении сперматогенеза, если препарат вводили после наступления патологического состояния семенников после тотального облучения [9]. Это дает основание ожидать эффективность применения Тестонорма® для профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся гипофункцией семенников, в том числе при некоторых формах мужского бесплодия.

Пептидный биорегулятор Вентвил® содержит пептиды, выделенные из печени телят [10]. Резуль-

таты экспериментального изучения показали, что Вентвил® оказывает тканеспецифическое действие, проявляющееся в стимуляции роста эксплантатов ткани печени молодых и старых крыс в органотипических культурах за счет регуляции процессов метаболизма в гепатоцитах, регулирует процессы метаболизма в печени, нормализует синтез белка в клетках печени, способствует восстановлению функции гепатоцитов. На основании результатов экспериментального изучения предполагается эффективность применения Вентвила® при различных формах острого и хронического поражения печени как инфекционного, так и токсического генеза, в том числе при остром и хроническом гепатите (инфекционном, токсическом, лекарственном); хронической интоксикации (в том числе алкогольной); при старении для повышения резервных возможностей печени.

Все пептидные биорегуляторы предполагается выпускать в двух лекарственных формах — растворах для инъекций и таблетках.

Новым важным направлением является разработка лекарственных препаратов на основе коротких пептидов, полученных методом химического синтеза, но являющихся аналогами эндогенных пептидов. За-

вершено доклиническое изучение двух тетрапептидов. Один из них — Бронхоген® оказывает выраженное протекторное и нормализующее действие на клетки эпителия слизистой оболочки бронхов и в предварительных клинических исследованиях на добровольцах проявил высокую эффективность при лечении хронического бронхита, в том числе с астматическим компонентом [13]. Другой тетрапептид — Панкраген® нормализует функцию клеток поджелудочной железы; результаты предварительного клинического изучения выявили высокую эффективность препарата для оптимизации углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа, а также при лечении хронического панкреатита [12].

Таким образом, многолетний опыт экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о перспективности расширения линейки лекарственных препаратов пептидных биорегуляторов на основе экстрактов из тканей животных или их синтетических аналогов, что позволяет существенно повысить эффективность лечения многих патологий, в том числе ассоциированных с возрастом, и улучшить качество жизни, в первую очередь людей старших возрастных групп.

#### ИСТОЧНИКИ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Поворознюк В.В., Хавинсон В.Х., Макогончук А.В., Рыжак Г.А., Креслов Е.А., Голкалова И.В. Изучение влияния пептидных регуляторов на структурно-функциональное состояние костной ткани крыс при старении. — Успехи геронтологии. — 2007. — Т. 20, №2. — С. 134—137.
6. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение. // СПб.: Наука. — 2003. — 223 с.
7. Хавинсон В.Х. и соавт. Патент РФ №2302872. 2007.
8. Хавинсон В.Х. и соавт. Патент РФ №2302867. 2007.
9. Хавинсон В.Х. и соавт. Патент РФ №2302874. 2007.
10. Хавинсон В.Х. и соавт. Патент РФ №2301071. 2007.
11. Хавинсон В.Х. и соавт. Патент РФ №2301072. 2007.
12. Хавинсон В.Х. и соавт. Патент РФ №2242241. 2003.
13. Хавинсон В.Х. и соавт. Патент РФ №2255757. 2004.
14. Хавинсон В.Х. и соавт. Патент РФ №1417244. 1993.
15. Хавинсон В.Х. и соавт. Патент РФ №944191. 1993.
16. Хавинсон В.Х. и соавт. Патент РФ №1298979. 1993.
17. Хавинсон В.Х. и соавт. Патент РФ №1436305. 1993.
18. Хавинсон В.Х. и соавт. Патент РФ №2363488. 2009.
19. Khavinson V. et al. US Patent №6,642,201. 2003.
20. Khavinson V. US Patent №6,727,227. 2004.
21. Morozov V., Khavinson V. US Patent №5,070,076. 1991.
22. Morozov V., Khavinson V. US Patent №5,538,951. 1996.