

**СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД ЭПИФИЗА УМЕНЬШАЕТ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАЗВИТИЕ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ У САМЦОВ
КРЫС В МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ,
ВЫЗВАННОГО НАРУШЕНИЕМ ФОТОПЕРИОДИЗМА**

**Виноградова Ирина Анатольевна¹, Юнаш Виктория Дмитриевна¹, Букалёв
Андрей Викторович², Забежинский Марк Абрамович³, Анисимов Владимир
Николаевич³**

¹ ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

² ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия

³ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Виноградова И.А.
185910 Петрозаводск, пр-т Ленина, 33
E-mail: irinav@petsu.ru

Аннотация. Исследовали протективные эффекты синтетического пептида Ala-Glu-Asp-Gly в различных световых режимах (стандартное освещение (12 часов свет/12 часов темнота; LD), естественное освещение Северо-запада России (Республика Карелия; NL), круглосуточное освещение (24 часа свет; LL) на развитие возрастной патологии и заболеваемость у самцов крыс. С четырехмесячного возраста до 24 месяцев животные получали курсовые инъекции короткого пептида эпифиза при содержании в различных режимах освещения.

В результате исследования получены данные, подтверждающие роль циркадианных ритмов в этиопатогенезе различных заболеваний и развитии новообразований. Установлено, что применение синтетического пептида Ala-Glu-Asp-Gly уменьшает заболеваемость и количество возрастной патологии у самцов крыс, оказывая наиболее эффективное протективное действие в моделях ускоренного старения при нарушенных световых режимах. Обнаружено, что тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly оказывает геропротекторное, противоопухолевое и иммунопротекторное действие, а также способствует устойчивости организма к стрессорным воздействиям.

Ключевые слова: фотопериодизм, синтетический пептид эпифиза, циркадианные ритмы.

SYNTHETIC PEPTIDE OF THE PINEAL GLAND CAN DECREASE MORBIDITY AND AGE-RELATED PATHOLOGY IN MALE-RATS KEPT IN CONDITIONS OF ACCELERATED AGING CAUSED BY DISRUPTION OF PHOTOPERIODISM

Irina A. Vinogradova¹, Victoria D. Yunash¹, Andrey V. Bukalev², Mark A. Zabezhinsky³, Vladimir N. Anisimov³

¹ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

² V.A. Baranov Republic Hospital, Petrozavodsk, Russia

³ N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia

I.A. Vinogradova

33 Lenin Avenue, Petrozavodsk, Russia 185910

E-mail: irinav@petsu.ru

Abstract. Protective effects of synthetic peptide Ala-Glu-Asp-Gly in different light regimens (standard 12/12 light/dark – LD), natural lightning of the North-West of Russia (the Republic of Karelia – NL), constant light (LL) on the development of age-related pathology and morbidity in male rats were studied. From the age of 4 months to 24 months animals were kept in different light regimens and received a course of short epiphyseal peptide injections.

Data obtained confirm the role of circadian rhythms in etiopathogenesis of various diseases and tumor growths. It was revealed that the use of the synthetic peptide Ala-Glu-Asp-Gly reduced morbidity and incidence of age-related pathology in male rats and exerted the most protective effect in the conditions of accelerated aging caused by disruption of photoperiodism. It was shown that tetrapeptide Ala-Glu-Asp-Gly had geroprotective, anti-tumor and immunoprotective properties and improved resistance of an organism to stress factors.

Keywords: synthetic peptide of pineal gland, photoperiodism, circadian rhythms.

Введение

Возрастная патология, связанная с нарушением функций различных органов и систем, приобретает большое значение в определении качества жизни людей любого возраста. В связи с этим повышается необходимость изучения заболеваемости, продолжительности жизни и смертности в условиях физиологического и ускоренного старения и поиска фармакологических средств для профилактики ускоренного старения и коррекции возрастной патологии. Перспективным направлением поиска является использование пептидных биорегуляторов, показавших высокую эффективность в сохранении гомеостаза в различных тканях при старении (Хавинсон, 2003).

Установлено, что короткие пептиды, синтезированные и сконструированные на основе результатов изучения аминокислотного состава комплекса полипептидов, выделенных из разных органов, способны модулировать течение иммунных реакций, а также значительно увеличивать продолжительность жизни экспериментальных животных (Khavinson, 2003; Khavinson, 2005). Более того, синтезированные короткие пептиды обладают всеми свойствами природных пептидных биорегуляторов и оказывают специфическое действие в значительно более низких концентрациях по сравнению с пептидными экстрактами (Хавинсон, 2012). Одним из таких соединений является короткий пептид эпиталон, имеющий структуру Ala–Glu–Asp–Gly (Anisimov, 2010).

В экспериментальной практике ускоренное старение лабораторных животных моделируется посредством лучевой нагрузки (модель радиационного старения) (Рыжак, 2008) или, как в наших исследованиях, при помощи нарушения светового режима (Vinogradova, 2009; Виноградова, 2012).

Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния синтетического короткого пептида эпифиза на развитие прижизненной заболеваемости и посмертно выявляемой возрастной патологии у самцов крыс в условиях физиологического и ускоренного старения, вызванного нарушением фотопериодизма.

Материалы и методы

Опыты проведены на 307 самцах крыс линии Вистар, полученных из НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Животных содержали в помещениях вивария площадью 25 м², в стандартных пластмассовых клетках при температуре 20–24°C. Крысы получали стандартный гранулированный корм и воду без ограничений. В возрасте 25 дней лабораторные животные были разделены на 3 группы. Первая группа крыс (n=108) находилась в условиях фиксированного стандартного режима освещения (12 ч свет/12 ч темнота; LD). Освещенность, создаваемая люминесцентными лампами, составляла 750 люкс (лк) на уровне клетки. Вторая группа (n=100) находилась в условиях естественного освещения Северо-запада России (Республика Карелия; NL). При данном режиме учитывались особенности годовой фотопериодичности Северо-запада России. Освещенность определялась сезоном года: зимой минимальная продолжительность светового дня составляла 4.5 ч, а летом достигала 24 ч («белые ночи») (Виноградова, 2012). Третью группу крыс (n=99) содержали при круглосуточном постоянном (24 ч свет; LL) освещении люминесцентными лампами (750 лк на уровне клеток). В возрасте 4 месяцев крысы каждой группы были случайным образом разделены на 2 подгруппы, одной из которых, начиная с этого возраста и до конца жизни 5 раз в неделю подкожно вводили синтетический пептид Ala-Glu-Asp-Gly в дозе 0.1 мкг/крысу, растворенный в 0.1 мл физиологического раствора NaCl, а другой подгруппе (контроль) – такой же объем растворителя.

Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 г. с изменениями от 1975, 1983, 1989, 2000 гг., «Принципов надлежащей

лабораторной практики», «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (2005) и «Биоэтических правил проведения исследований на человеке и животных» (2004) (Белоусов, 2005; Харбиев, 2005; ГОСТ Р 53434 – 2009, 2010; Приказ Минздравсоцразвития РФ «Об утверждении правил лабораторной практики» N 708н 2010).

За животными вели постоянное наблюдение. Частоту выявленных прижизненно заболеваний рассчитывали по отношению к числу выживших крыс данного возраста.

Диагностика катаракты проходила при ежемесячном осмотре органа зрения у крыс в проходящем свете. При развитии катаракты отмечали нарушенный рефлекс глазного дна. Ринит, конъюнктивит, кератит и инфекции мочевых путей регистрировали при наличии у крыс обильных выделений из носовой полости, глаз и мочевыделительной системы, соответственно. Диагностика отитов была основана на нарушении координации движений животных и вынужденной позе головы (наклон головы в сторону пораженного уха). Инфекции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) проявлялись многократной диареей. Симптомами пневмонии были выраженная одышка и повышение ректальной температуры тела животного, определяемой с помощью электротермометра.

За животными наблюдали до их естественной гибели. Всех погибших в ходе эксперимента животных подвергали аутопсии. В протоколе вскрытия отмечали размеры, консистенцию, цвет и вид органов на разрезе. Проводили микроскопическое исследование головного мозга, печени, сердца, почек, надпочечников, легких, селезенки, яичников, матки, а также тех органов и тканей, в которых были выявлены макроскопические изменения. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и изучали микроскопически (Turusov, 1994; Percy, 2007).

Полученные в экспериментах результаты подвергали статистической обработке (Гублер, 1978; Gart, 1986; Марчук, 2007). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние эпиталона на динамику развития прижизненно выявляемых заболеваний

Возрастная динамика заболеваний у самцов крыс представлена в Таблицах 1–3. Исходя из представленных результатов, наименьшая выживаемость отмечалась у крыс контрольной группы, содержащихся при постоянном (LL) и естественном освещении (NL). До возраста 24-х месяцев дожили по 17 самцов крыс каждой из этих групп (Таблица 2, 3), тогда как в контрольной группе в стандартном режиме – 26 животных (Таблица 1). Результаты по влиянию фотопериодизма на заболеваемость самцов опубликованы нами ранее (Букалев, 2012).

У самцов крыс, находящихся в LD режиме и получающих эпиталон (Таблица 1), кератиты и конъюнктивиты впервые диагностировались в двухлетнем возрасте (5%), тогда как в контрольной группе – в 9-месячном возрасте у 1.9% самцов. У самцов, получающих плацебо, в возрасте 2 лет воспалительные заболевания глаз встречались уже у 15.4% особей. Пневмонии были диагностированы гораздо реже у самцов, получающих эпиталон, чем у животных группы контроля. Наибольшее различие в обнаружении признаков пневмонии (в 6.5 раз) наблюдалось в возрасте 18 месяцев у 15% крыс контрольной группы и у 2.3% крыс, получающих эпиталон. Риниты у опытных самцов впервые диагностировались в 15 месяцев в 2.2% случаев, отиты – в 18 месяцев в 2.3% случаев (в контрольной группе – в 6 и 15 месяцев, соответственно). В двухлетнем возрасте риниты и отиты у опытных крыс также встречались реже (30% и 2.5%), чем у контрольных (46.2% и 3.8%, соответственно). В группе LD не встречались такие заболевания, как катаракта, инфекции ЖКТ и мочевыводящих путей.

Таблица 1. Возрастная динамика заболеваний, обнаруженных у самцов крыс в стандартном режиме освещения (LD), получающих пептид Ala-Glu-Asp-Gly

Возраст крыс, месяцы	Число крыс (контроль)	Число крыс, получавших пептид Ala-Glu-Asp-Gly	Конъюнктивиты, кератиты		Пневмонии	
			контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly	контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly
6	57	51	0	0	0	0
9	52	49	1 (1.9%)	0	0	0
12	52	47	2 (3.8%)	0	0	0
15	42	45	1 (2.4%)	0	2 (4.8%)	1 (2.2%)
18	40	43	4 (10%)	0	6 (15%)	1 (2.3%)
21	28	43	3 (10.7%)	0	6 (21.4%)	6 (13.9%)
24	26	40	4 (15.4%)	2 (5%)	3 (11.5%)	4 (10%)

Возраст крыс, месяцы	Число крыс (контроль)	Число крыс, получавших пептид Ala-Glu-Asp-Gly	Риниты		Отиты	
			контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly	контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly
6	57	51	2 (3.5%)	0	0	0
9	52	49	1 (1.9%)	0	0	0
12	52	47	1 (1.9%)	0	0	0
15	42	45	1 (2.4%)	1(2.2%)	1 (2.4%)	0
18	40	43	17(42.5%)	10(23.3%)	1 (2.5%)	1 (2.3%)
21	28	43	16(57.1%)	15(34.9%)	1 (3.6%)	1 (2.3%)
24	26	40	12(46.2%)	12(30%)	1 (3.8%)	1 (2.5%)

Примечание. Значения даны в абсолютных значениях и в % по отношению к общему количеству особей.

Самцы крыс, находящиеся в режиме LL и получающие эпиталон (Таблица 2), реже болели различными заболеваниями воспалительной природы. Так, воспалительные заболевания глаз у крыс опытной группы впервые обнаруживались в 21 месяц, тогда как в контрольной группе – в 9 месяцев. Причем количество крыс, имеющих кератиты и конъюнктивиты, в опытной группе составляло 4.9%, а в контрольной – 28.6% от общего количества крыс в возрасте 21 месяца. Катаракта впервые диагностировалась у особей, получающих эпиталон, в 24 месяца (5.4%), тогда как у крыс контрольной группы катаракта впервые обнаруживалась в возрасте 18 месяцев, а в возрасте 2 лет поражала 17.6% особей. Максимальное количество самцов с пневмониями обнаруживалось в возрасте 21 месяца, причем в контрольной группе 23.8% крыс имели признаки пневмонии, а в опытной – только 9.7%. Инфекции мочевыводящих путей впервые обнаруживались у крыс в 18 месяцев. В двухлетнем возрасте 2.7% опытных крыс имели инфекции мочевыводящих путей (в контрольной группе 5.9% крыс). Риниты в опытной группе возникали на 6 месяцев позже, чем в контрольной. Максимальное количество крыс с ринитами

наблюдалось в 24-месячном возрасте: в опытной группе – 51.3%, в контрольной группе – 100%. Отиты впервые обнаруживались в 24-месячном возрасте у крыс, получающих эпиталон (в возрасте 18 месяцев у крыс, получающих плацебо). Инфекции ЖКТ в возрасте двух лет наблюдались у 5.4% опытных и у 11.8% контрольных крыс.

Таблица 2. Возрастная динамика заболеваний, обнаруженных у самцов крыс в постоянном режиме освещения (LL), получающих пептид Ala-Glu-Asp-Gly

Возраст крыс, месяцы	Число крыс (контроль)	Число крыс, получающих пептид Ala-Glu-Asp-Gly	Катаракта		Инфекции мочевых путей		Инфекции ЖКТ	
			контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly	контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly	контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly
6	50	49	0	0	0	0	0	0
9	43	47	0	0	0	0	0	0
12	41	47	0	0	0	0	0	0
15	31	45	0	0	0	0	0	0
18	30	45	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)	1 (2.2%)	0	0
21	21	41	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	1 (2.4%)	2 (9.6%)	2 (4.9%)
24	17	37	3 (17.6%)	2 (5.4%)	1 (5.9%)	1 (2.7%)	2 (11.8%)	2 (5.4%)

Возраст крыс, месяцы	Число крыс (контроль)	Число крыс, получающих пептид Ala-Glu-Asp-Gly	Конъюнктивиты, кератиты		Пневмонии	
			контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly	контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly
6	50	49	0	0	0	0
9	43	47	1 (2.3%)	0	0	0
12	41	47	1 (2.4%)	0	3 (7.3%)	1 (2.1%)
15	31	45	2 (6.4%)	0	1 (3.2%)	1 (2.2%)
18	30	45	7 (23.3%)	0	3 (10%)	2 (4.4%)
21	21	41	6 (28.6%)	2 (4.9%)	5 (23.8%)	4 (9.7%)
24	17	37	6 (35.3%)	5 (13.5%)	4 (23.5%)	3 (8.1%)

Возраст крыс, месяцы	Число крыс (контроль)	Число крыс, получающих пептид Ala-Glu-Asp-Gly	Риниты		Отиты	
			контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly	контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly
6	50	49	7 (14%)	0	0	0
9	43	47	12 (27.9%)	0	0	0
12	41	47	10 (24.4%)	3 (6.4%)	0	0

15	31	45	6 (19.4%)	4 (8.9%)	0	0
18	30	45	8 (26.7%)	6 (13.3%)	1 (3.3%)	0
21	21	41	16 (76.2%)	12 (29.3%)	2 (9.6%)	0
24	17	37	17 (100%)	19 (51.3%)	2 (11.8%)	2 (5.4%)

Примечание. Значения даны в абсолютных значениях и в % по отношению к общему количеству особей.

При естественном режиме освещения у самцов, получающих эпиталон (Таблица 3), не обнаруживалась катаракта. Воспалительные заболевания глаз возникали на полгода позже и в возрасте двух лет встречались в 2.1 раза реже, чем у самцов контрольной группы. Пневмонии впервые диагностировались на три месяца позже, чем у самцов контрольной группы, в возрасте 21 месяца встречались в два раза реже (25% и 50%, соответственно). Риниты возникали на 6 месяцев позже, а инфекционные заболевания мочевыводящих путей – на 9 месяцев позже у особей, получающих эпиталон, по сравнению с особями, получающими плацебо. В возрасте двух лет у самцов опытной группы в 21.1% диагностировался ринит, в 2.6% – отит, в 7.9% – инфекции ЖКТ (для сравнения, в контрольной группе 58.8%; 5.9% и 17.6%, соответственно).

Таблица 3. Возрастная динамика заболеваний, обнаруженных у самцов крыс в естественном режиме освещения (NL), получающих пептид Ala-Glu-Asp-Gly

Возраст крыс, месяцы	Число крыс (контроль)	Число крыс, получавших пептид Ala-Glu-Asp-Gly	Катаракта		Инфекции мочевых путей		Инфекции ЖКТ	
			контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly	контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly	контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly
6	50	50	0	0	0	0	0	0
9	44	50	0	0	0	0	0	0
12	40	48	0	0	0	0	0	0
15	39	48	0	0	2 (5.1%)	0	0	0
18	34	46	2 (5.8%)	0	1 (2.9%)	0	3 (8.8%)	0
21	26	44	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	3 (11.5%)	2 (4.5%)
24	17	38	4 (23.5%)	0	1 (5.9%)	1 (2.6%)	3 (17.6%)	3 (7.9%)

Возраст крыс, месяцы	Число крыс (контроль)	Число крыс, получавших пептид Ala-Glu-Asp-Gly	Конъюнктивиты, кератиты		Пневмонии	
			контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly	контроль	пептид Ala-Glu-Asp-Gly
6	50	50	1 (2%)	0	0	0
9	44	50	0	0	0	0
12	40	48	1 (2.5%)	0	3 (7.5%)	0
15	39	48	2 (5.1%)	2 (4.2%)	6 (15.4%)	5 (10.4%)
18	34	46	2 (5.9%)	2 (4.3%)	11 (32.4%)	6 (13%)

21	26	44	4 (15.4%)	2 (4.3%)	13 (50%)	11 (25%)
24	17	38	3 (17.6%)	3 (7.9%)	7 (41.2%)	8 (21.1%)

Возраст крыс, месяцы	Число крыс (контроль)	Число крыс, получавших пептид Ala-Glu- Asp-Gly	Риниты		Отиты	
			контроль	пептид Ala-Glu- -Asp-Gly	контроль	пептид Ala-Glu- -Asp-Gly
6	50	50	5 (10%)	0	1 (2%)	0
9	44	50	12 (27.3%)	0	1 (2.3%)	0
12	40	48	10 (25%)	2 (4.2%)	0	0
15	39	48	20 (51.3%)	3 (6.3%)	1 (2.6%)	0
18	34	46	27 (79.4%)	23 (50%)	1 (1.9%)	1 (2.2%)
21	26	44	19 (73.1%)	15 (34.1%)	1 (3.8%)	1 (2.3%)
24	17	38	10 (58.8%)	8 (21.1%)	1 (5.9%)	1 (2.6%)

Примечание. Значения даны в абсолютных значениях и в % по отношению к общему количеству особей.

Влияние эпиталона на развитие заболеваний, выявленных при аутопсии

При аутопсии животных, погибших в ходе эксперимента, были выявлены различные виды неопухолевой патологии. В ряде случаев обнаруженные заболевания являлись непосредственной причиной смерти крыс. Структура выявленных на вскрытии заболеваний представлена на Рисунке 1.

В стандартном режиме освещения у контрольной группы животных наиболее часто встречались хронические заболевания респираторной системы (82.4%) и доброкачественные опухоли (24.6%), в то время как в группе, получавшей синтетический пептид эпифиза, данные нозологические формы наблюдались в 37.2% и 9.8% случаев, соответственно. Инфекционные заболевания, хронические заболевания сердечнососудистой системы встречались с одинаковой частотой в этих двух группах и были выявлены у 15.8% и 5.3% самцов группы контроля и у 13.7% и 7.8% особей, которым вводился пептидный препарат, соответственно. Достоверно было снижено количество злокачественных новообразований при применении эпиталона. Данная патология была выявлена только у 1.96% животных, получавшей пептид, тогда как в контрольной группе крыс было зафиксировано 15.8% случаев. В то же время в экспериментальной группе у самцов диагностировали достоверно больше гепатопатий (5.9%), чем в группе контроля – 1.7%. Количество заболеваний на одну крысу составляло 1.73 в контрольной группе и 1.02 – в группе, получавшей пептид эпиталон.

При анализе данных аутопсии животных, находившихся в условиях естественного режима освещения, выявлены такие фатальные заболевания, как гемоперикард (14%) и миокардит (8%), которые в условиях стандартного освещения имели спорадический характер. В NL режиме зарегистрировано достоверно большее число животных с хроническими заболеваниями респираторной системы (100%), инфекционными заболеваниями (54%), катарактой (18%), хроническими заболеваниями сердечнососудистыми заболеваниями (16%), и гепатопатиями (6%) и меньшее число самцов с доброкачественными опухолями (14%) по сравнению с аналогичными показателями у особей, находившихся в стандартном режиме освещения. Злокачественные образования отмечены у 12% самцов-крыс.

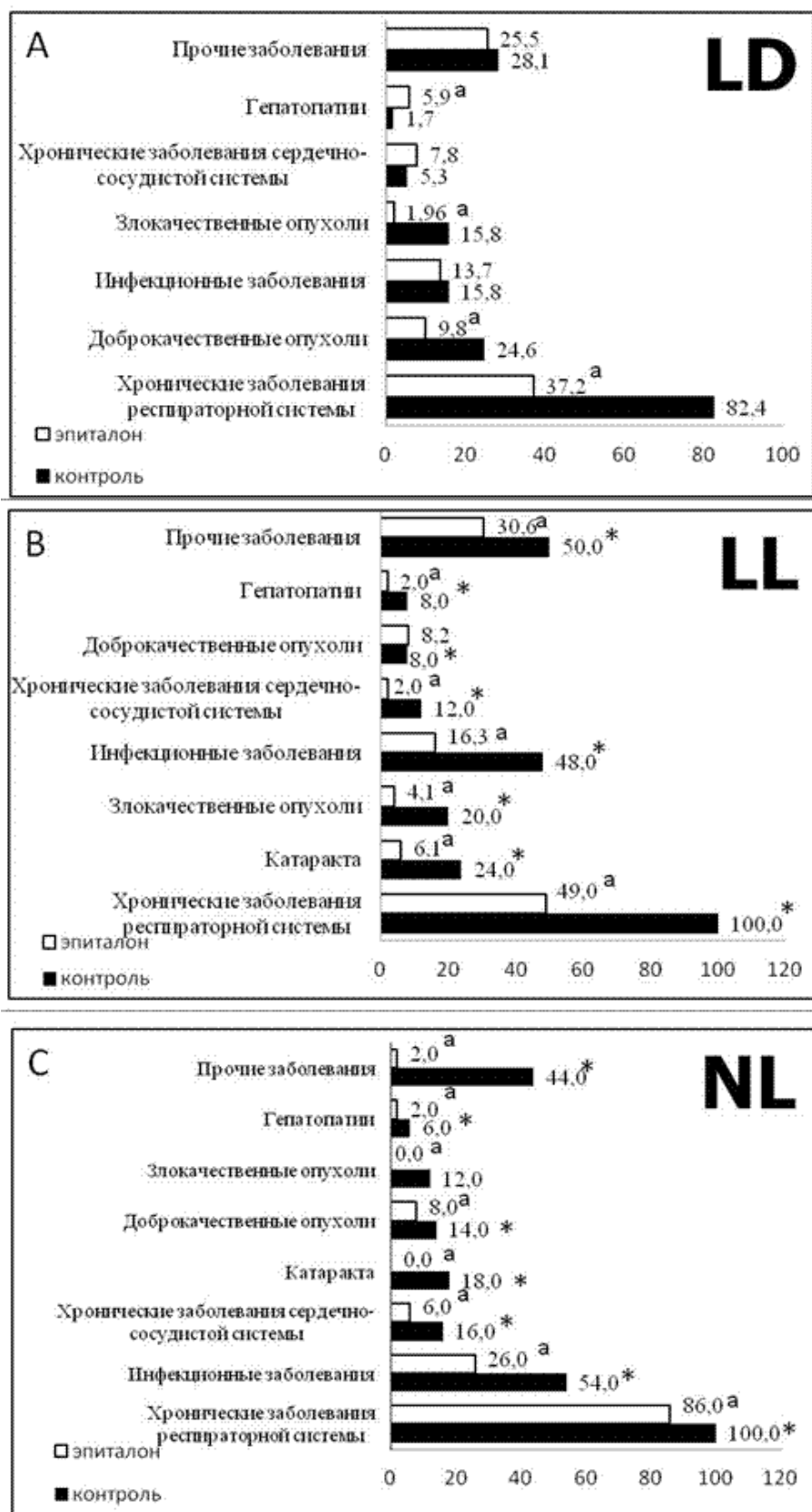


Рисунок 1. Виды патологии, обнаруженные при вскрытии у самцов крыс, содержащихся в стандартном (А), постоянном (В) и естественном (С) режимах освещения и получавших пептид Ala-Glu-Asp-Gly (в % к числу животных в группе). * $p < 0,05$ – изменения достоверны по сравнению с показателем в LD-режиме (метод χ^2), ^a $p < 0,05$ – изменения достоверны по сравнению с показателем в контрольной группе, находящейся в том же режиме освещения (метод χ^2).

Figure 1. Pathologies revealed at autopsy of male-rats kept in standard (A), constant (B) or natural (C) regimes of lightning and treated with peptide Ala-Glu-Asp-Gly (as % of total number of animals in the group). * $p < 0.05$ – significant changes as compared to LD-regime (χ^2 method), ^a $p < 0.05$ – significant changes as compared to the control group kept at the same regime of lightning (χ^2 method).

При аутопсии животных, получавших эпиталон и находившихся в естественном режиме освещения, достоверно реже были диагностированы хронические заболевания респираторной системы (86%), доброкачественные опухоли (8%), хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (6%) и гепатопатии (2%) по сравнению с контрольными животными. Инфекционные заболевания в экспериментальной группе встречались в два с лишним раза реже по сравнению с контрольной (26%).

Катаракта и злокачественные новообразования не были обнаружены ни у одной особи, получавшей синтетический пептид эпифиза эпиталон.

Количество заболеваний на одну крысу в режиме естественного освещения в группе контроля составляло 2.64, в экспериментальной группе – 1.3. Полученные результаты по заболеваемости животных, находившихся в условиях естественного режима освещения Северо-запада России, подтверждают данные о том, что проживание в дискомфортных условиях, к которым следует отнести и условия освещенности северных территорий, приводит к более быстрому истощению адаптационных резервов организма, что может быть связано, по всей видимости, с развитием десинхроноза под влиянием нарушения продукции мелатонина (Еськов, 2008; Рапопорт, 2012).

В постоянном режиме освещения было зафиксировано увеличение числа животных, имевших хронические заболевания респираторной системы и другую патологию по сравнению с режимом LD. В данных условиях количество заболеваний, обнаруженных на вскрытии, на одну крысу было наибольшим – 2.7; при применении пептида эпиталона этот параметр уменьшался до 1.2 заболеваний на одну крысу.

Заболевания дыхательной системы у особей, находившихся в условиях постоянного освещения, также как и в условиях естественного освещения Северо-запада России (Карелия), встречались у 100% контрольных крыс при аутопсии. У самцов, получавших пептид, хронические заболевания респираторной системы были уменьшены в два раза (49%); инфекционные заболевания – в 3 раза (16.3%); катаракта и гепатопатии – в четыре раза (6.1% и 2%); злокачественные новообразования – в 5 раз (4.1%); хронические заболевания сердечнососудистой системы – в 6 раз (2%). Не было отмечено достоверных различий между группами по количеству доброкачественных опухолей. Кроме того, только в постоянном режиме освещения на вскрытии были выявлены разлитой перитонит и апоплексия надпочечников, послужившие непосредственной причиной смерти. Полученные данные свидетельствуют о том, что длительное и постоянное воздействие света приводит к развитию искусственного гипопинеализма и отражается на функционировании физиологических систем организма (Букалев, 2012).

Известно, что короткие, проникающие в клетку пептиды, природного и синтетического происхождения, к которым относится и пептид Ala-Glu-Asp-Gly, участвуют в активации пролиферации и дифференциации клеток. Они обладают способностью связываться с нуклеиновыми кислотами, аминокислотами, пептидами и транспортировать их к месту назначения внутрь клетки, например к хроматину в ядре. Кроме этого, короткие пептиды способны вступать во взаимодействие с участками ДНК и таким образом оказывать влияние на состояние генома и, следовательно, на синтез определённых белков, в том числе управляющих физиологическими функциями организма (Chugh, 2010).

Таким образом, в эксперименте пептид Ala-Glu-Asp-Gly оказывает геропротекторное, противоопухолевое и иммунопротекторное действие, способствует

устойчивости организма к стрессорным воздействиям, нормализует антиоксидантную защиту организма (Anisimov, 2010) и систему гемостаза (Кузник, 2010).

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о роли циркадианных ритмов в этиопатогенезе различных заболеваний и развитии новообразований. Применение синтетического пептида Ala-Glu-Asp-Gly уменьшает заболеваемость и количество возрастной патологии у самцов крыс, оказывая наиболее эффективное протективное действие в модели ускоренного старения при нарушенных световых режимах.

При оценке возможности коррекции возрастных изменений методом пептидной биорегуляции весьма перспективным в этом плане пептидным биорегулятором является пептид эпифиза Ala-Glu-Asp-Gly, который показывает достаточно высокую биологическую активность в доклинических исследованиях и требует дальнейшего изучения в клинической практике.

Благодарности

Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012–2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития» и при поддержке гранта РГНФ № 12-06-00340 «Цирканнуальные ритмы в процессе адаптации организма к условиям Европейского Севера: механизмы и пути профилактики».

Библиография

1. Anisimov VN, Khavinson VKh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology* 2010, 11:139-149.
2. Chugh A, Eudes F, Shim YS. Cell-penetrating peptides: Nano carrier for macromolecule delivery in living cells. *IUBMB Life* 2010, 62(3):183-193.
3. Gart JJ, Krewski D, Lee PN, Tarone RE, Wahrendorf J. Statistical Methods in Cancer Research. Volume III. The Design and Analysis of Long-Term Animal Experiments. *IARC Sci Publ* 1986, 79:1-219.
4. Khavinson VKh, Lezhava TA, Monaselidze JR, Jokhadze TA, Dvalishvili NA, Bablishvili NK, Trofimova SV. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. *Neuroendocr Lett* 2003, 24(5):329-333.
5. Khavinson VKh, Malinin VV. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Karger AG; 2005.
6. Percy DH, Barthold SW. Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits. 3rd ed. Ames Iowa. Blackwel Publ; 2007.
7. Turusov VS, Mohr U. Pathology of Tumours in Laboratory Animals. *IARC Sci. Publ, Vol. II*; 1994.
8. Vinogradova IA, Anisimov VN, Bukalev AV, Semenchenko AV, Zabezhinski MA. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats. *Aging* 2009, 1(10):855-865.
9. Букалев А.В., Виноградова И.А., Забежинский М.А., Семченко А.В., Анисимов В.Н. Световое загрязнение увеличивает заболеваемость и смертность от различных причин у самцов крыс // Успехи геронтологии. – 2012. – Т.25. – №1. – С. 49–56.
10. Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Световой режим, препараты эпифиза, старение и продолжительность жизни (экспериментальное исследование). Hamburg: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012.

11. Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Световой режим Севера и возрастная патология / И.А. Виноградова, В.Н. Анисимов. – Петрозаводск: ПетроПресс, 2012.
12. Геронтология in silico: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты / Под ред. Марчука Г.И., Анисимова В.Н., Романюхи А.А., Яшина А.И. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.
13. ГОСТ Р 53434 – 2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. – М.: Стандартиформ, 2010.
14. Гублер Е.Г. Количественные методы анализа результатов медицинских исследований. – Л.: Медицина, 1978.
15. Еськов В.М., Назин А.Г., Русак С.Н., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Системный анализ и синтез влияния динамики климато-экологических факторов на заболеваемость населения Севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т.15. – №1. – С.26–29.
16. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010.
17. Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. N 708н «Об утверждении правил лабораторной практики»
18. Рапопорт С.И. Хрономедицина. Циркадианные ритмы. Кому это нужно? // Клиническая медицина. – 2012. – №8. – С.73–75.
19. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Харбиева. – М.: Медицина, 2005.
20. Рыжак А.П., Кветной И. М., Эмануэль В. Л. Пептидергическая регуляция функции поджелудочной железы в экспериментальной модели ускоренного старения у крыс // Успехи геронтологии. – 2008. – Т.21. – № 2. – С.240–246.
21. Хавинсон В.Х. Пептидергическая регуляция гомеостаза / Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Южаков В.В., Попучиев В.В., Коновалов С.С. – СПб.: Наука, 2003.
22. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы – новый класс геропротекторов. Сообщение 1. Результаты экспериментальных исследований // Успехи геронтологии. – 2012. – Т.25. – № 4. – С.696–709.
23. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации / Под ред. Ю.Б. Белоусова. – М.: Российское общество клинических исследователей, 2005.