

Обзоры и лекции

Хавинсон В.Х.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПЕПТИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, Россия
ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», 199034, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре представлены данные о зарубежных препаратах, созданных на основе полипептидов, выделенных из различных органов животных. Эти препараты положили начало разработке лекарств пептидной природы. Также описана группа препаратов (комплексы пептидов), которые обладают тканеспецифическим действием. Препараты созданы в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Тималин, Эпиталамин, Кортексин, Простатилен, Ретиналамин) под руководством В.Х. Хавинсона в 80–90-х годах XX века. В настоящее время большое внимание уделяется выделению из комплексных препаратов индивидуальных коротких ди-, три-, тетрапептидов, установлению их первичной структуры и последующему синтезу из аминокислот (Тимоген, Вилон, Пинеалон, Везуген, Эпиталон, Бронхоген, Кардиоген и др.). Представлены результаты исследований на современном методическом уровне влияния пептидов на различные функции организма, экспрессию генов и синтез белков. Показан молекулярный механизм взаимодействия пептидов со специфическими сайтами ДНК. Установлено, что короткие пептиды регулируют экспрессию генов, синтез белков, состояние хроматина и способствуют элонгации теломер. Пептиды регулируют направленную дифференцировку стволовых клеток и замедляют репликативное старение. Введение этих пептидов животным нормализует уровень мелатонина, снижает частоту развития опухолей и увеличивает среднюю продолжительность жизни. Учитывая вышеизложенное, следует сделать вывод о большой перспективе дальнейшего изучения и создания новых лекарственных препаратов на основе коротких пептидов, прицельно регулирующих группы генов и синтез белков, что является фундаментом развития фармакогеномики, как основы терапии в будущем.

Ключевые слова: лекарственные препараты; геропротекторы; пептиды; гены; ресурс организма; фармакогеномика.

Для цитирования: Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):165–177. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>

Для корреспонденции: Владимир Хацкелевич Хавинсон — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор; e-mail: secretary@gerontology.ru

Khavinson V.Kh.

PEPTIDE MEDICINES: PAST, PRESENT, FUTURE

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, Russia

Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, 199034, St. Petersburg, Russia

This review provides research data on drugs made on the basis of polypeptides isolated from different animal organs. They initiated the development of drugs of a peptide origin. Besides, a group of pharmaceuticals (peptide complexes), created at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Thymalin, Epithalamin, Cortexin, Prostatilen, Retinalamin) under the supervision of V.Kh. Khavinson in the 80–90-ies of the 20th century has been described. At present, pharmacologists focus on isolation of short di-, tri-, tetrapeptides, identification of their primary structures and subsequent synthesis from amino acids (Thymogen, Vilon, Pinealon, Vesugen, Epitalon, Bronchogen, Cardiogen, etc.). The results of cutting edge investigations of peptide influence on various functions of an organism, gene expression and protein synthesis have been presented. A molecular mechanism of a peptide-DNA interaction has been depicted. Short peptides have been revealed to regulate gene expression, protein synthesis, chromatin state and promote telomeres elongation. Peptides regulate targeted differentiation of pluripotent cells and decrease their replicative ageing. Animals administered with peptides showed a decreased tumor incidence, normalized melatonin level and an increased average life span. To summarize the above, it is worth noting further prospects of studies aimed at creation of novel drugs on the basis of short peptides with targeted regulation of certain gene groups and protein synthesis which underlies the development of pharmacogenomics as fundamentals for future therapy.

Keywords: drugs; geroprotectors; peptides; genes; organism resource; pharmacogenomics.

For citation: Khavinson V.Kh. Peptide medicines: past, present, future. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(3):165–177. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>

For correspondence: Vladimir Kh. Khavinson — MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; e-mail: secretary@gerontology.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Khavinson V.Kh., <https://orcid.org/0000-0001-7547-7725-6889-4644>

В последние десятилетия внимание ученых ведущих стран мира привлекают исследования роли пептидов в регуляции основных функций организма, в том числе и на молекулярном уровне [1–8]. В связи с этим в мировой фармацевтике появилось много новых препаратов пептидной природы [9–11]. Эти препараты привлекают внимание своим природным происхождением, высокой эффективностью, возможностью использования в малых дозах, отсутствием побочных реакций. Большой интерес представляет изучение влияния пептидов на стволовые клетки с целью увеличения ресурса организма до генетически запрограммированного предела жизни [12–14]. Среди таких препаратов важное место занимают лекарственные средства на основе пептидных комплексов, выделенных из органов и тканей животных [15]. В данном научном обзоре проанализированы только основные лекарственные пептидные препараты, которые входят в Государственную фармакопею РФ или находятся на стадиях экспериментального или клинического изучения.

Одним из известных эффективных лекарственных препаратов, находящихся на фармацевтическом рынке России, является Румалон (S.C. ROMPHARM Company, S.R.L., Румыния). Препарат содержит гликозаминогликан-пептидный комплекс, выделенный из хрящей и костного мозга телят. Это средство оказывает влияние на нарушенный обмен веществ в хрящевой гиалиновой ткани. Препарат усиливает биосинтез сульфатированных мукополисахаридов, стимулирует регенерацию суставного хряща и тормозит катаболические процессы в хрящевой ткани [16].

Также хорошо известен в России лекарственный препарат Раверон (Robapharm, Швейцария). Этот препарат представляет собой стандартизированный полипептидный экстракт из предстательной железы крупного рогатого скота. Раверон оказывает нормализующее действие на функцию предстательной железы, улучшает уродинамику и стимулирует гладкие мышцы мочевого пузыря при различной патологии мочеполовой системы [17].

Большим вниманием в медицинской практике пользуется лекарственный препарат Актовегин (Takeda Austria, GmbH, Австрия). Этот препарат представляет собой очищенный от белка полипептидный экстракт из крови телят. Актовегин стимулирует энергетические процессы в клетках, повышает усвоение глюкозы и кислорода тканями, улучшает кровообращение и регенерацию тканей [18].

Известен лекарственный препарат Солкосерил (Legacy Pharmaceuticals Switzerland, GmbH, Швейцария), который близок к Актовегину по фармакологическому действию. Препарат представляет собой депротеинизированный диализат из крови телят, содержит широкий спектр низкомолекулярных компонентов с молекулярной массой до 10 кДа (в том числе гликопротеиды, нуклеозиды и нуклеотиды, аминокислоты, олигопептиды). Солкосерил стимулирует регенера-

цию тканей, улучшает транспорт кислорода и глюкозы к клеткам, повышает синтез АТФ в клетках, стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена в эндотелии сосудов [19].

Длительное время в медицинской практике в нашей стране используется лекарственный препарат Церебролизин (EVER Neuro Pharma GmbH, Австрия). Церебролизин выделен из головного мозга свиней и содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и регулируют функции нейронов головного мозга. Препарат нормализует метаболизм и обладает органоспецифическим действием на клетки головного мозга в условиях гипоксии и ишемии, улучшает внутриклеточный синтез белка в головном мозге при его старении. Церебролизин относится к ноотропным средствам и оказывает нормализующее влияние при нарушениях когнитивных функций, улучшает процессы запоминания [20].

Известен лекарственный препарат Тимостимулин (TP-1 Serono, Швейцария). Препарат представляет собой экстракт, содержащий комплекс полипептидов тимуса крупного рогатого скота. Тимостимулин способствует увеличению количества и повышению активности Т-лимфоцитов в условиях их дефицита (первичные и вторичные иммунодефициты) [21].

Необходимо отметить, что все вышеперечисленные препараты относятся к экстрактам, полученным различными способами, которые производятся зарубежными фирмами и импортируются в Россию. Следует подчеркнуть отсутствие подобных эффективных препаратов отечественного производства в историческом аспекте в СССР и России.

В связи с этим в 1973 г. в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА) совместно с заводом медицинских препаратов Ленинградского мясокомбината им. С.М. Кирова, впоследствии ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), началась разработка группы отечественных препаратов пептидной природы с целью повышения ресурса организма военнослужащих, находящихся в условиях воздействия неблагоприятных факторов (радиационное излучение, токсические вещества, травмы, гипоксия, повышенный стресс и др.). Основу этого проекта составила концепция общего адаптационного синдрома Г. Селье, исходя из которой во время стадии тревоги после воздействия стресса происходит угнетение функций тимуса и эпифиза. Стадия резистентности, которая в норме развивается на 4–5-е сутки и характеризуется восстановлением этих органов, при различной генетически детерминированной патологии может иметь замедленное развитие, что приводит к возникновению различных заболеваний. Учитывая эти фундаментальные физиологические предпосылки, В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон приняли решение о создании препаратов из тимуса и эпифиза для стимуляции развития стадии резистентности [3, 6, 15]. По решению Государственного коми-

тета СССР по науке и технике в 1988 г. в ВМедА была создана специальная научно-исследовательская лаборатория биорегуляторов под руководством В.Х. Хавинсона. Выполнение этого проекта позволило приступить к решению задачи импортозамещения указанных выше лекарственных препаратов для военно-медицинской службы страны.

В рамках данного проекта была разработана уникальная промышленная технология выделения полипептидов, которая включала уксуснокислую экстракцию, центрифугирование, осаждение низкомолекулярных пептидных фракций из супернатанта ацетоном, получение субстанции, дальнейшее растворение, удаление балластных веществ и ультрафильтрацию с использованием полых волокон с диаметром пор, пропускающих вещества с молекулярной массой менее 10 кДа. Эта технология позволила полностью удалить из готовой субстанции высокомолекулярные соединения. Впоследствии было установлено, что введение пептидных препаратов, созданных по этой технологии, как во время лечения, так и при повторных курсах нескольким миллионам пациентов с различной патологией не вызывало аллергических и других побочных реакций. Разработанная технология с некоторыми модификациями была использована для создания новой группы из 13 лекарственных пептидных препаратов [15].

Первым лекарственным препаратом из этой группы в 1982 г. был создан Тималин, который в настоящее время производит ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 82/1108/8. Тималин представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из тимуса крупного рогатого скота. Препарат восстанавливает нарушенный иммунитет, регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз, стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшает течение процессов клеточного метаболизма [15]. Введение препарата способствует увеличению длительности жизни и снижению частоты возникновения опухолей у животных [22]. Также введение тималина привело к нормализации функции иммунной системы и повышению качества жизни у людей старшей возрастной группы [23]. Препарат применяется в настоящее время при различных иммунодефицитных состояниях и заболеваниях, сопровождающихся нарушением функций иммунной системы [6, 24].

Следующим лекарственным препаратом в 1990 г. был создан Эпиталамин, который также производился ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 90/250/6. Препарат выделен из эпифиза мозга крупного рогатого скота и представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа. Эпиталамин нормализует функции передней доли гипофиза, концентрацию гонадотропных гормо-

нов в крови, секрецию мелатонина, повышает чувствительность гипоталамуса к эндогенным гормональным воздействиям. Введение препарата животным привело к увеличению средней длительности жизни, снижению частоты развития опухолей, а также восстановлению циклической деятельности яичников у старых животных [6, 22, 25, 26]. Применение препарата у пациентов пожилого возраста способствовало восстановлению сниженного уровня мелатонина, улучшению функций иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой, антиоксидантной систем, функций мозга [27, 28]. Эпиталамин повышал устойчивость организма к стрессорным воздействиям, нормализовал углеводный обмен. Результаты 15-летнего исследования эффективности Эпиталамина у пациентов старшей возрастной группы показали статистически значимое снижение смертности по сравнению с контрольной группой [29]. Для оценки достоверности результатов этих исследований был проведен метаанализ, который показал, что Эпиталамин является эффективным препаратом для улучшения качества жизни пациентов пожилого возраста и снижает показатель смертности в данной группе [15, 23, 30].

Лекарственный препарат Кортексин был создан в 1999 г., ранее его производил ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 99/136/14, в настоящее время производит ООО «Герофарм» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение ЛСР-003190/09. Препарат представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из коры головного мозга крупного рогатого скота. Препарат оказывает ноотропное, нейропротекторное, антиоксидантное и нейрометаболическое действие. Кортексин улучшает высшие функции головного мозга, процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, повышает устойчивость при различных стрессорных воздействиях, защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами, уменьшает токсические эффекты психотропных веществ [31]. В многоцентровом (7 региональных центров) рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Кортексина у 272 пациентов с полушарным ишемическим инсультом была установлена безопасность и показано статистически значимое улучшение психосоматического состояния у большинства пациентов по сравнению с контролем [6, 15, 32].

Лекарственный препарат Простатилен создан в 1992 г., регистрационное удостоверение 92/329/7, впоследствии Сампрост производства ООО «Самсон-Мед», (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 98/305/8, и Витапрост производства НИЖФАРМ (Нижний Новгород, Россия), регистрационное удостоверение ЛС-002487. Препарат представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделен из предстательной железы крупного рогатого скота. Сампрост нормализует секреторную функцию эпителиальных клеток простаты, увеличивает количе-

ство лецитиновых зерен в секрете ацинусов, стимулирует мышечный тонус мочевого пузыря, способствует уменьшению отека, лейкоцитарной инфильтрации и тромбоза венул предстательной железы, уменьшает тромбообразование, обладает антиагрегантной активностью. Препарат применяется при острых и хронических простатитах, снижении функций простаты и аденоме [6, 15].

Важное значение для медицинской практики имеет уникальный лекарственный препарат Ретиналамин, который был создан в 1999 г. Ранее препарат производил ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 99/212/7, в настоящее время производит ООО «Герофарм» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение ЛС-000684. Ретиналамин представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из сетчатки глаза крупного рогатого скота. Главной целью данного проекта Центрального военно-медицинского управления Минобороны было создание препарата для улучшения функций сетчатки после воздействия лазерного оружия. Следует подчеркнуть, что в настоящее время в мировой медицинской практике отсутствует аналогичный лекарственный препарат. Ретиналамин оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия с фоторецепторами и глиальными клетками при дистрофических изменениях, способствует восстановлению световой чувствительности сетчатки и увеличению полей зрения. Препарат нормализует проницаемость сосудов, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки. Препарат применяется для лечения пигментного ретинита, диабетической ретинопатии и макулодистрофии [6, 15, 33]. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности ретинопротекторной терапии Ретиналамином возрастной макулярной дегенерации сетчатки подтвердил высокую эффективность этого препарата [34].

Кроме того, в нашей стране под руководством Р.В. Петрова и Ю.М. Лопухина также разработан комплексный пептидный препарат из тимуса — Тактивин, который производит ОАО Биомед им. И.И. Мечникова (Москва, Россия), регистрационное удостоверение Р N003100/02. Препарат применяется при иммунодефицитных состояниях, нормализует количественные и функциональные показатели иммунитета, стимулирует продукцию лимфокинов, восстанавливает активность Т-киллеров, функциональную активность стволовых гемопоэтических клеток, активизирует макрофагальную систему [35].

Следует отметить отдельную группу пептидных препаратов, выделенных из органов крупного рогатого скота и разработанных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии (директор В.Х. Хавинсон) совместно с ООО «Самсон-Мед»

(Санкт-Петербург, Россия). Препараты прошли доклиническое изучение и в настоящее время находятся на I–II–III фазах клинического изучения. К ним относятся: Хондролокс (пептидный комплекс выделен из хрящевой ткани); Везустим (пептидный комплекс выделен из стенки мочевого пузыря); Тестонорм (пептидный комплекс выделен из семенников); Славинорм (пептидный комплекс выделен из аорты); Вентвил (пептидный комплекс выделен из печени); Лангопепт (пептидный комплекс выделен из бронхов); Нефропепт (пептидный комплекс выделен из почек); Корапепт (пептидный комплекс выделен из сердца).

Несмотря на применение в медицинской практике вышеперечисленных препаратов, представляющих собой комплексы пептидов, выделенных из различных органов животных, существенной проблемой является их многокомпонентный состав, который затрудняет изучение и обоснование молекулярного механизма действия. Это позволяет формально отнести препараты — пептидные комплексы к первоначальному этапу истории фармакологии пептидов. Учитывая это, была проведена широкомасштабная экспериментальная работа по выделению индивидуальных пептидов и установлению их первичной структуры (аминокислотной последовательности). Большую поддержку этому значимому проекту оказали И.П. Ашмарин, В.Т. Иванов, Ф.И. Комаров, Е.И. Чазов. Этот проект стал следующим этапом в истории пептидной фармакологии. Выделенные индивидуальные пептиды после установления их первичной структуры были синтезированы с целью последующего экспериментального и клинического изучения, а также определения молекулярных механизмов их действия. Особенно важным является изучение влияния синтезированных пептидов на экспрессию генов и синтез белков, что позволит прицельно регулировать геном и может стать фундаментом для развития современной фармакогеномики (наряду с воздействием на геном и других групп химических соединений).

Первым был изучен препарат Тималин, из которого методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в лабораторном, а затем в промышленном масштабе были выделены индивидуальные пептиды с молекулярной массой менее 1 кДа. Выделение индивидуальных пептидов из экстракта тимуса Тималина в достаточном количестве для проведения всех необходимых экспериментальных исследований представляло сложную задачу. В этом проекте приняли участие сотрудники известного в то время Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ), которые под руководством В.И. Дейгина на экспериментальном предприятии центра с использованием ВЭЖХ на больших колонках проводили работу по выделению из субстанции тимуса различных фракций пептидов. Субстанция тимуса в достаточном количестве (1 кг) была изготовлена на ООО «Самсон-Мед» и предоставлена в ВКНЦ. Затем разные фракции пептидов были переданы в научно-исследовательскую лабораторию

биорегуляторов ВМедА, где для тестирования пептидов тимуса была разработана специальная методика. Суть этой методики состоит в обработке тимоцитов морской свинки трипсином для удаления рецепторов Т-клеток и в последующем добавлении пептидов для их восстановления. Метод оказался высокоспецифичным и впоследствии стал основным для оценки биологической активности природных и синтетических препаратов тимуса в Государственной фармакопее РФ. Большую консультативную помощь в этой работе оказали сотрудники Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН под руководством В.Т. Иванова. Наиболее активный выделенный пептид состоял из двух аминокислот Glu-Trp (EW), и потом группой В.И. Дейгина был синтезирован и создан ампульный препарат Тимоген. Это позволило провести большое количество научных исследований в области генетики, клеточной биологии и выявить молекулярный механизм действия этого препарата [22, 36, 37]. Выявлено, что этот дипептид усиливает экспрессию Thy-1-рецепторов на лимфоцитах, ускоряет процессы дифференцировки различных субпопуляций лимфоцитов, модулирует количество Т-хелперов и Т-супрессоров, а также их соотношение. Препарат повышает активность сАМР-зависимых протеинкиназ в лимфоцитах тимуса и селезенки. Тимоген нормализует процессы репликации, транскрипции и репарации ДНК, что индуцирует экспрессию генов с последующей пролиферацией и дифференцировкой соответствующих популяций лимфоцитов. Применение препарата сопровождалось увеличением активности 5'-эктонклеотидазы и аденозиндеаминазы, особенно в малодифференцированных кортикальных тимоцитах. Инкубация предшественников Т-лимфоцитов с дипептидом сопровождалась сменой дифференцировочных рецепторов: экспрессия антигена SC-1 сменялась экспрессией антигена Thy-1, что указывает на превращение предшественника Т-лимфоцита в зрелую Т-клетку [15]. Одновременно Тимоген усиливает репопулирование тимуса пре-Т-клетками. Дипептид индуцирует повышение доступности генов для транскрипции путем преобразования гетерохроматина в эухроматин. Данный процесс представляет собой переход суперспиральной ДНК в более открытую конформацию, доступную для осуществления транскрипционных процессов. В эксперименте с применением ДНК-микрочиповой технологии (в экспериментах использовали клоны, входящие в библиотеку «NIA 15K» комплементарных ДНК Национального института старения США) определяли изменение экспрессии 15 247 генов в мозге и сердце мыши. Установлено, что введение Тимогена животным приводило к статистически значимому изменению экспрессии митохондриальных генов белков: 16S, АТФаза 6, НАДН-дегидрогеназа 1 (кодирующий ген *ND1*), НАДН-дегидрогеназа 4 (кодирующий ген *ND4*), цитохром С-оксидаза 1 (кодирующий ген *COX1*). Следует также отметить статистически значимые измене-

ния экспрессии генов, регулирующих синтез белков, относящихся к защитным системам клетки и организма: аденилаткиназа 2 (кодирующий ген *Ak2*), гемсвязывающий белок (кодирующий ген *Hbp*), α -глобин, белок СОР1 (кодирующий ген *Cop1*), гомолог 2 гена Энигма (кодирующий ген *Enh2-pending*), белок теплового шока 84 (кодирующий ген *Hsp84*), белок, ассоциированный с малым стрессорным белком PASS1 (кодирующий ген *Pass1*), белки тканесовместимости класса II и III [38]. В ВМедА были проведены все необходимые доклинические исследования, а впоследствии и клиническое изучение Тимогена в различных медицинских учреждениях страны [15]. В настоящее время Тимоген применяется в клинической практике в качестве иммуномодулятора при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, сопровождающихся снижением показателей клеточного иммунитета. Препарат также используют с целью профилактики инфекционных осложнений, угнетения иммунитета, кровотворения, процессов регенерации в посттравматическом периоде, а также при использовании массивных доз антибиотиков. В 1990 г. Тимоген Минздравом СССР был разрешен для использования в медицинской практике страны [36]. Тимоген в настоящее время производит НПК Цитомед (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 90/250/1. Тимоген стал первым отечественным синтетическим пептидным препаратом [24]. Следует подчеркнуть отсутствие аллергических и побочных реакций при применении Тимогена в течение 30 лет у более 25 млн лиц, получивших препарат как с целью профилактики, так и лечения различных заболеваний. Необходимо отметить, что вся реализация проекта по созданию готового лекарственного препарата заняла 3,5 года и считается рекордным сроком до настоящего времени. За создание Тимогена авторы препарата были удостоены Премии Совета Министров СССР.

Также в Тималине методом ультраэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (УЭЖХ-МС) был обнаружен дипептид Lys-Glu (KE), получивший название Вилон [39]. Вилон является фрагментом многих цитокинов (IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, INF- α), а также ряда биологически активных веществ — тимозина, тимопоэтинов I, II — и по своей биологической активности превосходит Тимоген. Вилон приводит к увеличению уровня внутриклеточного Ca²⁺ в тимоцитах и макрофагах. Кроме того, Вилон стимулирует в тимоцитах и эпителиальных клетках экспрессию аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов, которые ответственны за синтез, сборку и транспорт рибосом в цитоплазму. Этот процесс приводит к усилению синтеза белка. Следует полагать, что Вилон способен включаться в механизм регуляции функционального состояния областей ядрышковых организаторов и локализованных в них рибосомных генов [6, 40]. Вилон стимулирует синтез мРНК цитокина IL-2 в лимфоидных клетках. В условиях стрессорного

воздействия препарат снижал уровень спонтанной клеточной гибели, повышал пролиферативный потенциал и усиливал резистентность клеток к неблагоприятным условиям внешнего микроокружения, тем самым способствуя регенерации тканей. Установлено, что Вилон приводит к статистически значимому увеличению в 2–3,7 раза экспрессии генов, отвечающих за клеточное деление, структуру клетки, клеточный метаболизм человека: *EPS15*, *MCM10 homologue*, *Cullin 5*, *APG5L*, *FUSED*, *ZNF01*, *FLJ12848 fis*, *ITPK1*, *SLC7A6*, *FLJ22439 fis*, *KIAA0029*, *FLJ13697 fis*, *KIAA0699*, *FLJ10914*, *Gdap1*, *MSTP028*, *MLLT3*, *PEPP2*. С помощью вычислительных ресурсов суперкомпьютерного центра «Политехник» СПбПУ Петра Великого (560 вычислительных ядер «Tornado») изучена вероятность специфического связывания пептида KE со всеми возможными вариантами двунитевой ДНК в β -форме из 4 пар нуклеотидов методами молекулярного моделирования *in silico* и электрофоретической подвижности веществ в полиакриламидном геле. Пептид KE селективно связывается с последовательностью TCGA ДНК, которая входит в состав указанных генов. Результаты теоретических расчетов были подтверждены экспериментально. Методом электрофореза в полиакриламидном геле установлено выраженное селективное связывание пептида KE с ДНК. Данные этого эксперимента полностью подтвердили результаты молекулярного моделирования [41]. Следует полагать, что аналогично дипептиду KE другие короткие пептиды могут селективно связываться с ДНК и регулировать экспрессию генов, синтез белков, функции клеток, тканей и органов. Многочисленные эксперименты показали, что Вилон является иммуномодулятором, стимулирует процессы регенерации и обладает геропротекторной активностью [15, 24, 42]. После проведения необходимых доклинических исследований Вилон был представлен в Минздрав для регистрации в качестве лекарственного препарата.

Кроме того, в Тималине методом УЭЖХ-МС также был обнаружен трипептид Glu-Asp-Pro, получивший название Кристаген [43]. Установлено, что трипептид стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов за счет восстановления синтеза тканеспецифических белков, нормализации метаболических и молекулярно-генетических показателей при возрастных нарушениях клеточного и гуморального иммунитета. Пептид способствует продукции мононуклеарными фагоцитами цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α , а также усиливает пролиферацию эпителиальных клеток тимуса при старении. Выявлено, что введение пептида экспериментальным животным в радиационной модели преждевременного старения усиливает пролиферативный потенциал клеток. Кристаген также способствует деконденсации гетерохроматина в лимфоцитах лиц старческого возраста, что коррелирует с восстановлением экспрессии генов. Результаты этих исследований показывают, что трипептид обладает выраженным иммуногеропротекторным действием.

При изучении состава пептидного препарата Эпиталамин (выделенного из эпифизов мозга крупного рогатого скота) методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии в нем был выявлен тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly (AEDG), получивший название Эпиталон [44, 45]. Этот пептид обладает уникальной биологической активностью [22, 25]. Введение тетрапептида животным приводило к статистически значимому увеличению средней (на 25–30%) и максимальной (на 42,3%) длительности жизни по сравнению с контролем [15]. Также у этих животных отмечено резкое снижение в 1,4–7,0 раз частоты возникновения спонтанных и индуцированных облучением или канцерогенами злокачественных опухолей. Эпиталон активирует гетерохроматин в клеточных ядрах у людей старческого возраста и способствует увеличению экспрессии репрессированных генов [6, 46]. Эпиталон обладает антимуtagenной и репаративной активностью, что подтверждено снижением числа хромосомных aberrаций в клетках костного мозга у животных с ускоренным старением. Введение тетрапептида трансгенным мышам подавляло экспрессию гена *HER-2/neu* (рак молочной железы человека) в 3,6 раза по сравнению с контролем. Добавление пептида в культуру легочных фибробластов человека приводило к индукции экспрессии гена теломеразы, повышало активность теломеразы и способствовало удлинению теломер в 2,4 раза [47]. Активация экспрессии гена сопровождалась увеличением числа делений клеток на 42,5%, что указывает на преодоление предела клеточного деления Хейфлика. Этот важнейший результат полностью коррелирует с ранее указанным максимальным увеличением длительности жизни после введения этого пептида. Исследование влияния тетрапептида на экспрессию 15 247 генов сердца и головного мозга мышей с использованием ДНК-микрочиповой технологии показало, что Эпиталон статистически значимо изменяет экспрессию 98 генов. Среди них гены белков: аденилаткиназа 2 (кодирующий ген *Ak2*), гомолог RAD21, топоизомеразы III β (кодирующий ген *Top3b*), L-субъединица ферритина, белок COP1 (кодирующий ген *Cop1*), белок транслокации 1 (кодирующий ген *TLOC1*), гомолог 2 гена Энигма (кодирующий ген *Enh2-pending*), глобулин, связывающийся с кортикостероидами (кодирующий ген *Chg*), белок Энигма (LIM-доменный белок), белок теплового шока 70 (кодирующие гены *Hsp70*, *Hsp73*), белок, ассоциированный с малым стрессорным белком PASS1 (кодирующий ген *Pass1*), белки тканесовместимости класса II и III, предшественник бутирофилина (кодирующие гены *BT*, *BUTY*) [38, 42]. Результаты эксперимента указывают на существующий механизм пептидной регуляции генетической активности. В эксперименте установлено, что разделение цепей (плавление) свободной синтетической ДНК происходит при температуре +69,5 °C. В системе ДНК с Эпиталоном плавление спирали произошло при +28 °C и характеризовалось снижением показателей энтропии и энтальпии процесса примерно

в 2 раза. Это свидетельствует о том, что пептид может участвовать в активации транскрипции генов на этапе разделения цепей двойной спирали ДНК. Применение Эпиталона у старых обезьян (*Macaca Mulatta*) привело к полному восстановлению исходно сниженного уровня секреции мелатонина до нормы молодых животных. На молекулярном уровне влияние Эпиталона на синтез мелатонина обусловлено его способностью регулировать синтез транскрипционного фактора pCREB и фермента арилалкиламин — N-ацетилтрансферазы (AANAT) — в пинеалоцитах [48]. У этих же обезьян также восстановился до нормы суточный ритм продукции кортизола [49]. Результаты приведенных исследований Эпиталона показали большую важность этого пептида для нормализации различных процессов в организме и увеличения ресурса организма. После проведения необходимых доклинических исследований Эпиталон был представлен в Минздрав для регистрации в качестве лекарственного препарата.

В лекарственном препарате Кортексин методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен трипептид Glu-Asp-Arg (EDR), получивший название Пинеалон [50]. Трипептид обладает нейропротекторным действием в культуре клеток коры головного мозга крыс, снижает уровень апоптоза нейронов и повышает синтез серотонина. Добавление пептида в культуру нейронов стриатума, полученной от мышей линии YAC128 (модель болезни Хантингтона), и в культуру нейронов гиппокампа, полученной от мышей линии C57BL/6, а также линии PS1-M146V-KI (модели болезни Альцгеймера), привело к статистически значимому увеличению количества шипиков дендритов нейронов по сравнению с контролем. Это указывает на способность Пинеалона восстанавливать нейронную сеть мозга при нейродегенеративной патологии [51]. Введение пептида животным способствовало возрастанию содержания адренергических нейромедиаторов: в коре больших полушарий — ДОФА и дофамина, а в стволовых структурах мозга — адреналина. Выявлен также антиоксидантный эффект пептида в модели гипергомоцистеинемии. Пинеалон также защищает мозг плода беременной самки крысы при гипоксии. Установлено, что пептид нормализует процесс формирования способности к сохранению памяти у пчел (*Aris mellifera L.*), повышает локомоторную активность у дрозофил (*Drosophila melanogaster*) в модели болезни Паркинсона, восстанавливает краткосрочную память у мутанта Agnst3, что, по-видимому, связано со снижением экспрессии гена *limk1*. После применения Пинеалона у обезьян (*Macaca Mulatta*) сократилась длительность обучения (в 1,5 раза по сравнению с контрольными показателями) и повысилась устойчивость внимания при выполнении поиска информативного признака в зрительных стимулах [52]. Методом молекулярного моделирования были выявлены 2 сайта связывания для данного трипептида — d(CCTGCC)₂ и d(CCAGC)₂, с этими сайтами пептид об-

разуется стабильные комплексы. В генах *TPH1* и *CALM1* выявлен 1 сайт связывания, а в гене *VIMI* — 2 сайта связывания. Анализ промоторных участков генов, кодирующих белки, регулирующих функциональную и антиоксидантную активность клеток (PPARA, PPARG, HSPA1A, SOD2, GPX1), также указывает на наличие сайтов связывания для Пинеалона. При исследовании связывания пептида с FITC-мечеными гистонами было обнаружено его взаимодействие с гистонами H1.1, H1.3, H1.6, H2b, H3, H4. Эти данные были подтверждены результатами молекулярного моделирования. Исследования Пинеалона показали его антигипоксический, антистрессорный и нейропротекторный эффект [31].

Также известен тетрапептид Ala-Glu-Asp-Pro (AEDP), получивший название Кортаген [15, 53]. Пептид синтезирован на основании анализа аминокислотного состава Кортексина. Экспериментальные исследования показали, что биологическая активность тетрапептида по большинству свойств сходна с Кортексином. Пептид проникает через гематоэнцефалический барьер, усиливает экспрессию гена цитокина IL-2 в гипоталамусе, ускоряет процесс регенерации поврежденных нейронов, регулирует состояние хроматина. Непосредственное введение Кортагена в желудочки мозга оказывало антиаликсическое (противотревожное) действие. Пептид повышал устойчивость к иммобилизационному стрессу у молодых и старых животных, ингибировал образование продуктов перекисного окисления липидов. У старых животных введение пептида приводило к повышению активности супероксиддисмутазы и каталазы, а также способствовало нормализации уровня норадреналина и дофамина. Установлено, что введение Кортагена животным приводило к статистически значимому изменению экспрессии митохондриальных генов белков: 16S, АТФаза 6, НАДН-дегидрогеназа 5 (кодирующий ген *ND5*), цитохром С-оксидаза 3 (кодирующий ген *COX3*). Следует также отметить статистически значимые изменения экспрессии генов, регулирующих синтез белков, относящихся к защитным системам клетки и организма: аденилаткиназа 2 (кодирующий ген *Ak2*), белок COP1 (кодирующий ген *Cop1*), белок транслокации 1 (кодирующий ген *TLOC1*), гомолог 2 гена Энигма (кодирующий ген *Enh2-pending*), глобулин, связывающийся с кортикостероидами (кодирующий ген *Cbg*), белок теплового шока 70 (кодирующие гены *Hsc70*, *Hsp73*), белок, ассоциированный с малым стрессорным белком PASS1 (кодирующий ген *Pass1*), белки тканесовместности класса II и III [38]. Результаты этих исследований позволяют оценить молекулярный механизм действия Кортагена с целью создания лекарственного препарата для коррекции некоторых функций мозга в будущем.

Изучение аминокислотного состава Ретиналамина позволило сконструировать наиболее активный пептид — Ala-Glu-Asp-Gly (AEDG), который оказался идентичным пептиду Эпиталон. Этот факт указывает на наличие общих механизмов регуляции метаболизма в клетках эпифиза и сетчатки, что обусловлено разви-

тием их из единого эмбрионального листка (нейроэктодерма). Кроме того, доказано, что секреторные клетки эпифиза (пинеалоциты) гомологичны фоторецепторным клеткам сетчатки. Однако у высших позвоночных и человека пинеалоциты утратили свою способность непосредственно реагировать на световые раздражители. Введение этого пептида животным приводило к нормализации электроретинограммы, способствовало замедлению развития дистрофических изменений в сетчатке у крыс линии Campbell с генетически детерминированной пигментной дегенерацией сетчатки [15, 54]. Важным экспериментальным фактом явилось выявление способности тетрапептида индуцировать дифференцировку полипотентных клеток эктодермы ранней гастрюлы лягушки (*Xenopus Laevis*), что способствовало возникновению клеток сетчатки и пигментного эпителия. Добавление тетрапептида к эмбриональным культурам клеток сетчатки цыплят способствовало индукции дифференцировки различных типов нейронов сетчатки (активация экспрессии белков Brn3, Pax6, Prox1, Vsx1) и пигментного эпителия (активация синтеза белка транстерритина) [55].

При исследовании пептидного препарата сосудов Славинорм методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен трипептид Lys-Glu-Asp (KED), получивший название Везуген [56]. Пептид стимулировал рост эксплантатов стенки периферической артерии крыс *in vitro* и способствовал восстановлению микроциркуляции, укреплению стенок капилляров, повышал их резистентность и проницаемость. Пептид KED активировал синтез белков — маркеров функциональной активности эндотелия сосудов (Ki67, Cx43, VEGF) и снижал экспрессию маркера апоптоза p53 при репликативном старении эндотелиоцитов. Повышение экспрессии протеина Ki67 (белок пролиферации) под действием пептида KED может быть обусловлено его специфическим взаимодействием с сайтом CATC в малой бороздке ДНК [57].

При исследовании пептидного препарата печени Вентвил методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен трипептид Glu-Asp-Leu (EDL), получивший название Оваген [58]. Пептид стимулировал рост эксплантатов печени крыс *in vitro*, а также усиливал митотическую активность гепатоцитов и способствовал росту ткани печени у крыс с частичной гепатэктомией. Введение пептида животным после воздействия токсических веществ способствовало более быстрому восстановлению функций печени.

При исследовании пептидного препарата хрящей Хондролокс [59] методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен трипептид Ala-Glu-Asp (AED), получивший название Карталакс [60]. Пептид стимулировал рост эксплантатов фрагментов хрящевой ткани проксимальной головки бедренной кости крыс *in vitro*. Трипептид также способствовал усилению плотности костной ткани при введении его животным.

Следует также отметить, что в пептидном препарате бронхов Лангопепт методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии были выявлены трипептид Glu-Asp-Gly (EDG), получивший название Хонлутен [61], и тетрапептид Ala-Glu-Asp-Leu (AEDL), получивший название Бронхоген [62]. Эти пептиды способствовали восстановлению функциональной активности, регенерации и повышению резистентности эпителия бронхов при различной патологии и старении. Установлено, что тетрапептид AEDL регулирует экспрессию генов белков, участвующих в дифференцировке бронхиального эпителия: NKX2-1, SCGB1A1, SCGB3A2, FOXA1 и FOXA2. Кроме того, Бронхоген регулирует экспрессию генов белков, ответственных за патологическое развитие ткани легких: MUC4, MUC5AC и SFTPA1. Спектрофотометрия, вискозиметрия и круговой дихроизм подтвердили связывание тетрапептида с нуклеотидами в большой бороздке ДНК (положение N7 гуанин) [63]. После проведения необходимых доклинических исследований Бронхоген был представлен в Минздрав для регистрации в качестве лекарственного препарата.

В пептидном препарате мочевого пузыря Везустим методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен дипептид Glu-Asp (ED), получивший название Везилют [64]. Препарат повышает тонус гладких мышц мочевого пузыря, а также способствует нормализации функций его сфинктера и детрузора.

В пептидном препарате сердца Корапепт методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен тетрапептид Ala-Glu-Asp-Arg (AEDR), получивший название Кардиоген [65]. Применение пептида при экспериментальном инфаркте миокарда (перевязка коронарной артерии у крыс) привело к снижению в 3 раза летальности после инфаркта по сравнению с контролем. Установлено также уменьшение зон некроза, сохранение содержания гликогена в ткани миокарда при введении препарата животным. Кардиоген обладал протекторным действием по сохранению структур митохондрий и стимулировал репаративные процессы, что улучшало метаболизм кардиомиоцитов.

В пептидном препарате поджелудочной железы Панкрапепт методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен тетрапептид Lys-Glu-Asp-Trp (KEDW), получивший название Панкраген [66]. Установлено, что введение тетрапептида крысам в модели аллоксанового диабета позволило уменьшить летальность у животных почти в 2 раза, также отмечена нормализация концентрации глюкозы в крови. Пептид KEDW регулировал экспрессию генов и кодируемых ими белков, ответственных за поддержание функциональной активности эндокринных клеток поджелудочной железы: PDX1, NGN3, PAX6, FOXA2, NKX2-2, NKX6.1, PAX4, MNX1 и HOXA3 [67]. После проведения необходимых доклинических исследований Панкраген

был представлен в Минздрав для регистрации в качестве лекарственного препарата.

При исследовании пептидного препарата семенников Тестонорм методом высокочувствительной хромато-масс-спектрометрии был выявлен тетрапептид Lys-Glu-Asp-Gly (KEDG), получивший название Тестаген. Пептид способствует повышению сниженного уровня тестостерона и нормализации показателей спермограммы у животных.

Исследования 18 коротких пептидов (выделенных из исходных комплексных пептидных препаратов и синтезированных из аминокислот), которые были проведены в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии совместно с ведущими научными учреждениями России, Украины, США, Италии, Швеции, Германии и др., показали их высокую биологическую активность. Обнаружено, что ди-, три-, тетрапептиды способны комплементарно взаимодействовать с промоторными участками генов по специфическим сайтам 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 регуляторных пептидов с ДНК. Необходимо отметить единый механизм пептидной регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе при исследовании влияния пептидов на геном растений, насекомых, грызунов, обезьян и человека. Этот процесс является фундаментом развития и функционирования живой материи.

В нашей стране также были разработаны и другие лекарственные препараты — синтетические пептиды, обладающие физиологическим эффектом. Среди них синтетический дипептид Тимодепрессин, который производит НПК Цитомед (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение ЛСР-001836/08. Дипептид состоит из D-аминокислот (глутаминовой кислоты и триптофана), соединенных γ -пептидной связью. Этот препарат обладает иммунодепрессивным действием, ингибирует реакции гуморального и клеточного иммунитета. Тимодепрессин уменьшает количество маркеров активации на лимфоцитах, подавляет пролиферацию Т-клеток, угнетает спонтанную выработку TNF- α , усиливает выработку IL-7 [68]. Известен также лекарственный препарат Ликопид, который производит ЗАО Пептек (Москва, Россия), регистрационное удостоверение ЛС-001438. Действующее вещество препарата — глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) — синтетический аналог структурного фрагмента оболочки (пептидогликана) бактериальных клеток. ГМДП является активатором врожденного и приобретенного иммунитета, усиливает защиту организма от вирусных, бактериальных и грибковых инфекций. Биологическая активность препарата реализуется посредством связывания ГМДП с внутриклеточным рецепторным белком NOD2, локализованным в цитоплазме фагоцитов

(нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки). Фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки ключевых цитокинов IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , γ -интерферона и активности естественных киллерных клеток [69]. Необходимо также отметить лекарственный препарат Глутоксим, который производит ЗАО «ФАРМА ВАМ» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение Р N002010/03-2002. Препарат представляет собой глутамил-цистеинил-глицин динатрия, влияет на окислительно-восстановительный метаболизм клетки, стимулирует эндогенную продукцию цитокинов и гемопоэтических факторов, оказывает воздействие на нормальные (стимуляция пролиферации и дифференцировки) и трансформированные (индукция апоптоза) клетки. Глутоксим нормализует естественный противоопухолевый и противоинфекционный иммунитет [70].

В России также создана и производится группа синтетических пептидов, нормализующих функции мозга [11]. К основным таким препаратам относится Семакс (ЗАО Пептоген, Москва, Россия), регистрационное удостоверение Р N000812/01, который представляет собой синтетический гептапептид — аналог фрагмента АКТГ 4–10 (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), лишенный гормональной активности. Семакс обладает нейрометаболическим действием, оказывают антиоксидантное, антигипоксическое, ангиопротективное и нейротрофическое действие. Препарат усиливает внимание при обучении и анализе информации. Семакс активизирует экспрессию гена нейротрофина BDNF — регулятора дифференцировки нейронов [71]. Следующим препаратом является Селанк (ЗАО Пептоген, Москва, Россия), регистрационное удостоверение ЛСР-003339/09. Препарат представляет собой синтезированный аналог эндогенного пептида тафтцина, обладает противотревожным действием, антидепрессивным эффектом, антиастеническим действием. Пептид улучшает познавательные функции, память, речь, повышает внимание, запоминание, анализ и воспроизведение информации, нормализует психомоторные реакции [72, 73]. Известен также препарат Ноопепт (ПАО Отисифарм, Москва, Россия), регистрационное удостоверение ЛС-001577. Препарат представляет собой этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина, обладает ноотропными и нейропротективными свойствами. Ноопепт улучшает память и способность к обучению, препятствует развитию амнезии, способствует повышению устойчивости мозговой ткани к повреждающим воздействиям. Препарат оказывает антиоксидантное действие, блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы нейронов, ослабляя нейротоксическое действие избыточного кальция, улучшает реологические свойства крови. Ноотропный эффект препарата связан с образованием циклопролилглицина, аналогичного по структуре эндогенному циклическому дипептиду [74].

Будущим этапом развития пептидной фармакологии является изучение молекулярных механизмов взаимо-

действия природных пептидов и их аналогов с геномом с целью создания лекарственных препаратов нового поколения, направленно регулирующих активность генов и синтез белков, участвующих в патогенезе различных заболеваний. Также важным является изучение влияния пептидов на стабилизацию метаболизма клеток и профилактику их преждевременного старения, что может способствовать достижению видового предела жизни организмов. Следует отметить важность отсутствия аллергических реакций и побочных эффектов пептидных препаратов, что обусловлено их природным происхождением и небольшой молекулярной массой.

Необходимо подчеркнуть, что создание органопрепаратов, выделение физиологически активных веществ различной природы из органов животных или растений в прошлом имело целью, прежде всего, увеличение ресурса жизнедеятельности организма. Поэтому пептидная фармакология, преследуя эту же цель, но используя современные подходы к изучению молекулярных механизмов, надо полагать, имеет большое будущее.

Автор выражает искреннюю благодарность профессорам И.М. Кветному, А.Т. Марьяновичу, Г.А. Рыжак, С.В. Трофимовой, докторам биологических наук Н.С. Линьковой, И.Г. Попович, кандидату биологических наук О.Н. Михайловой, сотрудникам института Е.С. Мироновой, Э.Ю. Плотниковой за большую помощь при подготовке обзора.

ЛИТЕРАТУРА

- Galdiero S., Gomes P.A.C. Peptide-Based Drugs and Drug Delivery Systems. *Molecules*. 2017;22(12):2185–91. doi: 10.3390/molecules22122185
- Lee A.C., Harris J.L., Khanna K.K., Hong J.H. A Comprehensive Review on Current Advances in Peptide Drug Development and Design. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(10). pii: E2383. doi: 10.3390/ijms20102383
- Ашмарин И.П. Перспективы практического применения и некоторые фундаментальные исследования малых регуляторных пептидов. *Вопросы медицинской химии*. 1984;30(3):2–7.
- Говорун В.М., Иванов В.Т. Протеомика и пептидомика в фундаментальных и прикладных медицинских исследованиях. *Биоорганическая химия*. 2011;37(2):199–215.
- Марьянович А.Т. Общая теория пептидной регуляции физиологических функций: гематоэнцефалический барьер и эволюция связей между периферией и мозгом. СПб.: СЗГМУ. 2014;578.
- Khavinson V.Kh. Peptides and ageing. *Neuroendocrinology Letters. Special Issue*. 2002;144.
- Owji N., Nezafat N., Negahdaripour M., Hajiebrahimi A., Ghasemi Y. A comprehensive review of signal peptides: Structure, roles, and applications. *Eur. J. Cell. Biol.* 2018;97(6):422–41.
- Vanyushin V.F., Khavinson V.Kh. *Short Biologically Active Peptides as Epigenetic Modulators of Gene Activity. Epigenetics — A Different Way of Looking at Genetics*. W. Doerfler, P. Böhm (eds.). Springer International Publishing Switzerland. 2016;69–90.
- Дейгин В.И. Разработка оригинальных пептидных лекарственных препаратов: ситуация в России и в мире. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2010;6(1):63–4.
- Шабанов П.Д. Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2008;3–4:2399–425.
- Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Корнилов В.А., Лавров Н.В., Любимов А.В., Яклешкин А.В. Психофармакологический профиль ноотропоподобных пептидов. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2009;9(1–2):2517–23.
- Caputi S., Trubiani O., Sinjari B., Trofimova S., Diomedea F., Linkova N., Diatlova A., Khavinson V. Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2019;33:1–12.
- Ceafalan L.C., Enciuab A.-M., Fertig T.E., Popescu B.O., Gherghiceanu M., Hinescu M.E., et al. Heterocellular molecular contacts in the mammalian stem cell niche. *Eur. J. Cell Biol.* 2018;97(6):442–461.
- Sinjari B., Diomedea F., Khavinson V., Mironova E., Linkova N., Trofimova S., Trubiani O., Caputi S. Short peptides protect oral stem cells from ageing. *Stem. Cell. Rev. Reports*. 2019;1–8. doi: 10.1007/s12015-019-09921-3
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена. 2014; 271.
- Skrivankova B., Julis I, Podrazky V, Trnavsky K. Effect of Rumalon (glycosaminoglycan-peptide) on the articular tissue. *Agents Actions. Suppl.* 1993;39:219–24.
- Bircan K., Ozen H.A., Ergen A., Başar I., Özgür S., Ilker Y., Karaağaoğlu E., Remzi D. Raveron versus placebo in the conservative treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Int. Urol. Nephrol.* 1990;22(4):345–8.
- Brock J, Golding D, Smith PM, Nokes L, Kwan A, Lee PYF. Update on the Role of Actovegin in Musculoskeletal Medicine: A Review of the Past 10 Years. *Clin. J. Sport Med.* 2018. doi: 10.1097/JSM.0000000000000566
- Ochi M., Wang P.L., Ohura K., Takashima S., Kagami H., Hirose Y., et al. Solcoseryl, a tissue respiration stimulating agent, significantly enhances the effect of capacitively coupled electric field on the promotion of bone formation around dental implants. *Clin. Oral. Implants Res.* 2003;14(3):294–302.
- Cui S, Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;2019(11). doi: 10.1002/14651858.CD008900
- Bertarelli F. Efficacy of thymostimulin. *Lancet*. 1994;343(8890):184.
- Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology*. 2010;11(2):139–49.
- Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrinol. Letters*. 2003;24(3/4):233–40.
- Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction. *Int. J. Immunopharmacol.* 1997;19(9/10):501–5.
- Хавинсон В.Х., Попович И.Г. Роль пептидов эпифиза в процессах старения. *Патогенез*. 2017;15(3):12–9.
- 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. *Experimental. Pathol.* 1979;17(9):539–45.
- Комаров Ф.И., Хавинсон В.Х., Симоненкова В.А., Меркурьева Г.А. Применение эпиталамина при климактерической миокардиопатии. *Клиническая медицина*. 1995;73(4):40–2.
- Шустов С.Б., Хавинсон В.Х., Шутак Т.С., Ромашевский Б.В. Влияние эпиталамина на углеводный обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Клиническая медицина*. 1998;9:45–8.
- Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова И.А. Пептидный геропротектор из эпифиза замедляет ускоренное старение пожилых людей: результаты 15-летнего наблюдения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;151(3):343–7.
- Григорьев С.Г., Корнеев А.А., Попович И.Г. Выбор метода математико-статистического доказательства эффективности пептидного препарата эпифиза. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;4:115–26.
- Менджерский А.М., Карантыш Г.В., Рыжак Г.А., Прокофьев В.Н. Влияние кортексина и пинеалона на поведение и нейрохимические процессы у 18-месячных крыс при гипоксии и гипотермии. *Успехи геронтологии*. 2015;28(3):532–9.
- Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н., Чефранова Ж.Ю., Титова Л.П., Локштанова Т.М. и соавт. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полшарного ишемического инсульта. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012;1(37):238–44.
- Khavinson V., Trofimova S., Trofimov A., Solomin I. Molecular-Physiological Aspects of Regulatory Effect of Peptide Retinoprotectors. *Stem. Cell Rev. Reports*. 2019;1–4. doi: 10.1007/s12015-019-09882-7
- Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Метаанализ клинических исследований эффективности ретинопротекторной

- терапии «сухой» формы ВМД с применением препарата Ретиналамин® по динамике остроты зрения. *Клиническая офтальмология*. 2017;4:219–26.
35. Арион В.Я., Зимица И.В., Москвина С.Н., Быстрова О.В. Тактивин — природный иммунокорректор. Клиническое применение. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2007;4:11–26.
36. Morozov V.G., Khavinson V.K. *Pharmaceutical preparation for the therapy of immune deficiency conditions*. US Patent № 5,538,951. 1996.
37. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats. *Biogerontology*. 2000;1:55–9.
38. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation, Basel (Switzerland): Karger AG*. 2005; 104.
39. Хавинсон В.Х., Серый С.В., Малинин В.В. Средство, обладающее иммуномодулирующей активностью. Патент РФ № 2080120. 1997; 15.
40. Lezhava T., Khavinson V., Monaselidze J., Jokhadze T., Dvalishvili N., Bablishvili N., Barbakadze S. Bioregulator Vilon-induced reactivation of chromatin in cultured lymphocytes from old people. *Biogerontology*. 2004;5:73–9.
41. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N., Yakimov A., Baitin D., Afanasyeva A., Petukhov M. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA. *Nucleic Acids Reseach*. 2019;47(20):10553–63. doi: 10.1093/nar/gkz850
42. Khavinson V., Popovich I. *Short Peptides Regulate Gene Expression, Protein Synthesis and Enhance Life Span. In RSC Drug Discovery Series No. 57 Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice*. Ed. A.M. Vaiserman. 2017; 496–513.
43. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, обладающий иммуногеропротекторным действием, фармацевтическая композиция на его основе и способ его применения. Патент РФ № 2301074. 2007; 17.
44. Хавинсон В.Х. Тетрапептид, обладающий геропротекторной активностью, фармакологическое средство на его основе и способ его применения. Патент РФ № 2157233. 2000; 28.
45. Хавинсон В.Х., Копылов А.Т., Васильковский Б.В., Рыжак Г.А., Линькова Н.С. Идентификация пептида AEDG в полипептидном комплексе эпифиза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(7):52–5.
46. 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. *Neuroendocrinol. Letters*. 2003;24(5):329–33.
47. Хавинсон В.Х., Бондарев И.Э., Бутыгов А.А. Пептид эпиталон индуцирует теломеразную активность и элонгацию теломер в соматических клетках человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003;135(6):692–5.
48. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Кветной И.М., Кветная Т.В., Полякова В.О., Корф Х. Молекулярно-клеточные механизмы пептидной регуляции синтеза мелатонина в культуре пинелоцитов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;153(2):223–6.
49. Khavinson V., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys. *Neuroendocrinol. Letters*. 2001;22(4):251–4.
50. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, стимулирующий регенерацию нейронов центральной нервной системы, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. Патент РФ № 2301678. 2007; 18.
51. Khavinson V., Linkova N., Kukanova E., Bolshakova A., Gainullina A., Tendler S., Morozova E., Tarnovskaya S., Vinski D., Bakulev V., Kasyanenko N. Neuroprotective Effect of EDR Peptide in Mouse Model of Huntington's Disease. *J. Neurol. Neurosci*. 2017;8(1):166;1–11.
52. Кузнецова Т.Г., Голубева И.Ю., Трофимова С.В., Хавинсон В.Х., Шуваев В.Т. Влияние трипептида Пинеалона на реабилитацию когнитивных функций в процессе старения на примере макак-резусов (Macaca Mulatta). *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*. 2019;1:62–73.
53. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Малинин В.В., Григорьев Е.И. Тетрапептид, стимулирующий функциональную активность нейронов, фармакологическое средство на его основе и способ его применения. Патент РФ № 2155063. 2000; 24.
54. Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S., Grigorian R., Razumovskaya A. Pineal-regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa. *Neuroendocrinol. Letters*. 2002;23(4):365–8.
55. Хавинсон В.Х., Проняева В.Е., Линькова Н.С., Трофимова С.В. Пептидергическая регуляция дифференцировки эмбриональных клеток сетчатки. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2013;1:57–60.
56. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, повышающий резистентность капилляров, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. Патент РФ № 2295970. 2007; 9.
57. Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С., Гутоп Е.О., Елашкина Е.В. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции пролиферации эндотелия сосудов при его старении. *Успехи геронтологии*. 2014;27(1):108–14.
58. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, стимулирующий регенерацию ткани печени, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. Патент РФ № 2297239. 2007; 11.
59. Рыжак Г.А., Попович И.Г., Хавинсон В.Х. Перспективы применения пептидного биорегулятора для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний опорно-двигательного аппарата (обзор экспериментальных данных). *Патогенез*. 2019;17(2):13–24. doi: 10.25557/2310-0435.2019.03.13-24
60. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, нормализующий метаболизм в костной и хрящевой тканях, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. Патент РФ № 2299741. 2007; 15.
61. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, обладающий стресспротекторным действием, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. Патент РФ № 2304444. 2007; 23.
62. Хавинсон В.Х., Рыжак Г.А., Григорьев Е.И., Ряднова И.Ю. Пептидное соединение, восстанавливающее функцию органов дыхания. Патент РФ № 2255757. 2005; 19.
63. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Vanyushin B.F., Kasyanenko N.A., Kvetnoy I.M., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Polyakova V.O., Basharina V.S., Bernadotte A. Peptide Regulation of Gene Expression and Protein Synthesis in Bronchial Epithelium. *Lung*. 2014;192(5):781–91.
64. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Рыжак Г.А., Козлов Л.В. Фармацевтическая композиция на основе пептида, нормализующего мочеиспускание, и способ ее применения. Патент РФ № 2367467. 2009; 26.
65. Хавинсон В.Х., Рыжак Г.А., Григорьев Е.И., Ряднова И.Ю. Пептидное соединение, восстанавливающее функцию миокарда. Патент РФ № 2255756. 2005; 19.
66. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Григорьев Е.И., Рыжак Г.А. Тетрапептид, регулирующий уровень глюкозы при сахарном диабете, фармакологическое средство на его основе и способ его применения. Патент РФ № 2242241. 2004; 35.
67. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Kasyanenko N.A., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Yakutseni P.P., Vanyushin B.F. Tetrapeptide KEDW Interacts with DNA and Regulates Gene Expression. *Am. J. Biomedical Sci*. 2015;7(3):156–69.
68. Красильщикова М.С., Леонов В.П., Зацепина О.В., Дейгин В.И. Исследование иммуносупрессорных свойств тимодепрессина в экспериментальной модели аутоиммунных заболеваний. *Имунология*. 2009;30(5):290–4.
69. Иванов В.Т., Андропова Т.М., Несмеянов В.А., Пинегин Б.В., Леджер Р., Бомфорд Р., Хаитов Р.М. Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмрамиддипептида (Ликопада). *Клиническая медицина*. 1997;3:11–5.
70. Богуш Т.А., Дудко Е.А., Богуш Е.А., Кирсанов В.Ю., Антонов В.Г. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией ргр. *Антибиотики и химиотерапия*. 2010;5–6:18–23.
71. Лебедева И.С., Паникратова Я.Р., Соколов О.Ю., Куприянов Д.А., Румшинская А.Д., Кост Н.В., Кост Н.В., Мясоедов Н.Ф. Влияние семакса на дефолтную сеть головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;165(5):597–604.
72. Апарция К.А., Зарицкая Л.В., Григорьев С.Е., Лепехова С.А. Возможности применения препарата селанк для медикаментозной коррекции постспленэктомического иммунодефицита. *Аллергология и иммунология*. 2006;7(3):429.
73. Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Деревягин В.И., Мясоедов Н.Ф., Скребицкий В.Г. Действие «Селанка» на спонтанную синаптическую активность пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(11):589–592.

74. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков С.А., Бочкарев В.К., Давыдова И.А. Результаты клинического исследования нового пептидного препарата ноопепт у больных с психоорганическими расстройствами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2007;9(2):26–32.

REFERENCES

- Galdiero S., Gomes P.A.C. Peptide-based drugs and drug delivery systems. *Molecules*. 2017;22(12):2185–91. doi: 10.3390/molecules22122185
- Lee A.C., Harris J.L., Khanna K.K., Hong J.H. A Comprehensive Review on Current Advances in Peptide Drug Development and Design. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(10). pii: E2383. doi: 10.3390/ijms20102383
- Ashmarin I.P. Prospects for practical application and some basic studies of small regulatory peptides. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1984;30(3):2–7. (in Russian)
- Govorun V.M., Ivanov V.T. Proteomics and peptidomics in basic and applied medical research (review article). *Bioorganicheskaya khimiya*. 2011;37(2):199–215. (in Russian)
- Mar'yanovich A.T. The general theory of peptide regulation of physiological functions: the blood-brain barrier and the evolution of the connections between the periphery and the brain. Spb.: SZGMU. 2014;578. (in Russian)
- Khavinson V.Kh. Peptides and ageing. *Neuroendocrinology Letters. Special Issue*. 2002;144.
- Owji H., Nezafat N., Negahdaripour M., Hajiebrahimi A., Ghasemi Y. A comprehensive review of signal peptides: Structure, roles, and applications. *Eur. J. Cell Biol.* 2018;97(6):422–41.
- Vanyushin B.F., Khavinson V.Kh. *Short Biologically Active Peptides as Epigenetic Modulators of Gene Activity. Epigenetics — A Different Way of Looking at Genetics. W. Doerfler, P. Böhm (eds.)*. Springer International Publishing Switzerland. 2016; 69–90.
- Deygin V.I. Development of original peptide drugs: the situation in Russia and in the world. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii im. Yu.A. Ovchinnikova*. 2010;6(1):63–4. (in Russian)
- Shabanov P.D. Pharmacology of drugs peptide structure. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2008;3–4:2399–425. (in Russian)
- Shabanov P.D., Lebedev A.A., Kornilov V.A., Lavrov N.V., Lyubimov A.V., Yaklashkin A.V. Psychopharmacological profile of nootropic peptides. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2009;9(1–2):2517–23. (in Russian)
- Caputi S., Trubiani O., Sinjari B., Trofimova S., Diomedea F., Linkova N., Diatlova A., Khavinson V. Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2019;33:1–12.
- Ceafalan L.C., Enciuab A.-M., Fertig T.E., Popescu B.O., Gherghiceanu M., Hinescu M.E., et al. Heterocellular molecular contacts in the mammalian stem cell niche. *Eur. J. Cell Biol.* 2018;97(6):442–61.
- Sinjari B., Diomedea F., Khavinson V., Mironova E., Linkova N., Trofimova S., Trubiani O., Caputi S. Short peptides protect oral stem cells from ageing. *Stem. Cell Rev. Reports*. 2019;1–8. doi: 10.1007/s12015-019-09921-3
- Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide geroprotectors — epigenetic regulators of the physiological functions of the organism. *Spb.: RGPU im. A.I. Gertsena*. 2014;271. (in Russian)
- Skrivankova B, Julis I, Podrazky V, Trnavsky K. Effect of Rumalon (glycosaminoglycan-peptide) on the articular tissue. *Agents Actions. Suppl.* 1993;39:219–24.
- Bircan K., Ozen H.A., Ergen A., Başar I., Özgür S., Ilker Y., Karaağaoğlu E., Remzi D. Raveron versus placebo in the conservative treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Int. Urol. Nephrol.* 1990;22(4):345–8.
- Brock J, Golding D, Smith PM, Nokes L, Kwan A, Lee PYF. Update on the Role of Actovegin in Musculoskeletal Medicine: A Review of the Past 10 Years. *Clin. J. Sport. Med.* 2018. doi: 10.1097/JSM.0000000000000566
- Ochi M., Wang P.L., Ohura K., Takashima S., Kagami H., Hirose Y, et al. Solcoseryl, a tissue respiration stimulating agent, significantly enhances the effect of capacitively coupled electric field on the promotion of bone formation around dental implants. *Clin. Oral. Implants. Res.* 2003;14(3):294–302.
- Cui S, Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11). doi: 10.1002/14651858.CD008900
- Bertarelli F. Efficacy of thymostimulin. *Lancet*. 1994;343(8890):184.
- Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology*. 2010;11(2):139–49.
- Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrinol. Letters*. 2003;24(3/4):233–240.
- Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction. *Int. J. Immunopharmacol.* 1997;19(9/10):501–5.
- Khavinson V.Kh., Popovich I.G. The role of pineal gland peptides in aging. *Patogenez*. 2017;15(3):12–9. (in Russian)
- 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. *Experim. Pathol.* 1979;17(9):539–45.
- Komarov F.I., Khavinson V.Kh., Simonenkova V.A., Merkur'eva G.A. The use of epithalamin in menopause myocardial pathology. *Klinicheskaya meditsina*. 1995;73(4):40–42. (in Russian)
- Shustov S.B., Khavinson V.Kh., Shutak T.S., Romashevskiy B.V. The effect of epithalamin on carbohydrate metabolism and the state of the cardiovascular system in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Klinicheskaya meditsina*. 1998;9:45–8. (in Russian)
- Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B., Antonyuk-Shcheglova I.A. The peptide geroprotector from the pineal gland slows the accelerated aging of older people: the results of a 15-year observation. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2011;151(3):343–7. (in Russian)
- Grigor'ev S.G., Korneenkov A.A., Popovich I.G. The choice of the method of mathematical and statistical evidence of the effectiveness of the peptide preparation of the pineal gland. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2019;4:115–26. (in Russian)
- Mendzheritskiy A.M., Karantysh G.V., Ryzhak G.A., Prokof'ev V.N. The influence of cortexin and pinealon on the behavior and neurochemical processes in 18-month-old rats with hypoxia and hypothermia. *Uspekhi gerontologii*. 2015;28(3):532–9. (in Russian)
- Stakhovskaya L.V., Meshkova K.S., Dadasheva M.N., Chefranova Zh. Yu., Titova L.P., Lokshanova T.M. et al. A multicenter, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cortexin in the acute and early recovery period of hemispheric ischemic stroke. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy akademii*. 2012;1(37):238–44. (in Russian)
- Khavinson V., Trofimova S., Trofimov A., Solomin I. Molecular-Physiological Aspects of Regulatory Effect of Peptide Retinoprotectors. *Stem. Cell Rev. Reports*. 2019;1–4. doi: 10.1007/s12015-019-09882-7
- Erichev V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. A meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of retinoprotective therapy of “dry” AMD with the use of Retinalamin® on the dynamics of visual acuity. *Klinicheskaya Oftal'mologiya*. 2017;4:219–26. (in Russian)
- Arion V.Ya., Zimina I.V., Moskvina S.N., Bystrova O.V. Tactivin is a natural immunocorrector. Clinical application. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2007;4:11–26. (in Russian)
- Morozov V.G., Khavinson V.K. *Pharmaceutical preparation for the therapy of immune deficiency conditions*. US Patent № 5,538,951. 1996.
- Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats. *Biogerontology*. 2000;1:55–9.
- Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation*. Basel (Switzerland): Karger AG. 2005;104.
- Khavinson V.Kh., Sery S.V., Malinin V.V. *An agent with immunomodulatory activity*. Patent RF № 2080120. 1997;15. (in Russian)
- Lezhava T., Khavinson V., Monaselidze J., Jokhadze T., Dvalishvili N., Babilshvili N., Barbakadze S. Bioregulator Vilon-induced reactivation of chromatin in cultured lymphocytes from old people. *Biogerontology*. 2004;5:73–9.
- Kolchina N., Khavinson V., Linkova N., Yakimov A., Baitin D., Afanasyeva A., Petukhov M. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(20):10553–63. doi: 10.1093/narlgkz850
- Khavinson V., Popovich I. *Short Peptides Regulate Gene Expression, Protein Synthesis and Enhance Life Span*. In *RSC Drug Discovery Series No. 57 Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice*. Ed. A.M. Vaiserman. 2017; 496–513.
- Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. *A peptide having an immuno-protective effect, a pharmaceutical composition based on it and a method for its use*. Patent RF № 2301074. 2007; 17. (in Russian)

44. Khavinson V.Kh. *Tetrapeptide with geroprotective activity, pharmacological agent based on it and method of its use*. Patent RF № 2157233. 2000; 28. (in Russian)
45. Khavinson V.Kh., Kopylov A.T., Vas'kovskiy B.V., Ryzhak G.A., Lin'kova N.S. Identification of the AEDG peptide in the pineal gland polypeptide complex. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2017;164(7):52–5. (in Russian)
46. 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 Letters*. 2003;24(5):329–33.
47. Khavinson V.Kh., Bondarev I.E., Butyugov A.A. The epithalon peptide induces telomerase activity and elongation of telomeres in human somatic cells. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2003;135(6):692–5. (in Russian)
48. Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Kvetnoy I.M., Kvetnaya T.V., Polyakova V.O., Korf Kh. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2012;153(2):223–6. (in Russian)
49. Khavinson V., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys. *Neuroendocrinol. Letters*. 2001;22(4):251–4.
50. Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. *A peptide that stimulates the regeneration of neurons of the central nervous system, a pharmaceutical composition based on it and a method for its use*. Patent RF № 2301678. 2007; 18. (in Russian)
51. Khavinson V., Linkova N., Kukanova E., Bolshakova A., Gainullina A., Tendler S., Morozova E., Tarnovskaya S., Vinski D., Bakulev V., Kasyanenko N. Neuroprotective Effect of EDR Peptide in Mouse Model of Huntington's Disease. *J. Neurol. Neurosci*. 2017;8(1):166; 1–11.
52. Kuznetsova T.G., Golubeva I.Yu., Trofimova S.V., Khavinson V.Kh., Shuvaev V.T. The influence of the Pinealon tripeptide on the rehabilitation of cognitive functions in the aging process using the example of rhesus monkeys (*Macaca Mulatta*). *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya*. 2019;1:62–73. (in Russian)
53. Khavinson V.Kh., Morozov V.G., Malinin V.V., Grigor'ev E.I. *A tetrapeptide that stimulates the functional activity of neurons, a pharmacological agent based on it, and a method for its use*. Patent RF № 2155063. 2000;24. (in Russian)
54. Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S., Grigorian R., Razumovskaya A. Pineal-regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa. *Neuroendocrinol. Letters*. 2002;23(4):365–8.
55. Khavinson V.Kh., Pronyaeva V.E., Lin'kova N.S., Trofimova S.V. Peptidergic regulation of the differentiation of retinal embryonic cells. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*. 2013;57–60. (in Russian)
56. Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. *Peptide that increases capillary resistance, a pharmaceutical composition based on it and a method for its use*. Patent RF № 2295970. 2007; 9. (in Russian)
57. Khavinson V.Kh., Tarnovskaya S.I., Lin'kova N.S., Gutop E.O., Elashkina E.V. Epigenetic aspects of peptide regulation of vascular endothelial proliferation during aging. *Uspekhi gerontologii*. 2014;27(1):108–14. (in Russian)
58. Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. *A peptide that stimulates the regeneration of liver tissue, a pharmaceutical composition based on it and a method for its use*. Patent RF № 2297239. 2007; 11. (in Russian)
59. Ryzhak G.A., Popovich I.G., Khavinson V.Kh. Prospects for the use of a peptide bioregulator for the prevention and treatment of age-associated diseases of the musculoskeletal system (review of experimental data). *Patogenez*. 2019;17(2):13–24. doi: 10.25557/2310-0435.2019.03.13-24. (in Russian)
60. Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. *A peptide that normalizes metabolism in bone and cartilage, a pharmaceutical composition based on it and a method for its use*. Patent RF № 2299741. 2007; 15. (in Russian)
61. Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. *A peptide having a stress-protective effect, a pharmaceutical composition based on it and a method for its use*. Patent RF № 2304444. 2007;23. (in Russian)
62. Khavinson V.Kh., Ryzhak G.A., Grigor'ev E.I., Ryadnova I.Yu. *A peptide compound that restores the function of the respiratory system*. Patent RF № 2255757. 2005; 19. (in Russian)
63. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Vanyushin B.F., Kasyanenko N.A., Kvetnoy I.M., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Polyakova V.O., Basharina V.S., Bernadotte A. Peptide Regulation of Gene Expression and Protein Synthesis in Bronchial Epithelium. *Lung*. 2014;192(5):781–91.
64. Khavinson V.Kh., Malinin V.V., Ryzhak G.A., Kozlov L.V. *A pharmaceutical composition based on a peptide that normalizes urination and a method for its use*. Patent RF № 2367467. 2009;26. (in Russian)
65. Khavinson V.Kh., Ryzhak G.A., Grigor'ev E.I., Ryadnova I.Yu. *A peptide compound that restores myocardial function*. Patent RF № 2255756. 2005; 19. (in Russian)
66. Khavinson V.Kh., Malinin V.V., Grigor'ev E.I., Ryzhak G.A. *Tetrapeptide that regulates the level of glucose in diabetes mellitus, a pharmacological agent based on it and the method of its use*. Patent RF № 2242241. 2004; 35. (in Russian)
67. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Kasyanenko N.A., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Yakutseni P.P., Vanyushin B.F. Tetrapeptide KEDW Interacts with DNA and Regulates Gene Expression. *Am. J. Biomedical. Sci*. 2015;7(3):156–69.
68. Krasil'shchikova M.S., Leonov V.P., Zatsepina O.V., Deygin V.I. The study of the immunosuppressive properties of thymodepressin in an experimental model of autoimmune diseases. *Immunologiya*. 2009;30(5):290–4. (in Russian)
69. Ivanov V.T., Andronova T.M., Nesmeyanov V.A., Pinegin B.V., Ledzher R., Bomford R., Khaitov R.M. The mechanism of action and clinical efficacy of the immunomodulator glucosaminylmureamyl dipeptide (Lycopid). *Klinicheskaya meditsina*. 1997;3:11–5. (in Russian)
70. Bogush T.A., Dudko E.A., Bogush E.A., Kirsanov V.Yu., Antonov V.G. Glutoxim as an inhibitor of the phenotype of multidrug resistance associated with the expression of GWP. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010;5–6:18–23. (in Russian)
71. Lebedeva I.S., Panikratova Ya.R., Sokolov O.Yu., Kupriyanov D.A., Rumshiskaya A.D., Kost N.V., Kost N.V., Myasoedov N.F. The effect of Semax on the default network of the brain. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2018;165(5):597–604. (in Russian)
72. Apartsin K.A., Zaritskaya L.V., Grigor'ev S.E., Lepekhova S.A. Possibilities of using the drug Selank for medical correction of post-splenectomy immunodeficiency. *Allergologiya i immunologiya*. 2006;7(3):429. (in Russian)
73. Povarov I.S., Kondratenko R.V., Derevyagin V.I., Myasoedov N.F., Skrebitskiy V.G. The action of "Selank" on the spontaneous synaptic activity of the pyramidal neurons of the CA1 field of rat hippocampus. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2016;162(11):589–92. (in Russian)
74. Neznamov G.G., Teleshova E.S., Syunyakov S.A., Bochkarev V.K., Davydova I.A. The results of a clinical study of a new peptide drug noopept in patients with psycho-organic disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2007;9(2):26–32. (in Russian)