

Регуляторные пептиды и гомеостаз

В. Х. Хавинсон, Т. В. Кветная

ВЛАДИМИР ХАЦКЕЛЕВИЧ ХАВИНСОН — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН. Область научных интересов: геронтология, иммунология, физиология и химия пептидов.

ТАТЬЯНА ВИКТОРОВНА КВЕТНАЯ — доктор биологических наук, ученый секретарь, руководитель лаборатории биogerонтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН. Область научных интересов: геронтология, онкология, нейроиммуноэндокринология.

197110 Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3, Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН.
тел. (812)230-68-86, факс (812)230-00-49, E-mail ibg@gerontology.ru

Проблема изучения механизмов поддержания гомеостаза занимает особое место в современной биологии и медицине. Многочисленные исследования последних двух десятилетий показали, что основные системы, ответственные за поддержание гомеостаза в многоклеточном организме (нервная, эндокринная и иммунная), имеют единый механизм химической регуляции. Ключевым звеном данного механизма является продукция и секреция ряда клеточных медиаторов, объединенных общим названием *регуляторные пептиды*, к которым относятся: пептидные гормоны, цитокины (интерлейкины, хемокины, факторы роста, цитомины и др.) [1, 2].

Регуляторные пептиды полифункциональны и плейотропны [3–5], что и определяет их важную роль в организме. Спектр регуляторных пептидов чрезвычайно широк. В справочном руководстве [6] представлена детальная информация о более чем 300 биологически активных пептидах и их аналогах. В настоящее время можно с полным основанием утверждать, что регуляторные пептиды играют ключевую роль в поддержании гомеостаза. Стало ясно, что одной из наиболее существенных функций регуляторных пептидов является их способность к оптимальному и в высшей степени мобильному сочетанию синтеза и/или высвобождения (релизинга) в нужном месте и в нужное время [5, 7]. В рамках данной статьи невозможно рассмотреть роль всех регуляторных пептидов, поэтому остановимся только на биологических эффектах наиболее значимых из них.

Пептидные гормоны

Вещество Р. Одним из первых пептидов, обнаруженных одновременно в кишечнике и мозге, было вещество (субстанция) Р [8]. Вещество Р выявлено также в слюнных железах и надпочечниках, но наибольшее содержание его зарегистрировано во всех отделах желудочно-кишечного тракта, особенно в двенадцатиперстной и тощей кишке [9]. Иммуногистохимически показано, что иммунореактивностью к веществу Р обладают нейроны ауэрбаховского и мейснеровского сплетений кишечника и энтерохромаффинные клетки (ЕС-клетки) двенадцатиперстной и толстой кишки [10]. Основные биологические эффекты вещества Р сводятся к сильному спазмогенному действию на все сегменты пищеварительного тракта, к временному снижению кровяного давления в резуль-

тате периферической вазодилатации при внутривенном и внутриартериальном введении, к седативному действию (в связи с чем вещество Р предположительно считают физиологическим транквилизатором). Повышение уровня этого пептида в организме связывается также с формированием болевых ощущений [11].

Гастрин и холецистокинин. Под названием «гастрин» известна большая группа кишечных гормонов, образующих «семейство» гастрина: гастрин, холецистокинин (ХЦК) и их структурные варианты. Описаны гастрины Г₃₄, Г₁₇, Г₅ или пентагастрин, отличающиеся по своим биологическим свойствам и распределению. За биологический эффект в молекуле гастрин отвечает пептид, локализованный на С-концевом участке гормона [12]. Синтез гастрин происходит в G-клетках слизистой оболочки антрального отдела желудка в виде предшественника, из которого под действием специфических протеолитических ферментов образуются Г₃₄ и затем Г₁₇, являющиеся циркулирующими в крови формами. Пентагастрин — концевой олигопептид гастринов Г₃₄ или Г₁₇ — обладает наиболее высокой биологической активностью. Гастрин — первый гормон желудочно-кишечного тракта, который был синтезирован и использован для экспериментальных исследований [1].

Описаны несколько молекулярных вариантов холецистокинина — ХЦК₃₃ и более короткие формы. Биологическая активность этого гормона, так же как и гастрин, связана с С-терминальным фрагментом, состоящим из 8 аминокислотных остатков (ХЦК₈), причем последние 5 идентичны 5 аминокислотным остаткам молекулы гастрин. Иммуногистохимическое изучение гастрин с СООН-терминальной специфической антисывороткой позволило обнаружить гастрин или ХЦК-подобные пептиды не только в эндокринных клетках, но также и в нервных волокнах желудочно-кишечного тракта, гипоталамусе, сером веществе головного мозга — III и IV слое коры больших полушарий, нейроаденогипофизе [1, 13, 14]. В то время как гастрин ускоряет размножение клеток в слизистой оболочке желудка, ХЦК стимулирует пролиферацию в экзокринной части поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишке и желчном пузыре [3, 12].

Соматостатин — антагонист гормона роста — получил свое название в соответствии с этим эффектом. Подавляет многие соматические функции (особенно в желудочно-кишечном тракте) и элементы

поведения, ингибирует выход соматотропина и ряда других регуляторных пептидов, в связи с чем его называют «панингибином» (всеобщим ингибитором) [4]. Соматостатин впервые был выделен из бычьего гипоталамуса [15]. Радиоиммунологическим методом соматостатин был обнаружен также в желудке и в поджелудочной железе, причем в тех же концентрациях, что и в гипоталамусе [16]. С помощью иммуногистохимических исследований была продемонстрирована локализация соматостатина в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, где он, по-видимому, синтезируется и транспортируется в каудальном направлении, в нервных волокнах нейрогипофиза, в D-клетках слизистой оболочки антрального отдела желудка и поджелудочной железы, в тонких нервных волокнах стенки кишечника, в щитовидной железе [17]. В стенке кишечника соматостатинсодержащие нервные волокна преобладают в межмышечном и подслизистом сплетениях, тесно прилегая к телам нервных клеток, формируют сеть в слизистой оболочке; нередко их находят также в мышечной оболочке [16]. Зарегистрировано присутствие соматостатина в крови [18]. При этом более высокий уровень его содержания, определенный в портальной вене и венах, оттекающих от желудка, указывает на короткое время существования этого пептида. Таким образом, соматостатин может освобождаться из D-клеток слизистой оболочки и оказывать паракринное влияние, или попадать в системную циркуляцию, действуя при этом как типичный гормон.

Инсулин. Основным местом продукции инсулина являются островки Лангерганса поджелудочной железы, в составе которых находится до 60–70% секретирующих его В-клеток [19]. Помимо поджелудочной железы, инсулин обнаружен в ткани слюнных желез [20], в эпителии гортани человека и собак, в головном мозге, печени, сердце, почках, плазме крови крыс после их декапитации и в печени, сердце и почках людей, умерших от инфаркта миокарда. Присутствие иммунореактивного инсулина в экстрактах внепанкреатических тканей и биологических жидкостях предполагает множественность мест его биосинтеза. Однако в настоящее время этот вопрос остается открытым.

Тканевыми мишенями для инсулина являются жировая ткань, мышцы, печень. Его главная функция — регуляция уровня содержания глюкозы в крови путем стимуляции ее поглощения клетками и накопления ее в составе гликогена. Инсулин также снижает образование и концентрацию аминокислот в экстрацеллюлярной жидкости, оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферацию клеток [3, 21, 22].

Глюкагон. Пептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков, имеет идентичную с секретинном последовательность из 14 аминокислот, что дает основание предполагать существование общего гена для этих двух пептидов. В связи со сходством их структуры и вызываемых эффектов (оба стимулируют секрецию инсулина, ингибируют желудочную секрецию и гастроинтестинальную подвижность) глюкагон и секретин, а также вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и гастроингибирующий пептид (ГИП) объединены в семейство секретина [12].

Глюкагон, подобно инсулину, через портальную систему достигает печени, которая является для него главным органом-мишенью и, наряду с жировой тка-

нью, очень богата рецепторами к нему. В печени глюкагон стимулирует распад гликогена (причем гликогенолиз происходит при очень низкой концентрации гормона) путем активации аденилатциклазной системы и каскада реакций, усиливающих продукцию АМФ. Другие важные эффекты глюкагона — стимуляция образования кетоновых тел и липолиза жировой ткани, ингибирование синтеза ДНК, увеличение экскреции Mg, Ca и фосфатов, Na, K и хлоридов. Глюкагон тормозит секрецию соляной кислоты в желудке, стимулирует желчеотделение, а также секрецию гормона роста, инсулина и соматостатина [21, 24]. Помимо поджелудочной железы, глюкагонподобная иммунореактивность была зарегистрирована в слизистой оболочке желудка и кишечника многих видов млекопитающих, включая человека [25].

Бомбезин. Пептид, выделенный в 1971 г. из кожи лягушек, позднее был обнаружен в желудочно-кишечном тракте, особенно в антральном отделе желудка и проксимальных участках двенадцатиперстной кишки, в легких, мозге человека, собак, крыс [14, 26]. Иммуногистохимические исследования показали, что бомбезин локализуется в тонких нервных волокнах подслизистой оболочки на всем протяжении кишечника, а также в некоторых эндокринных клетках слизистой оболочки. Высокое содержание бомбезина обнаруживается в терминалах и аксонах нейронов гипоталамуса, лимбических отделах коры мозга [27]. Бомбезинподобная иммунореактивность выявлена также в легких эмбрионов и новорожденных человека. Установлено, что бомбезин в желудочно-кишечном тракте стимулирует выброс гастрина, процессы секреции в поджелудочной железе, двигательную активность кишечника, усиливает опорожнение желчного пузыря. В легких он действует как бронхоконстриктор. Сокращает также гладкую мускулатуру матки и мочевыделительной системы и вызывает сужение сосудов почки, тем самым активизируя ренин-ангиотензиновую систему и приводя к повышению артериального давления [12]. Кроме того, бомбезин является мощным гипотермическим фактором (не обладающим при этом гипотензивным действием) и умеренно ингибирует аппетит [3].

Нейротензин — пептид, выделенный в 1973 г. из бычьего гипоталамуса [28]. В мозге нейротензин обнаружен главным образом в гипоталамусе и базальных ганглиях. Несмотря на то, что нейротензин был впервые выделен из мозга, максимальные его количества обнаружены в кишечнике (особенно в подвздошной кишке). По-видимому, нейротензин может высвобождаться в кровь и действовать как «классический» гормон [25]. Судя по всему, нейротензин является гипотензивным гормоном. Кроме того он стимулирует сокращение мускулатуры желудочно-кишечного тракта, подавляет вызванную пентагастрином секрецию соляной кислоты в желудке, стимулирует выброс глюкагона и ингибирует высвобождение инсулина [3, 25].

Эндорфины и энкефалины. Эти пептиды относят к общей группе эндогенных опиатов, получившей название «эндорфины» — эндогенные морфины. Их открытие стало возможным благодаря появлению высокочувствительных методов обнаружения опиатных рецепторов мозга [29]. Первыми были выделены из мозга свиньи и охарактеризованы два пептида, со-

стоящие из 5 аминокислотных остатков: метионин- и лейцин-энкефалины, затем были обнаружены и другие пептиды, оказывающие действие, аналогичное эффектам экзогенных наркотиков. Биохимические исследования показали, что характерная для большинства эндорфинов аминокислотная последовательность содержится в С-терминальной части пептида γ -липотропина (γ -ЛТ), состоящего из 91 аминокислотного остатка. Самым большим пептидом этого класса является β -эндорфин, включающий аминокислотную последовательность 61–91 γ -ЛТ. Соответствующий энкефалин имеет аминокислотную последовательность 61–65 γ -липотропина [30, 31].

Распределение энкефалинов, имеющих короткую молекулу и состоящих из 5 аминокислотных остатков, резко отличается от такового для эндорфинов, имеющих более длинную молекулу. Энкефалины широко представлены в желудочно-кишечном тракте, где они концентрируются в антральном отделе желудка и проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. С помощью иммуногистохимических методов энкефалиноподобная реактивность выявлена в эндокринных клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, в телах нейронов межмышечного сплетения, в тонких нервных волокнах подслизистой оболочки антрального отдела желудка и мышечной оболочки, а также в симпатических ганглиях и нервных волокнах некоторых периферических органов [32, 33]. Установлено, что энкефалины кроме антиболевых эффектов могут усиливать мышечный тонус и опорожнение желудка, уменьшать кишечное транзитное время.

Область распространения эндорфинов более узкая: это гипоталамус, таламус и средний мозг, передняя и средняя доли гипофиза. В желудочно-кишечном тракте эндорфинов пока не обнаружено. Эндорфины, распространенные в ЦНС, вероятно вовлечены в осуществление контроля над болью и эмоциями.

Цитокины и подобные им пептиды

Цитокины представляют собой либо белки, либо гликопротеины с молекулярной массой 15–60 кД. Основная масса цитокинов вырабатывается в активированных клетках иммунной системы, но некоторая часть продуцируется и другими клетками (фибробластами, эндотелиоцитами и др.) [34]. Цитокины не имеют антигенной специфичности. Они выполняют функции медиаторов межклеточных взаимодействий в иммунных реакциях, процессах гемопоэза, развитии воспаления и других жизненно важных компонентах системы гомеостаза [35].

Среди множества цитокинов, в соответствии с преобладающей направленностью их действия выделяют следующие основные группы [34, 36]:

интерлейкины (IL1–IL23), участвующие в процессах взаимодействия лейкоцитов;

интерфероны (INF- α , β , γ), обладающие противовирусной активностью;

факторы некроза опухолей (TNF α и β);

колониестимулирующие факторы — гемопоэтические цитокины: гранулоцитарно-макрофагальный CSF, макрофагальный CSF, гранулоцитарный CSF; эритропоэтины; лейкозингибирующий фактор; фактор стволовых клеток SCF — плейотропный фактор роста,

действующий на кроветворные клетки, начиная с уровня стволовых;

хемокины — хемотаксические цитокины, участвующие во многих иммунных и воспалительных реакциях в качестве хемоаттрактантов и активаторов специфических лейкоцитов;

факторы роста: цилиарный нейротропный фактор — фактор роста и дифференцировки клеток нервной системы; семейство эпидермальных факторов роста; факторы роста фибробластов; гепатоцитарный фактор роста; инсулиноподобный фактор роста; фактор роста нервов; фактор роста, происходящий из тромбоцитов; трансформирующий фактор роста бета (полифункциональный пептид-иммуносупрессор).

Среди других цитокинов, не вошедших в перечисленные группы, большой интерес представляют: онкостатин М (OSM) — плейотропный цитокин, действующий на рост и дифференцировку многих типов клеток; происходящий из тромбоцитов эндотелиальный фактор PD-ECGF — специфический митогенный фактор для эндотелиальных клеток, действует и на другие клетки; фактор MIF, ингибирующий миграцию макрофагов, в последнее время охарактеризован как нейрогормон с цитокиновой способностью, направленной на активацию макрофагов; фактор PAF, активирующий тромбоциты, действует на тромбоциты и некоторые другие клетки организма.

Цитокины могут осуществлять свое действие разными способами: аутокринным (на клетки, их же продуцирующие), паракринным (на клетки микроокружения) и эндокринным (на дистантно расположенные клетки). Для реализации эффектов цитокинов необходимо наличие специфических рецепторов на поверхности клеток-мишеней.

Характерной особенностью цитокинов является то, что они действуют не автономно, а системно, — если какая-то клетка-продуцент начинает выработку цитокинов, тем самым она «запускает» цепь последующих цитокиновых реакций в других клеточных элементах [34].

К наиболее важным параметрам действия системы цитокинов относят [36]: индуцибельность, локальность функционирования (в норме), избыточность, взаимосвязанность и взаимодействие компонентов.

Цитомедины

Цитомедины были впервые обнаружены В.Х. Хавинсоном и В.Г. Морозовым [37] в различных органах и тканях в начале 1970-х годов как пептидные комплексы, участвующие в регуляторных процессах центральной нервной системы. Сам термин (от греческого *cytos* — клетка и латинского *mediator* — посредник) был предложен ими позднее, в 1981 г. [38]. Впервые эти соединения были выделены из гипоталамической области мозга, эпифиза и тимуса крупного рогатого скота, а вскоре и из сосудистой стенки. Впоследствии цитомедины удалось идентифицировать практически во всех органах и тканях [39]. В основу названий отдельных цитомединов положена их тканевая принадлежность. Так, например, цитомедин из эпителиальной области тимуса назвали эпителиамин, из тимуса — тималин, из эндотелия сосудов — эндотелиин, из сердца — кордиалин и т.п. Установлено, что цитомедины представляют собой комплексы щелочных полипептидов с относительно небольшой молекулярной массой

(обычно не более 10 кД). Показано, что полипептидные фракции, входящие в состав каждого цитомединового комплекса (таких фракций бывает 2—3 десятка), характеризуются однотипными, но не одинаковыми, свойствами, что, по-видимому, гарантирует высокую биологическую эффективность и надежность этой регуляторной системы (при «выпадении» какой-либо фракции есть возможность ее замены другой, обладающей аналогичным эффектом) [39].

Уже в первых экспериментальных исследованиях было обнаружено, что цитомедины, выделенные из эпифиза и тимуса (эпиталамин и тималин), обладают противоопухолевым действием [40, 41, 42, 43]. Изучение цитомединов тимуса показало, что они имеют самое непосредственное отношение к регуляции иммунных процессов. Было показано также, что цитомедины тимуса, костного мозга и лимфоцитов регулируют соотношение Т- и В-лимфоцитов в организме [38], тем самым в значительной мере определяя статус межклеточных взаимоотношений в системе иммунитета. Получены также данные о влиянии цитомединов на гуморальное звено системы иммунитета [39].

К важнейшим свойствам цитомединов относится их способность ингибировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [44]. Это свойство позволяет им играть важную роль природных антиоксидантов, что имеет большое значение в реализации эндогенных механизмов противоопухолевой защиты и замедлении старения организма. Известно, что процесс старения организма включает в себя как снижение иммунного статуса, так и возрастание риска возникновения новообразований. По современным представлениям, имеется много общего между процессами старения и развитием последствий воздействия ионизирующей радиации. В обоих случаях активизируются процессы ПОЛ, что в конечном итоге подавляет сопротивляемость организма различным неблагоприятным факторам и повышает частоту возникновения новообразований. Исходя из этого, цитомедины можно рассматривать как естественные природные иммуно-, геро- и радиопротекторы.

Цитомедины, как это свойственно пептидным биорегуляторам, воздействуют непосредственно на рецепторы, т.е. являются истинными трансмиттерами. При этом надо иметь в виду, что возникающая триггерная реакция может вовлечь в этот процесс некоторое количество вторичных и даже третичных посредников; причем каждая новая ступень этого каскада может увеличивать количество вариантов возможных эффектов в геометрической прогрессии [45]. При анализе механизма действия цитомединов следует учитывать тот факт, что их влияние на клетки опосредовано изменением соотношения циклических нуклеотидов путем регуляции активности кальмодулина и таких важных клеточных ферментов, как аденилатциклаза, фосфодиэстераза и Са-зависимая протеинкиназа. Их воздействие тесно связано также со многими другими молекулярными механизмами жизнедеятельности клеток [38, 39, 46].

Эффективность воздействия цитомединов максимальна в отношении того органа, из которого они были выделены [46]. Цитомедины представляют собой естественные продукты жизнедеятельности клеток [39]. Это обстоятельство особенно существенно при

анализе сферы применения цитомединов. Очевидно, что феномен постоянного генетически детерминированного, т.е. естественного, присутствия этих веществ в нормально функционирующем организме является надежной гарантией безопасности применения препаратов цитомединов, по крайней мере, в физиологических концентрациях. Есть все основания предполагать, что препараты класса цитомединов имеют большой потенциал для использования в качестве средств профилактики и лечения многих заболеваний [39, 44].

Синтетические короткие пептиды

Активное изучение регуляторных пептидов привело к радикальному переосмыслению механизмов регуляции гомеостаза. Выяснилось, что во многих случаях воздействие на физиологические процессы оказывают не целые молекулы пептидов, а их небольшие фрагменты, олигопептиды. Это обстоятельство привело к возникновению представлений о том, что регуляция и координация функций организма могут осуществляться за счет ключевых фрагментов полипептидов, отщепляющихся от достаточно длинных молекул в соответствии с состоянием и потребностями организма. Эти фрагменты обладают определенной направленностью действия, специфичностью и адекватной активностью. Такой тип регуляции назвали процессинговой регуляцией [44], благодаря которой путем активации соответствующих пептидаз быстро формируются в нужном месте и в нужное время короткие регуляторные молекулы из их более длинных и инерционных предшественников. Таким образом, процессинговая регуляция обладает высокой гибкостью и эффективностью.

Химический синтез коротких пептидов на основании аминокислотного анализа комплексных препаратов — цитомединов тимуса и эпифиза, и разработка методов коррекции гомеостаза с помощью этих средств представляют собой попытку моделирования процессинговой регуляции. К настоящему времени синтезированы несколько коротких пептидов. Наиболее изученными из них являются тимоген, вилон и эпиталон [44].

Тимоген — синтетический дипептид (Glu-Trp), представляющий аналог вещества, выделенного из тимуса методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [39, 44]. Результаты экспериментального изучения сравнительного влияния цитомедина тималина и тимогена на иммунологическую реактивность, систему гемостаза и метаболизм при вторичных иммунодефицитных состояниях показали, что равноэффективные дозы тимогена на один-три порядка меньше доз тималина [47]. Изучение механизмов действия тимогена показало, что он влияет на внутритимическую дифференцировку Т-лимфоцитов [48]. Было обнаружено, что на молекулярном уровне в основе этого эффекта лежит активация трансмембранного обмена ионов кальция в клетке и перераспределение внутриклеточного содержания цАМФ и цГМФ за счет изменения активности ферментов метаболизма циклических нуклеотидов. Эти события приводят к изменениям процессов репликации, транскрипции и репарации ДНК, индуцирующих экспрессию генов с последующей пролиферацией и дифференцировкой соответствующих популяций лимфоцитов [49].

В условиях эксперимента обнаружена способность тимогена ингибировать спонтанный и индуцированный радионуклидами канцерогенез, а также оказывать геропротекторный эффект [44]. Получены данные о том, что применение тимогена способствовало повышению резистентности организма к микробным и грибковым инфекциям путем стимуляции функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов. Выявлены также противовоспалительная и антигистаминная активности тимогена [44].

Вилон — дипептид (Lys-Glu), полученный синтетически на основании анализа аминокислотного состава комплексного препарата тимуса — тималина. Экспериментальное изучение вилона показало, что этот дипептид, аналогично тимогену, способен стимулировать клеточный иммунитет и неспецифическую резистентность организма. Механизм его действия, по-видимому, связан с его активирующим влиянием на Т-клетки. Это подтверждается данными, полученными в экспериментах *in vitro*: вилон вызывал повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в тимоцитах и макрофагах, что является одним из механизмов активации клеток [44].

В ходе многочисленных экспериментов было выявлено, что вилон активно воздействует на иммунные реакции путем усиления экспрессии рецепторов на Т- и В-лимфоцитах, а также стимулируя выработку интерферонов и интерлейкинов.

В экспериментах на лабораторных животных было установлено, что терапевтическое применение вилона стимулирует репаративные процессы в органах и тканях после облучения [50]. В большей степени этот эффект относится к воздействию на тимус и Т-лимфоциты, а также на стволовые клетки кишечника. Кроме того, установлено стимулирующее действие вилона на процессы регенерации поврежденной печени, а также выраженное репаративное действие препарата при применении у животных с тяжелыми инфекционными посттравматическими осложнениями [44].

Изучение влияния длительного применения вилона на качество жизни экспериментальных животных показало увеличение средней продолжительности жизни и снижение частоты возникновения новообразований [51]. Применение вилона повышало выносливость животных. При этом отмечалось увеличение массы тела, снижение двигательной активности и температуры тела. Последнее связано с замедлением метаболических процессов, что увеличивает продолжительность жизни животных [52].

Эпиталон разработан исходя из анализа аминокислотного состава эпиталамина и представляет собой синтетический тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly, который, как предполагается, может обладать более высокой биологической активностью, чем его предшественник эпиталамин [50].

Экспериментальное изучение эпиталона еще далеко от завершения. На данном этапе можно говорить об отдельных уже выявленных свойствах этого препарата. Так, например, обнаружено, что применение эпиталона нивелирует последствия пинеалэктомии у животных, выражающиеся в структурно-функциональной перестройке эндокринных клеток в пилорическом отделе желудка и кальцитонинсодержащих клеток щитовидной железы. При сравнении эффек-

тивности эпиталона и эпиталамина в этих условиях было установлено, что их действие носит односторонний характер, однако эффект эпиталона наступает быстрее и выражен в большей степени, чем у эпиталамина [53, 54]. Полученные результаты позволяют предположить, что применение эпиталона может способствовать восстановлению адаптационных реакций организма, необходимых для поддержания гомеостаза.

Важные результаты получены в экспериментах по изучению влияния эпиталона на продукцию мелатонина и кортизола у старых обезьян [54]. Известно, что уровень мелатонина при старении человека и животных заметно снижается, что приводит к нарушению биологических ритмов, а также возникновению расстройств в деятельности эндокринной, нервной и иммунной систем [55]. Со снижением продукции мелатонина связывают также развитие возрастных нейродегенеративных заболеваний. Нормализация выработки мелатонина и кортизола чрезвычайно важна для организма, так как именно циркадные ритмы секреции данных гормонов определяют ритмичную суточную деятельность различных органов и, прежде всего, нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и иммунной систем. Применение экзогенного мелатонина оказывает геропротекторное действие, однако при этом в ряде случаев возникают значительные побочные эффекты, такие как неопластический рост [51]. Поэтому оптимальным представляется применение стимуляторов эндогенной секреции мелатонина. Одним из таких веществ является физиологически активный синтетический тетрапептид эпиталон. Было обнаружено, что применение эпиталона приводило к статистически достоверному повышению концентрации мелатонина у старых обезьян в вечернее время, тогда как у молодых обезьян введение эпиталона не оказывало влияния на содержание мелатонина в крови. Также было выявлено, что введение эпиталона у старых животных восстанавливало не только секрецию мелатонина, но и циркадные ритмы содержания кортизола в периферической крови. Полученные результаты указывают на высокую перспективность применения эпиталона для коррекции гомеостатического дисбаланса, формирующегося при старении, и нормализации функций жизненно важных органов и систем.

Таким образом синтетические короткие пептиды представляют собой новый класс биорегуляторов, обладающих высокой тканеспецифической активностью в сверхмалых дозах. Эти вещества являются физиологическими корректорами гомеостаза и могут быть рекомендованы для профилактики и лечения различных заболеваний, а также для замедления возрастной инволюции органов и тканей в процессе старения организма.

Представленные данные свидетельствуют о сложном комплексе взаимодействия нейрогуморальных процессов, обеспечивающих регуляцию гомеостаза организма. Результаты современных исследований позволяют считать, что ведущую роль в механизмах клеточных взаимодействий играют пептиды, которые координируют процессы биосинтеза путем воздействия на экспрессию генов. Многообразие пептидов и их биологических эффектов, обеспечивающих стабильность функционирования организма, позволяет говорить о пептидергической регуляции, как ведущем

звене гомеостаза и жизнеобеспечения организма. В основе пептидергической регуляции лежит общий тип получения и переноса информации на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях. Именно наличие универсального химического языка объединяет три системы, управляющие жизнедеятельностью организма — нервную, эндокринную и иммунную — в единый механизм регуляции функций.

Пептидергическая регуляция гомеостаза обеспечивает постепенные изменения в спектре биологической активности отдельных пептидов, способных адекватно реагировать на разнообразие вмешательств в жизнедеятельность организма. При этом, вероятно, сложные цепные реакции всего континуума регуляторных пептидов могут инициироваться первичным изменением уровня одного из них. Характерной особенностью пептидергической регуляции гомеостаза является упомянутый выше процессинг полипептидов.

Резюмируя все изложенное, следует подчеркнуть, что изучение пептидергической регуляции гомеостаза представляет собой новое научное направление, открывающее большие перспективы в познании фундаментальных механизмов жизнедеятельности и в разработке принципиально новых способов коррекции физиологических функций организма с целью профилактики и лечения различных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гроссман М. Краткая история эндокринологии пищеварения. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы. Пер. с англ. Под ред. М. Гроссмана. М.: Медицина, 1981, с. 13—17.
2. Кветной И.М., Ин гель И.Э., Хавинсон В.Х. Вестник образования и развития науки РАЕН, 2001, т. 5, № 2, с. 151—159.
3. Ашмарин И.П., Каменская М.А. Нейропептиды в синаптической передаче. Серия «Физиология человека и животных». Т. 34. М.: ВИНТИ, 1988, 184 с.
4. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. Биохимия, 1986, т. 51, № 4, с. 531—545.
5. Гомазков О.А. Научные доклады высшей школы «Биологические науки». М.: Высшая школа, 1991, № 11, с. 5—19.
6. Гомазков О.А. Физиологически активные пептиды: справочное руководство. М.: ИПГМ, 1995, 144 с.
7. Гомазков О.А. Успехи современной биологии, 1996, т. 116, № 1, с. 60—68.
8. Hughes J., Smith T., Kosterlitz H. Nature, 1975, v. 258, p. 577—579.
9. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Biogerontology, 2000, № 1, p. 55—59.
10. Olson G.A., Olson R.D., Kastin A.J. Peptides, 1985, v. 7, № 5, p. 907—933.
11. Ghatei M.A., Bloom S.R., Langevin H. e. a. Brain Res., 1984, v. 293, № 1, p.101.
12. Смирнов В.С., Селиванов А.А. Биорегуляторы в профилактике и лечении гриппа. СПб.: Наука, 1996, 69 с.
13. Polak J.M., Path M., Bloom S.R. World. J. Surg., 1979, v. 3, № 4, p. 393—406.
14. Snyder S.H. Amer. J. Psychiatry, 1978, v. 135, p. 645—652.
15. Cuello A.C., Gaffre G., Milstein C. Proc. Nat. Acad. Sci., 1979, v. 76, p. 3532—3536.
16. Jessel T.M., Wotack M.D. Trends Neurosci., 1985, v. 8, p. 43—45.
17. Handelman G.E., Shults C.W., O'Donohue T.L. Int. J. Develop. Neurosci., 1987, v. 5, № 1, p. 11—15.
18. Foa P.P. Biomed. Res., 1985, v. 6 (suppl.), p. 3—17.
19. Принцева О.Ю., Нарбуттаева А.В., Шубникова Е.А. Проблемы эндокринологии, 1978, № 2, с. 93—98.
20. Дейнеко Г.М., Кветной И.М. Архив патологии, 1983, № 2, с. 41—44.
21. Elliot P.J., Nemeroff C.B. In: Neural and Endocrine Peptides and Receptors. Ed. T.W. Moody. N.Y.: Plenum Press, 1986, p. 219.
22. Helmstaedter V., Feurle G.E., Forssmann W.G. Cell Tissue Res., 1977, v. 177, p. 29—46.
23. Keast J.R., Furness J.B., Costa M. Cell Tiss. Res., 1984, v. 237, № 9, p. 299—308.
24. Delfs J.R. In: Senile dementia Alzheimer type. Proc. 5th Tarbox Symp.: Norman Rockwell Conf. Alzheimer disease, Lubbock, Tex., Oct. 18—20, 1984. N.Y., 1985, p. 243—261.
25. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А. APUD-система (общепатологические и онкологические аспекты). Части I и II. Обнинск, 1993, с. 127, с. 109.
26. Soveny C., Mercuri J., Hansky J. Regulatory peptides, 1984, v. 9, p. 61—68.
27. Fujita T., Kobayashi S. Int. Rev. Cytol., 1977, Suppl. 6, p. 187—233.
28. Dobbs R., Unger R. Contemp. Metab. New York, London. 1982, v. 2, p. 61—63, 94—118.
29. Morozov V.G., Khavinson V.Kh. US Patent, № 5538951, 1996.
30. Hill D.J., Milner R.D. Pediatr. Res., 1985, v. 19, № 9, p. 879—887.
31. Schultzberg M., Hökfelt T., Lundberg J.M. Acta Physiol. Scand., 1978, v. 103, p. 473—477.
32. Ярилин А.А. Иммунология, 1997, № 5, с. 7—14.
33. Rehfeld J.E. Nature (London), 1978, v. 271, p. 771—773.
34. Ковальчук Л.В. Рос. медиц. ж., 1997, № 1, с. 59—61.
35. Пальцев М.А. Архив патологии, 1996, т. 58, № 6, с. 3—7.
36. Хавинсон В.Х., Южаков В.В., Кветной И.М. и др. Там же, 2001, т. 131, № 3, с. 338—346.
37. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Мат. научн. конф. слушателей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Л., 1971, с. 127—128.
38. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Докл. АН СССР, 1981, т. 261, № 1, с. 235—239.
39. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. СПб.: Наука, 1998, 310 с.
40. Анисимов В.Н., Данецкая Е.В., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Докл. АН СССР, 1980, т. 250, № 6, с. 1485—1487.
41. Анисимов В.Н., Мирецкий Г.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1982, № 7, с. 80—82.
42. Анисимов В.Н., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Докл. АН СССР, 1982, т. 263, № 3, с. 742—745.
43. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Дильман В.М. Докл. АН СССР, 1973, т. 213, № 2, с. 483—485.
44. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука, 2000, 158 с.
45. Мураневич С.А. Физиол. ж. СССР, 1993, т. 79, № 4, с. 9—29.
46. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Успехи современной биологии, 1983, т. 96, № 3 (6), с. 339—352.
47. Морозов В.Г. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1990, 47 с.
48. Уголев А.М. Энтеринавая (кишечная) гормональная система. Л.: Наука, 1978, 376 с.
49. Демидов С.В. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Киев, 1991, 45 с.
50. Хавинсон В.Х., Попучиев В.В., Кветной И.М. и др. Бюл. эксперим. биол. и мед., 2000, т. 130, № 12, с. 651—653.
51. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.Ю. и др. Успехи геронтологии, 2000, вып. 4, с. 88—96.
52. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии, 1999, 130 с.
53. Хавинсон В.Х., Жуков В.В., Дейгин В.И., Коротков А.М. Тез. докл. науч. конф. «Биохимия — медицине». Л. 1988, с. 198—199.
54. Хавинсон В.Х., Мильников С.В. Бюл. эксперим. биол. и мед., 2000, т. 129, № 4, с. 420—422.
54. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. Бюл. эксперим. биол. и мед., 2001, т. 131, № 4, с. 466—468.
55. Анисимов В.Н., Рейтер Р. Вопросы онкологии, 1990, т. 36, № 3, с. 259—268.