

УДК: 616-092  
doi:

## Роль пептидов эпифиза в процессах старения

Хавинсон В.Х., Попович И.Г.

Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»,  
197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Актуальной проблемой биологии и медицины является разработка новых технологий, применение которых способно замедлять процесс преждевременного старения и развитие возраст-ассоциированных заболеваний. Одним из важных направлений стало изучение эффективности геропротекторных препаратов, препятствующих процессу старения и увеличивающих среднюю продолжительность жизни. Среди таких препаратов в настоящее время большое внимание привлекают пептидные биорегуляторы. Многолетние научные исследования показали, что особенно эффективными оказались лекарственный препарат эпиталамин (комплекс пептидов, выделенных из эпифиза мозга животных) и тетрапептид эпиталон (который содержится в этом комплексе). Введение указанных препаратов животным разных видов достоверно увеличивало среднюю и максимальную продолжительность жизни и уменьшало частоту возникновения спонтанных и индуцированных канцерогенами злокачественных опухолей. Клиническое изучение эпиталамина свидетельствовало об улучшении основных физиологических показателей у пациентов пожилого и старческого возраста и привело к снижению смертности в течение 15-летнего периода наблюдений. Анализ механизмов действия препаратов эпифиза в различных экспериментах показал возможность пептидергической эпигенетической регуляции экспрессии генов и синтеза белков у эукариот.

**Ключевые слова:** пептиды эпифиза, эпиталамин, эпиталон, продолжительность жизни, старение, патология, эпигенетика.

**Для цитирования:** Хавинсон В.Х., Попович И.Г. Роль пептидов эпифиза в процессах старения. Патогенез. 2017; 15(3): 12—19.

**Для корреспонденции:** Попович Ирина Григорьевна, доктор биол. наук, рук. лаборатории биологии пептидов. E-mail: irina\_popovich@inbox.ru

**Финансирование:** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.04.2017

## *Pineal peptides and their role in ageing*

Khavinson V.Kh., Popovich I.G.

Research Center «St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology»,  
3 Dynamo pr., St. Petersburg, 197110, Russia

*Development of new technologies aimed at prevention of early ageing and age-related diseases is a relevant issue of modern biology and medicine. Studying efficacy of geroprotective medicines, which hamper ageing and increase the average lifespan, has become a leading line of research. At present, peptide bioregulators hold a special place among such medicines. Multi-year studies have demonstrated a remarkable efficacy of Epitalamin (peptide complex isolated from animal pineal gland) and a tetrapeptide Epitalon (a part of this peptide complex). Administration of these peptide drugs to animals significantly prolonged the average and maximal lifespan and reduced the incidence of spontaneous and carcinogen-induced malignant tumors. Clinical studies of Epitalamin have demonstrated physiological improvement and decreased mortality rate in elderly and senile patients during a 15-year follow-up period. Analysis of mechanisms underlying the effect of pineal peptides in various experiments showed a possibility of peptidergic regulation for gene expression and protein synthesis in eukaryotes.*

**Key words:** pineal gland peptides, Epitalamin, Epitalon, lifespan, ageing, pathology, epigenetics.

**For citation:** Khavinson V.Kh., Popovich I.G. Pineal peptides and their role in ageing. Pathogenesis. 2017; 15(3): 12—19 (In Russian).

**For correspondence:** Popovich Irina Grigoryevna, doctor of biology sciences, hands. laboratory of peptides biology. E-mail: irina\_popovich@inbox.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 24.04.2017

## Введение

Полученные за последние годы экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о возможности с помощью различных препаратов препятствовать развитию возраст-ассоциированных заболеваний и процессу старения [1]. Успехи современной биологии и медицины позволили увеличить продолжительность жизни (ПЖ) различных экспериментальных животных, а также корректировать процессы старения и развитие связанных с ним характерных возрастных заболеваний. Среди веществ, способных увеличивать ПЖ и оказывать нормализующее действие на патологические возраст-зависимые изменения в организме, следует выделить группу пептидных препаратов [2–5], которые были выделены из различных органов и тканей животных. Основное свойство этих пептидов — нормализующее действие на функцию органа, из которого эти вещества выделены [3, 4]. Первым из таких биорегуляторов был изучен пептидный препарат эпифиза — эпиталамин, обладающий сильным геропротекторным и противоопухолевым эффектом [4, 6, 7]. Следующим этапом в создании новой группы пептидных биорегуляторов стал уникальный метод конструирования пептидов, основанный на анализе аминокислотного состава пептидных экстрактов из различных органов животных [8]. Синтезированный таким методом тетрапептид эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly или AEDG) на основании аминокислотного анализа экстракта эпифиза из аминокислот, присутствующих в наибольшей концентрации, также обладал выраженным геропротекторным и антиканцерогенным действием [3, 7, 9]. В 2017 г. этот тетрапептид с помощью методов масс-спектропии и высокоэффективной жидкостной хроматографии был идентифицирован в составе эпиталамина [10]. Необходимо отметить, что особенностью коротких пептидов (2–4 аминокислоты) является стабильность и практически отсутствие их гидролиза при расщеплении белков в желудочно-кишечном тракте [11, 12]. Кроме того, короткие пептиды проникают через слизистую кишечника в кровь, далее в органы и ткани. Пептиды проходят через цитоплазматическую мембрану в клетку, в ядро и ядрышко, где связываются с ДНК, и таким образом могут эпигенетически регулировать экспрессию генов [13, 14]. Результаты многолетних экспериментальных исследований влияния пептидов на различные виды организмов в условиях *in vitro* и *in vivo* дали основание выдвинуть предположение о наличии единого механизма пептидергической регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе. Далее представлен обзор основных результатов действия лекарственного пептидного препарата эпиталамин и тетрапептида эпиталон в различных экспериментальных и клинических условиях.

### Геропротекторное и антиканцерогенное действие пептидов эпифиза

Введение эпиталамина самкам крыс способствовало увеличению продолжительности их жизни. Выживаемость животных увеличивалась на 10% при введении препарата в дозе 0,1 мг/животное и на 25% — в дозе 0,5 мг/животное, по сравнению с контролем [15]. Таким образом, в этом эксперименте впервые был зарегистрирован дозозависимый геропротекторный эффект эпитала-

мина. Кроме того, у крыс, получавших эпиталамин, статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивался средний латентный период развития спонтанных новообразований по сравнению с контролем. В дальнейшем было установлено, что введение эпиталамина мышам линии СЗН/Sp увеличивало среднюю ПЖ на 31% ( $p < 0,01$ ), максимальную ПЖ на 3,5 месяца, а ПЖ мышей без опухолей увеличивалась на 41% ( $p < 0,01$ ). Менее эффективным было применение эпиталамина у аутбредных мышей SHR, у которых наблюдалась только тенденция к увеличению ПЖ — на 13% по сравнению с контролем. Однако у этих животных без спонтанных новообразований средняя ПЖ увеличивалась на 26% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем [7], что свидетельствовало о выраженном антиканцерогенном эффекте пептидного препарата эпифиза.

Аналогичным геропротекторным и антиканцерогенным действием обладал тетрапептид эпиталон [2, 16, 17]. Введение эпиталона приводило к увеличению максимальной ПЖ (на 42%) мышей линии СВА, снижению скорости старения (на 41%), рассчитанной по уравнению Гомпертца ( $p < 0,05$ ) [17]. Антиканцерогенный эффект эпиталона проявлялся в торможении развития спонтанных опухолей (в основном, аденом легких) [18]. Введение эпиталона мышам линии SHR привело к увеличению ПЖ последних 10% животных ( $p < 0,01$ ) и максимальной ПЖ — на 12% по сравнению с контролем [17]. Эпиталон у мышей этой линии подавлял развитие лейкозов (в 6 раз), что свидетельствовало о безопасности его длительного применения и указало на антиканцерогенный эффект в отношении лейкозов [19].

Самки трансгенных мышей, несущие ген рака молочной железы HER-2/neu, характеризуются повышенным развитием опухолей молочных желез (ОМЖ) и короткой ПЖ. Эпиталон, который животные получали курсовым введением с 2-мес. возраста в течение всей жизни, продлевал среднюю ПЖ (на 13,5%;  $p < 0,05$ ) и максимальную ПЖ (на 13,9%). У животных подопытной группы уменьшалось кумулятивное число и максимальный размер ОМЖ ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем [20].

Важной особенностью пептидных препаратов оказалась их способность препятствовать не только спонтанному, но и индуцированному канцерогенезу. Так, эпиталамин подавлял радиационный канцерогенез, снижая у животных число опухолей в 2,7 раза, а также тормозил трансплацентарный канцерогенез: уменьшалась частота развития опухолей нервной системы на 28% и почек — на 25% [4]. Эпиталон достоверно угнетал развитие новообразований толстой кишки у крыс, вызванных 1,2-диметилгидразином (ДМГ). Наиболее эффективно тетрапептид тормозил канцерогенез на протяжении всего опыта, т.е. при применении как в фазе инициации, так и в фазе промоции канцерогенеза [21].

С возрастом, как известно, происходит постепенное выключение репродуктивной функции, обусловленное снижением чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к тормозящему влиянию половых гормонов [22]. Как установлено в эксперименте введение эпиталамина, повышало чувствительность гипоталамуса к эстрогенам и восстанавливало нерегулярный эстральный цикл у старых самок крыс [16]. Выявлено, что у крыс молодого и зрелого возраста (3 и 18 мес.) введение препарата не оказывало существенного влияния на соотношение фаз эстрального

цикла. Только у старых крыс (26—28 мес.) с постоянным эструсом эпиталамин вызывал восстановление нерегулярного репродуктивного цикла у всех животных. Аналогичный эффект торможения возрастного изменения репродуктивной функции у мышей линий СВА, SHR и трансгенных HER-2/псн, был выявлен и при введении эпиталона [16]. Это выразилось в сохранении постоянной длительности эстральных циклов и в увеличении относительной частоты коротких циклов у самок подопытной группы по сравнению с контролем.

Оба препарата — эпиталамин и эпиталон на модели преждевременного старения репродуктивной системы при однократном введении канцерогена ДМГ самкам крыс оказывали корректирующее влияние на суточную динамику норадреналина в медиальном преоптическом ядре и дофамина в срединном возвышении гипоталамуса. Эти результаты подтверждают способность пептидов эпифиза участвовать в роли эффективной защиты репродуктивной системы от ксенобиотиков и преждевременного старения [23].

Помимо возраста на состояние гипоталамо-гипофизарного звена репродуктивной системы влияют биоритмы: суточные, месячные, сезонные и т.д. Многие суточные ритмы колебаний выработки гормонов связаны с функцией эпифиза, а физиологический контроль эпифиза осуществляется в том числе и световым режимом [24, 25]. Воздействие на организм освещения в ночное время приводит к подавлению функции эпифиза и продукции мелатонина, что в итоге реализуется в нарушении циркадианных ритмов организма и гомеостаза. А это приводит к ускоренному развитию возрастных заболеваний и преждевременному старению репродуктивной системы [26, 27].

Установлено, что в условиях постоянного освещения эпиталон стимулировал ночную продукцию мелатонина, оказывал нормализующее влияние на основные гормонально-метаболические показатели, предотвращал ускоренное старение и развитие опухолей у крыс обоего пола [28, 29].

Кроме грызунов препараты эпифиза оказались эффективными при использовании их у обезьян *Macaca mulatta*. Введение эпиталамина или эпиталона не влияло на нормальную концентрацию мелатонина в крови у молодых животных. У старых обезьян после введения эпиталамина

наблюдалось достоверное увеличение уровня мелатонина в вечернее и ночное время по сравнению с контролем. Эпиталон приводил к полному восстановлению у старых обезьян амплитуды суточного ритма мелатонина. При этом, сопоставление используемых доз эпиталамина и эпиталона составляло 500:1, что свидетельствовало о более высокой биологической активности эпиталона [3, 30].

Как показали клинические исследования эпиталамин улучшал различные физиологические функции и состояние здоровья у людей пожилого возраста (таблица).

Так, у пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы после курсового внутримышечного введения эпиталамина (через 1 год лечения) наблюдалось существенное снижение концентрации общего холестерина и бета-липопротеидов в крови по сравнению с пациентами, получавшими только базовую терапию. Необходимо отметить, что при введении эпиталамина у пациентов улучшались показатели зрительной памяти, повышалась умственная работоспособность, о чем свидетельствовало уменьшение времени выполнения экспериментально-психологического задания. При этом у большинства пациентов положительное воздействие эпиталамина оставалось стабильным на протяжении всех последующих курсов введения препарата. Наиболее значимым результатом длительного введения эпиталамина является статистически достоверное снижение смертности (в 1,7 раза;  $p < 0,05$ ) в группе больных, получавших эпиталамин по сравнению с контрольной группой пациентов (таблица) [5, 31, 32].

Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования, а также клинические данные свидетельствуют о наличии у пептидов эпифиза выраженных геропротекторных и антиканцерогенных свойств.

#### Механизмы геропротекторного и антиканцерогенного действия пептидов эпифиза

Установлено, что с возрастом в различных органах и тканях происходит снижение активности основных ферментов антиоксидантной защиты. Так, у старых самок крыс (30 мес.) отмечено снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) в головном мозге и печени по сравнению с молодыми (3 мес.) животными [16]. Обнару-

Таблица

Увеличение ресурса жизнедеятельности у людей пожилого возраста после применения эпиталамина

Показатели	Изменение после применения препарата	Степень изменения (*)
Физическая работоспособность	Увеличение	В 1,9 раза
Утомляемость при физической нагрузке	Снижение	В 2,3 раза
Память на текущие события	Улучшение	На 56%
Степень старения (разница между функциональным и физиологическим возрастом)	Снижение (по сравнению с контрольной группой)	На 3,6 года
Функция Т-лимфоцитов	Увеличение	На 24%
Концентрация мелатонина в крови	Увеличение	В 2,4 раза
Выживаемость (15 лет наблюдения)	Увеличение (по сравнению с контрольной группой)	В 1,7 раза

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем или показателем до лечения

жено снижение активности глутатионпероксидазы у старых крыс (24 мес.) в головном мозге по сравнению с аналогичным показателем у молодых (3 мес.) животных [33]. Возрастное снижение общей антиоксидантной активности происходит и в организме человека. Предполагают, что накопление продуктов перекисного окисления липидов в головном мозге играет важную роль в патогенезе возрастной патологии мозга [34]. Геропротекторное действие пептидов эпифиза также связывают с их антиоксидантной активностью [16].

Обнаружено, что эпиталамин способствовал увеличению ПЖ не только у грызунов, но и у самок мух *D.melanogaster*. Геропротекторный эффект эпиталамина проявлялся в увеличении средней ПЖ (на 17%;  $p < 0,02$ ), замедлении старения в 2 раза по сравнению с контролем. Кроме того, введение эпиталамина сопровождалось значительным увеличением каталазы и активности СОД, что свидетельствовало об ингибирующем эффекте эпиталамина на процессы перекисного окисления липидов в тканях мух [35]. Эти результаты хорошо согласуются с данными о том, что у трансгенных дрозофил с дополнительными копиями гена СОД и каталазы наблюдалось увеличение средней и максимальной ПЖ [36]. Обработка эпиталоном личинок дрозофилы также приводила к снижению показателей интенсивности перекисного окисления липидов и к повышению активности каталазы у взрослых мух, что может объяснить его геропротекторный эффект [3]. Длительное введение эпиталона мышам линии СВА способствовало эффективному снижению активных форм кислорода (АФК) в сыворотке крови и ткани мозга животных. Эпиталон подавлял перекисное окисление липидов: в головном мозге снижался уровень оснований Шиффа, а в печени — содержание диеновых конъюгатов. Следует отметить, что примерно таким же антиоксидантным эффектом, как показали исследования у мышей, обладал мелатонин [16].

У мышей других линий (SHR и SAM) эпиталон статистически достоверно снижал уровень хромосомных aberrаций (ХА) в клетках костного мозга по сравнению с контролем. У мутантных мышей с ускоренным старением (линия SAM) этот эффект был существенно более выражен, чем у аутбредных животных (линия SHR). У мышей с ускоренным старением повышена частота ХА, что связано с повреждением ДНК активными формами кислорода, продукция которых у этих животных усилена [37]. Можно предположить, что введение эпиталона привело к снижению частоты ХА у мутантных мышей за счет активации у них антиоксидантной защиты.

Существует обоснованное мнение, что АФК могут снижать скорость клеточного деления, влияя на «предел клеточных делений Хейфлика» — так называемый феномен остановки клеточного роста после ряда пассажей культур на свежую среду [38]. При добавлении эпиталона в культуру легочных фибробластов человека наблюдалась индукция экспрессии гена теломеразы, теломеразной активности, а длина теломер увеличивалась в 2,4 раза. Активация экспрессии гена теломеразы сопровождалась увеличением числа делений клеток на 42,5%, что свидетельствовало о преодолении предела деления Хейфлика, который для соматических клеток составляет около 50—52 делений [39]. Эти результаты согласуются с имеющимися данными о том, что пептидные биорегуляторы оказывают специфическое влияние на экспрессию генов

[3, 7, 17]. Так, исследование уровней мРНК в сердце мышной линии СВА с помощью технологии анализа ДНК микрочипов позволила выявить 98 клонов ДНК, которые менялись под влиянием эпиталона. Обнаружено, что эти гены относятся к различным клеточным системам и задействованы в различных патологических процессах. Например, под влиянием эпиталона наблюдалось снижение экспрессии протоонкогена *Vcl-3*, имеющего отношение к патогенезу хронической лимфатической лейкемии [40].

В экспериментах, проведенных на самках трансгенных мышей, длительное введение эпиталона значительно, в 3,7 раза ( $p < 0,05$ ) снижало экспрессию онкогена *HER-2/neu* в опухолях молочных желез по сравнению с контролем. При этом у мышей подопытной группы уменьшался максимальный размер ОМЖ и диаметр метастазов в легких [20].

Важной особенностью препаратов эпифиза оказалась их способность стимулировать экспрессию гена *c-fos* в эпифизе крыс [4]. Это способствовало нормализации окислительного стресса в организме, поскольку известно, что этот ген, как и его белок, модулирует реакцию организма на стресс любого генеза. На других экспериментальных моделях было показано, что эпиталон стимулирует экспрессию гена интерлейкина-2 (*IL-2*) в различных структурах гипоталамуса при слабом стрессе [41].

Таким образом, эпиталамин и эпиталон способны препятствовать старению, тормозить спонтанный канцерогенез и обладают нормализующим действием на ряд жизненно важных показателей. В основе геропротекторных и антиканцерогенных свойств пептидных биорегуляторов эпифиза лежит их способность усиливать антиоксидантную защиту организма, снижать уровень хромосомных aberrаций и влиять на экспрессию генов. Способность пептидных препаратов оказывать влияние на экспрессию генов вызвало необходимость изучения молекулярных механизмов этого эффекта, а именно, эпигенетического аспекта пептидной регуляции старения.

### Эпигенетический контроль генетических функций клетки

Одним из направлений эпигенетики является изучение механизмов модификаций генома, которые приводят к различным фенотипическим эффектам, изменяя порядок активации или его активность [42]. В настоящее время очевидно, что эпигенетические механизмы, влияя на геном не только играют важнейшую роль в работе систем организма, но и могут наследоваться в ряду поколений [13, 42]. Фактически существуют некоторые регуляторные элементы, структуры и процессы, которые управляют активностью генов. Одним из основных эпигенетических модификаций генома, регулирующих основные аспекты его функции (транскрипцию, репликацию ДНК, рекомбинацию и репарацию ДНК), является метилирование ДНК. Метилирование ДНК представляет собой присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-нуклеотидной пары в позиции С5 цитозинового кольца. Установлено, что старение эукариот сопровождается значительным тканеспецифичным снижением уровня метилирования генома [43]. Большинство своих функций метилирование ДНК осуществляет в качестве интегральной части механизма модификации и ремоделирования структуры хроматина. Эти модификации ДНК хроматина могут быть

обратимыми и влиять на экспрессию генов без изменения последовательности ДНК и какой-либо новой генетической информации [44].

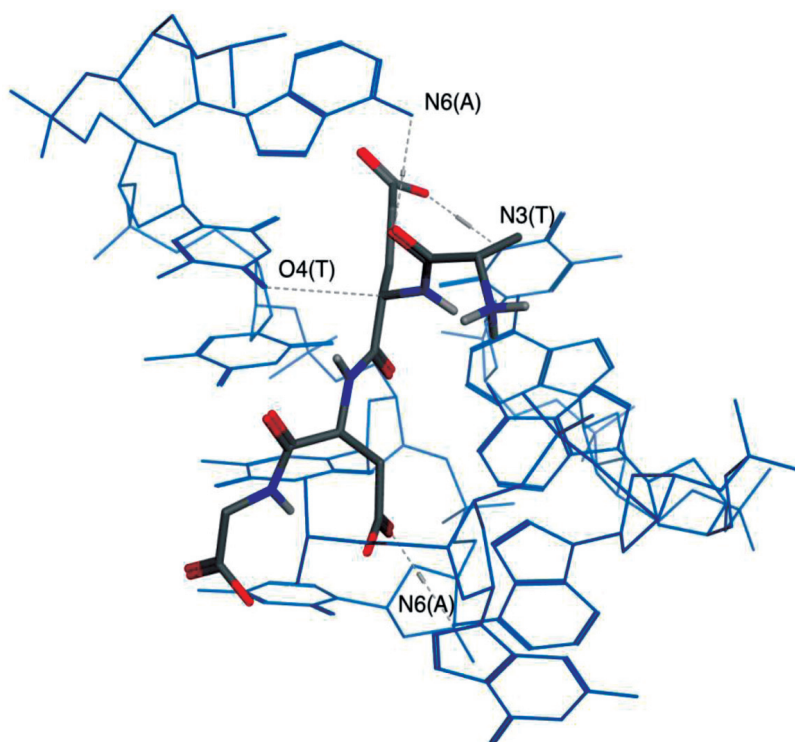
С возрастом наблюдается уменьшение уровня репарации поврежденных ДНК, что приводит к развитию различных заболеваний [45]. Существенно большее накопление повреждений в гетерохроматиновых и гетерохроматизированных участках ДНК, по сравнению с активными (эухроматиновыми), объясняется тем, что репарация повреждений может происходить только в тех участках ДНК, которые участвуют в активных процессах транскрипции и доступны для репарационных ферментов [46]. Это согласуется с данными о значительно большем снижении интенсивности репаративного синтеза ДНК в периоде G2, когда происходит активная гетерохроматинизация хромосом, чем в периоде G1 [47]. В процессе старения также отмечено снижение уровня сестринских хроматидных обменов (СХО) в фибробластах и лимфоцитах у лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми [48], что также является подтверждением возрастного снижения уровня репарации ДНК [49].

В проведенных исследованиях было выявлено, что эпителион уменьшал долю гетерохроматина в ядрах лимфоцитов людей пожилого возраста, а это приводило к высвобождению генов, репрессированных при возрастной конденсации эухроматиновых участков хромосом. Тетрапептид при добавлении в культуру лимфоцитов приводил к статистически достоверному ( $p < 0,001$ ) увеличению частоты СХО по сравнению с контролем [50]. Эти результаты являются подтверждением того, что возрастная гетерохроматинизация хроматина, является обратимым процессом, а также существует возможность восстановления синтеза белка и соответственно функций организма [3, 49].

Еще одним подтверждением эпигенетической активности пептидов является их способность индуцировать дифференцировку полипотентных клеток эктодермы ранней гастролы лягушки *Xenopus laevis*. Так, пептидный препарат сетчатки приводил к возникновению клеток сетчатки и пигментного эпителия [51], а эпителион — к развитию нервной ткани и эпидермиса [52]. Таким образом, пептиды стимулировали направленную тканеспецифическую дифференцировку клеток.

Установлено, что существуют пептиды, проникающие в клетки, в основном за счет прямого прохождения или путем эндоцитоза [53]. Исследования с использованием флюоресцентно-меченых коротких пептидов показали, что они обладают способностью проникать в клетку и их локализация была обнаружена в цитоплазме, в ядре и ядрышке [14]. Эти результаты свидетельствуют о том, что короткие пептиды способны при попадании в ядро и/или ядрышко взаимодействовать как с ДНК, так и с РНК клетки.

Предложенная молекулярная модель взаимодействия коротких пептидов с двойной спиралью ДНК основана на геометрической и химической комплементарности аминокислотной последовательности пептида и последовательности нуклеотидных пар ДНК. Короткий пептид может распознавать специфический сайт в двойной спирали ДНК только в том случае, если его собственная последовательность аминокислот комплементарна последовательности нуклеотидов ДНК [54]. Молекулярный скрининг показал, что тетрапептид AEDG может быть размещен в большой канавке ДНК с последовательностью нуклеотидов на ведущей цепи АТТТС (или АТТТГ) в соответствии с комплементарностью расположения их функциональных групп (рисунок) [55, 56].



Взаимодействие пептида AEDG с азотистыми основаниями ДНК (последовательность АТТТС). Пунктирная линия указывает на водородные связи между атомами пептида и ДНК; на рисунке представлены названия атомов и азотистых оснований, образующих водородные связи с пептидом. Молекула ДНК представлена синим цветом. В молекуле пептида синим цветом изображены атомы азота, красным — атомы кислорода, серым — атомы углерода, светло-серым — атомы полярных водородов [56].

Учитывая сайт-специфическое связывание пептида и ДНК, выдвинуто предположение, что результатом этого взаимодействия является регуляция эффектов различных белков, которые взаимодействуют с ДНК: РНК и ДНК-полимеразы, ДНК метилтрансферазы, эндонуклеазы, ферменты репарации ДНК и многие другие. Причем эти белки могут конкурировать с пептидами за одни те же сайты связывания в ДНК. Эксперименты показали, что короткие пептиды избирательно связываются с промоторными CNG- или CG-сайтами, что делает эти сайты недоступными для ДНК-метилтрансфераз, в результате чего промотор остается неметилированным, а это имеет решающее значение для активации большинства генов [13, 57].

Обнаружено, что короткие пептиды влияют на рост, развитие и клеточную дифференцировку в каллусной культуре растений табака [58]. В этом исследовании установлено, что пептиды по разному модулируют экспрессию генов семейства CLE, кодирующих регуляторные растительные пептиды. А это воздействие зависит от природы (структуры) экзогенных пептидов. В исследовании было также отмечено, что одним из возможных молекулярных механизмов регуляторного действия коротких пептидов на уровень экспрессии генов, имеющий эпигенетический характер, является ингибирование процесса метилирования промоторной области гена в результате блокировки его пептидом. При этом следует отметить, что изученные пептиды оказались физиологически активны как у животных, так и у растений. Это может являться важным свидетельством общности механизмов пептидной регуляции жизнедеятельности у эукариот.

Таким образом, обзор экспериментальных и литературных данных, полученных на протяжении последних десятилетий, убедительно свидетельствует о способности пептидов, в том числе и пептидов эпифиза, эпигенетически контролировать генетические функции клетки. Этот контроль может проявляться как на разных этапах развития организма в целом, так и в процессе эволюции жизни.

### Список литературы

1. Vaiserman A.M., ed. *Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice*. RSC Drug Discovery Series No. 57; 2017. 592 p.
2. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. *Пептидные биорегуляторы и старение*. СПб: Наука; 2003. 223 с.
3. Хавинсон В.Х. *Пептидная регуляция старения*. СПб: Наука; 2010. 50 с.
4. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide Bioregulators: A New Class of Geroprotectors. Message 1: Results of Experimental Studies. *Adv. Gerontol.* 2013; 3(3): 225-35.
5. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide Bioregulators: A New Class of Geroprotectors, Report 2. The Results of Clinical Trials. *Adv Gerontol.* 2014; 4(4): 346-61.
6. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Сидорова Н.Д., Константинов В.Л., Чайка О.В., Иванова В.А. *Способ получения вещества, обладающего противоопухолевым действием*. Патент 944191, РФ; 1993.
7. Khavinson V.Kh. *Peptides and Ageing*. Neuroendocrin. Lett. Special Issue; 23(Suppl. 3): 2002. 144 p.
8. Хавинсон В.Х. *Способ получения пептидов, обладающих тканеспецифической активностью, и фармацевтические композиции на их основе*. Патент 2161501, РФ; 2001.
9. Khavinson V.K. *Tetrapeptide revealing geroprotective effect, pharmacological substens on its basis, and the method of its application*. Patent 6,727,227 B1, USA; 2004.
10. Хавинсон В.Х., Копылов А.Т., Васильковский Б.В., Рыжак Г.А., Линькова Н.С. Идентификация пептида AEDG в пептидном комплексе эпифиза. *Бюл. exper.биол.* 2017; 164(7): 52-5.
11. Тутельян В.А., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Физиологическая роль коротких пептидов в питании. *Бюл.exper.биол.* 2003; 135(1): 1-5.
12. Тимофеева Н.М., Хавинсон В.Х., Малинин В.Г., Никитина А.А., Егорова В.В. Влияние пептида ливагена на активность ферментов желудочно-кишечного тракта и непищеварительных органов крыс разного возраста. *Успехи геронтол.* 2005; 16: 92-6.
13. Vanyushin V.F., Khavinson V.Kh. Short Biologically Active Peptides as Epigenetic Modulators of Gene Activity. In: Doerfler W., Bohm P., eds. *Epigenetics — A Different Way of Looking at Genetics*. Switzerland: Springer; 2016: 69-90.
14. Федорева Л.И., Киреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Проникновение коротких флюоресцентномеченых пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибонуклеотидами и ДНК in vitro. *Биохимия.* 2011; 76(11): 1505-16.
15. Dilman V.M., Anisimov V.N., Ostroumova M.N., Khavinson V.K., Morozov V.G. Increase in life span of rats following polypeptide pineal extract treatment. *Exp.Pathol.* 1979; 17(19): 539-45.
16. Анисимов В.Н. *Молекулярные и физиологические механизмы старения*. СПб.: Наука; в 2 т. 2008. 481 с.
17. Khavinson V., Popovich I. *Short peptides regulate gene expression, protein synthesis and enhance life span*. In: Vaiserman A.M., ed. *Anti-aging drugs: from basic research to clinical practice*. RSC Drug Discovery Series No. 57; Chapter 20; 2017. 496-513 с.
18. Anisimov V.N., Khavinson V.K., Mikhailski A.I., Yashin A.I. Effect of synthetic thymic and pineal peptides on biomarkers of ageing, survival and spontaneous tumour incidence in female CBA mice. *Mech Ageing Dev.* 2001; 122(1): 41-68.
19. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Alimova I.N., Rosenfeld S.V., et al. Effect of Epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female Swiss-derived SHR mice. *Biogerontol.* 2003; 4(4): 193-202.
20. Anisimov V.N., Khavinson V.K., Provinciali M., Alimova I.N., Baturin D.A., Popovich I.G., et al. Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Int J Cancer.* 2002; 101(1): 7-10.
21. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. Inhibitory effect of peptide Epitalon on colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats. *Cancer Lett.* 2002; 183: 1-8.
22. Дильман В.М. *Четыре модели медицины*. М: Медицина; 1987. 288 с.
23. Arutjunyan A., Kozina L., Milyutina Y., Korenevsky A., Stepanov M., Arutyunov V. Melatonin and pineal gland peptides are able to correct the impairment of reproductive cycles in rats. *Curr Aging Sci.* 2012; 5(3):178-85.
24. Bell-Pedersen D., Cassone V.M., Earnest D.J., Golden S.S., Hardin P.E., Thomas T.L., Zoran M.J. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat. Rev. Genet.* 2005; 6: 544-56.
25. Reppert S.M., Weaver D.R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002; 418: 935-41.
26. Prata Lima M.F., Baracat E.C., Simoes M.J. Effects of melatonin on the ovarian response to pinealectomy or continuous light in female rats: similarity with polycystic ovary syndrome. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37(7): 987-95.
27. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. *Старение женской репродуктивной системы и мелатонин*. СПб.: Изд. Система; 2008. 44 с.
28. Виноградова И.А., Букалев А.В., Забежинский М.А., Семенченко А.В., Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Влияние пептида Ala-Glu-Asp-Gly на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс при различных световых режимах. *Бюл. exper. биол.* 2007; 144(12): 676-81.
29. Виноградова И.А., Букалев А.В., Забежинский М.А., Семенченко А.В., Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Геропротекторный эффект пептида Ala-Glu-Asp-Gly у самцов крыс, содержащихся при разных режимах освещения. *Бюлл. exper биол.* 2008; 145(4): 455 -60.
30. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. *Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция)*. СПб: Наука; 2007. 168 с.

31. Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B., Antonyk-Sheglova I.A. Peptide Geroprotector from the Pineal Gland Inhibits Rapid Aging of Elderly People: Results of 15-Year Follow-Up. *Bull Exp Biol Med.* 2011; 151(3): 366-69.
32. Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrin. Lett.* 2003; 24(3/4): 233-40.
33. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. *Свободнорадикальное окисление и старение*. СПб: Наука; 2003. 327 с.
34. Sun K.H., Chang K.H., Clawson S., Ghosh S., Mirzaei H., Regnier F., Shah K. Glutathione-S-transferase P1 is a critical regulator of Cdk5 kinase activity. *J Neurochem.* 2011;118(5): 902-14.
34. Sun K.H., Chang K.H., Clawson S., Ghosh S., Mirzaei H., Regnier F., Shah K. Glutathione-S-transferase P1 is a critical regulator of Cdk5 kinase activity. *J Neurochem.* 2011;118(5): 902-14.
36. Orr W.C., Sohal R.S. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science.* 1994; 263(5150): 1128-30.
37. Розенфельд С.В., Того Е.Ф., Михеев В.С., Попович И.Г., Забежинский М.А., Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Влияние эпителиона на частоту хромосомных повреждений у мышей SAM (Senescence Accelerated Mice) с ускоренным старением. *Бюл. экпер. биол.* 2002; 133: 320-22.
38. Lawless C., Jurk D., Gillespie C.S., Shanley D., Saretzki G., von Zglinicki T., Passos J.F. A stochastic step model of replicative senescence explains ROS production rate in ageing cell populations. *PLoS One.* 2012; 7(2):32117.
39. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Gerontological aspects of genome peptide regulation*. Basel (Switzerland): Karger AG; 2005. 104 p.
40. Anisimov S.V., Bokeler K.R., Khavinson V.Kh., Anisimov V.N. Studies of the effects of vilon and epitalon on gene expression in mouse heart using DNA-microarray technology. *Bull Exp Biol Med.* 2002; 133(3): 293-99.
41. Кузник Б.И., Линькова Н.С., Тарновская С.И., Хавинсон В.Х. Цитокины и регуляторные пептиды: возрастные изменения, развитие атеросклероза и тромботических заболеваний (обзор литературных и собственных данных). *Успехи геронтол.* 2013; 26(1): 38-51.
42. Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Жилинский Д.В., Шатаева Л.К., Ванюшин Б.Ф. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции старения. *Успехи геронтол.* 2012; 25(1): 11-22.
43. Vanyushin B.F., Tkacheva S.G., Belozersky A.N. Rare bases in animal DNA. *Nature.* 1970; 225: 948-49.
44. Dario L.S., Rosa M.A., Mariela E., Roberto G., Caterina C. Chromatin remodeling agents for cancer therapy. *Rev Recent Clin Trials.* 2008; 3(3):192-203.
45. Bohr V.A., Anson R.M. DNA damage, mutation and fine structure DNA repair in aging. *Mut.Res.* 1995; 338: 25-34.
46. Yeiding K.A. A model for aging based on differential of somatic mutational damage. *Perspect.Biol.Med.* 1974; 17: 201-8.
47. Giolloto E., Mottura A., De Carli L., Nuzzo F. DNA repair in UV-irradiated heteroploid cells at different of cell cycle. *Exp. Cell. Res.* 1978; 113: 415-20.
48. deArce M.A. The effect of donor sex and age on the number of sister chromatid exchanges in human lymphocytes growing in vitro. *Hum. Genet.* 1981; 57(1): 83-5.
49. Lezhava, T. Human Chromosomes and Aging: From 80 to 114 Years. Published by Nova Biomedical; 2006. 1147 p.
50. Khavinson V.Kh., Lezhava T.A., Monaselidze J.R., Jokhadze T.A., Dvalishvili N.A., Bablishvili N.K., Trofimova S.V. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2003; 24(5): 329-33.
51. Хавинсон В.Х., Земчихина В.Н., Трофимова С.В., Малинин В.В. Влияние пептидов на пролиферативную активность клеток сетчатки и пигментного эпителия. *Бюл. экпер. биол.* 2003; 135(6): 700-2.
52. Линькова Н.С., Трофимов А.В., Дудков А.В. Пептиды эпифиза и коры головного мозга стимулируют дифференцировку полипотентной эмбриональной ткани. *Бюл. экпер. биол.* 2011; 151(4): 530-1.
53. Madani F., Lindberg S., Langel U., Futaki S., Graslund A. Mechanisms of cellular uptake of cell-penetrating peptides. *J Biophys.* 2011; 2011: Article ID 414729, 10 pages.
54. Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К., Модель комплементарного взаимодействия олигопептидов с двойной спиралью ДНК. *Мед. Акад. журнал.* 2005; 5(1): 15-23.
55. Khavinson V., Shataeva L., Chernova A. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors. *Neuroendocrin. Lett.* 2005; 26(3): 237-41.
56. Khavinson V.Kh., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S., Pronyaeva V.E., Shataeva L.K., Yakutseni P.P. Short cell-penetrating peptides: a model of interactions with gene promoter sites. *Bull Exp Biol Med.* 2013; 154:403-8.
57. Хавинсон В.Х., Федореева Л.И., Ванюшин Б.Ф. Короткие пептиды модулируют действие эндонуклеаз из проростков пшеницы. *Докл. Акад. Наук.* 2011; 437(1): 124-7.
58. Федореева Л.И., Диловарова Т.А., Ашапкин В.В., Мартиросян Ю.И., Хавинсон В.Х., Харченко П.Н., Ванюшин Б.Ф. Короткие экзогенные пептиды регулируют экспрессию генов семейств CLE, KNOX1 И GRF у *Nicotiana tabacum*. *Биохимия.* 2017; 82(4): 521-8.

## References

- Vaiserman A.M., ed. *Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice*. RSC Drug Discovery Series No. 57. 2017. 592 p.
- Khavinson V.Kh., Anisimov V.N. Peptidebioregulators and ageing. St.Petersburg: Nauka; 2003. 223 p. (in Russian)
- Khavinson V.Kh. *Peptide regulation of ageing*. St. Petersburg: Nauka; 2010. 50 p. (in Russian)
- Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide Bioregulators: A New Class of Geroprotectors. Message 1: Results of Experimental Studies. *Adv. Gerontol.* 2013; 3(3): 225-35.
- Khavinson V.Kh.,Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide Bioregulators: A New Class of Geroprotectors, Report 2. The Results of Clinical Trials. *Adv.Gerontol.* 2014; 4(4): 346-61.
- Khavinson V.Kh., Morozov V.G., Sidorova N.D., Konstantinov V.L., Chaika O.V., Ivanova V.A. *Method of obtaining a substance with an antitumor effect*. Patent 944191, RF; 1993.(in Russian)
- Khavinson V.Kh. *Peptides and Ageing*. Neuroendocrin. Lett. Special Issue; 23(Suppl. 3): 2002; 144 p.
- Khavinson V.Kh. A method for obtaining peptides having tissue specific activity and pharmaceutical compositions based thereon. Patent 2161501, RF; 2001. (in Russian)
- Khavinson V.K. *Tetrapeptide revealing geroprotective effect, pharmacological substens on its basis, and the method of its application*. Patent 6,727,227 B1, USA; 2004.
- Khavinson V.Kh., Kopylov A.T., Vaskovsky B.V., Ryzhak G.A. Рыжак Г.А., Linkova N.S. AEDG peptidr identification in polypeptide complex of pineal gland. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 164(7): 52-5. (in Russian)
- Tutel'yan V.A., Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Physiological role of short peptides in nutrition. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2003; 135(1):1-5.
- Timofeeva N.M., Khavinson V.Kh., Malinin V.V., Nikitina A.A., Egorova V.V. Effect of peptide Livagen on activity of digestive enzymes in gastrointestinal tract and non-digestive organs in rats of different ages. *Uspekhi gerontologii.* 2005;16: 92-6. (in Russian)
- Vanyushin B.F., Khavinson V.Kh. Short Biologically Active Peptides as Epigenetic Modulators of Gene Activity. In: Doerfler W., Bohm P., eds. *Epigenetics — A Different Way of Looking at Genetics*. Switzerland : Springer; 2016: 69-90.
- Fedoreyeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in HeLa cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyribooligonucleotides and DNA. *Biochemistry (Mosc).* 2011; 76(11): 1505-16. (in Russian)
- Dilman V.M., Anisimov V.N., Ostroumova M.N., Khavinson V.K., Morozov V.G. Increase in life span of rats following polypeptide pineal extract treatment. *Exp.Pathol.* 1979; 17(19): 539-45.
- Anisimov V.N. *Molecular and Physiological mechanisms of aging*. St. Petersburg: Nauka; 2008. 2: 434 p. (in Russian)
- Khavinson V., Popovich I. Short peptides regulate gene expression, protein synthesis and enhance life span. In: Vaiserman A.M., ed. *Anti-aging drugs: from basic research to clinical practice*. RSC Drug Discovery Series No. 57; Chapter 20; 2017: 496-513.
- Anisimov V.N., Khavinson V.K., Mikhalski A.I., Yashin A.I. Effect of synthetic thymic and pineal peptides on biomarkers of ageing, survival and spontaneous tumour incidence in female CBA mice. *Mech Ageing Dev.* 2001; 122(1): 41-68.
- Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Alimova I.N., Rosenfeld S.V. et al. Effect of Epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female Swiss-derived SHR mice. *Biogerontol.* 2003; 4(4): 193-202.

20. Anisimov V.N., Khavinson V.K., Provinciali M., Alimova I.N., Baturin D.A., Popovich I.G., et al. Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Int J Cancer*. 2002; 101(1): 7-10.
21. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. Inhibitory effect of peptide Epitalon on colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats. *Cancer Lett*. 2002; 183: 1-8.
22. Dilman V.M. *Four models of medicine*. M: Medicine; 1987. 288 p. (in Russian)
23. Arutjunyan A., Kozina L., Milyutina Y., Korenevsky A., Stepanov M., Arutyunov V. Melatonin and pineal gland peptides are able to correct the impairment of reproductive cycles in rats. *Curr Aging Sci* 2012; 5(3):178-85.
24. Bell-Pedersen D., Cassone V.M., Earnest D.J., Golden S.S., Hardin P.E., Thomas T.L., Zoran M.J. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat. Rev. Genet*. 2005; 6: 544-56.
25. Reppert S.M., Weaver D.R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002; 418: 935-41.
26. Prata Lima M.F., Baracat E.C., Simoes M.J. Effects of melatonin on the ovarian response to pinealectomy or continuous light in female rats: similarity with polycystic ovary syndrome. *Braz J Med Biol Res*. 2004; 37(7): 987-95.
27. Anisimov V.N., Vinogradova I.A. Aging of the female reproductive system and melatonin. St. Petersburg: Izd. System; 2008. 44 p. (in Russian)
28. Vinogradova I.A., Bukalev A.V., Zabezhinski M.A., Semenchenko A.V., Khavinson V.Kh., Anisimov V.N. Effect of Ala-Glu-Asp-Gly peptide on life span and development of spontaneous tumors in female rats exposed to different illumination regimes. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2007; 144(6): 825-30. (in Russian)
29. Vinogradova I.A., Bukalev A.V., Zabezhinski M.A., Semenchenko A.V., Khavinson V.Kh., Anisimov V.N. Geroprotective effect of ala-glu-asp-gly peptide in male rats exposed to different illumination regimens. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2008; 145(4): 455-60. (in Russian)
30. Goncharova N.D., Khavinson V.Kh., Lapin B.A. *Pineal gland and age-related pathology (mechanisms and correction)*. St. Petersburg: Nauka; 2007. 168 p. (in Russian)
31. Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B., Antonyk-Sheglova I.A. Peptide Geroprotector from the Pineal Gland Inhibits Rapid Aging of Elderly People: Results of 15-Year Follow-Up. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2011; 151(3): 366-69.
32. Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrin. Lett*. 2003; 24(3/4): 233-40.
33. Khavinson V.Kh., Barinov V.A., Arutjunyan A.V., Malinin V.V. Free radical oxidation and aging. St. Petersburg: Nauka; 2003. 327 p. (in Russian)
34. Sun K.H., Chang K.H., Clawson S., Ghosh S., Mirzaei H., Regnier F., Shah K. Glutathione-S-transferase P1 is a critical regulator of Cdk5 kinase activity. *J Neurochem*. 2011; 118(5): 902-14.
35. Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Oparina T.I., Khavinson V.K. Effect of melatonin and pineal peptide preparation epitalamin on life span and free radical oxidation in *Drosophila melanogaster*. *Mech. Ageing. Dev*. 1997; 97(2):81-91.
36. Orr W.C., Sohal R.S. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science*. 1994; 263(5150): 1128-30.
37. Rosenfeld S.V., Togo E.F., Mikheev V.S., Popovich I.G., Khavinson V.Kh., Anisimov V.N. Effect of epitalon on the incidence of chromosome aberrations in senescence-accelerated mice. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2002; 133(3): 320-22. (in Russian)
38. Lawless C., Jurk D., Gillespie C.S., Shanley D., Saretzki G., von Zglinicki T., Passos J.F. A stochastic step model of replicative senescence explains ROS production rate in ageing cell populations. *PLoS. One*. 2012; 7(2):32117.
39. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Gerontological aspects of genome peptide regulation*. Basel (Switzerland): Karger AG; 2005. 104 p.
40. Anisimov S.V., Bokeler K.R., Khavinson V.Kh., Anisimov V.N. Studies of the effects of vilon and epitalon on gene expression in mouse heart using DNA-microarray technology. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2002; 133(3): 293-99.
41. Kuznik B.I., Lin'kova N.S., Tarnovskaia S.I., Khavinson V.Kh. Cytokine and regulatory peptides: age-related changes, atherosclerosis and thrombotic diseases. *Uspekhi gerontologii*. 2013; 26(1): 38-51. (in Russian)
42. Khavinson V.Kh., Solov'ev A.Yu., Zhilinskii D.V., Shataeva L.K., Vaniushin B.F. Epigenetic aspects of peptide regulation of aging. *Uspekhi gerontologii*. 2012; 25(1):11-22. (in Russian)
43. Vanyushin B.F., Tkacheva S.G., Belozersky A.N. Rare bases in animal DNA. *Nature*. 1970; 225: 948-49.
44. Dario L.S., Rosa M.A., Mariela E., Roberto G., Caterina C. Chromatin remodeling agents for cancer therapy. *Rev. Recent. Clin. Trials*. 2008; 3(3):192-203.
45. Bohr V.A., Anson R.M. DNA damage, mutation and fine structure DNA repair in aging. *Mut. Res*. 1995; 338: 25-34.
46. Yeiding K.A. A model for aging based on differential of somatic mutational damage. *Perspect. Biol. Med*. 1974; 17: 201-8.
47. Giolloto E., Mottura A., De Carli L., Nuzzo F. DNA repair in UV-irradiated heteroploid cells at different of cell cycle. *Exp. Cell. Res*. 1978; 113: 415-20.
48. deArce M.A. The effect of donor sex and age on the number of sister chromatid exchanges in human lymphocytes growing in vitro. *Hum. Genet*. 1981; 57(1): 83-5.
49. Lezhava, T. *Human Chromosomes and Aging: From 80 to 114 Years*. Published by Nova Biomedical; 2006. 1147 p.
50. Khavinson V.Kh., Lezhava T.A., Monaselidze J.R., Jokhadze T.A., Dvalishvili N.A., Bablishvili N.K., Trofimova S.V. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. *Neuro. Endocrinol. Lett*. 2003; 24(5): 329-33.
51. Khavinson V.Kh., Zemchikhina V.N., Trofimova S.V., Malinin V.V. Effects of peptides on proliferative activity of retinal and pigmented epithelial cells. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2003; 135(6): 700-2. (in Russian)
52. Lin'kova N.S., Trofimov A.V., Dudkov A.V. Peptides from the pituitary gland and cortex stimulate differentiation of poly potent embryonic tissue. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2011; 151(4): 530-1. (in Russian)
53. Madani F., Lindberg S., Langel U., Futaki S., Graslund A. Mechanisms of cellular uptake of cell-penetrating peptides. *J Biophys*. 2011; 2011: Article ID 414729, 10 pages.
54. Khavinson V.Kh., Shataeva L.K. A model of the complementary interaction of oligopeptides with the DNA double helix. *Med. Acad. Journ*. 2005; 5(1): 15-23. (in Russian)
55. Khavinson V., Shataeva L., Chernova A. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors. *Neuroendocrin. Lett*. 2005; 26(3): 237-41.
56. Khavinson V.Kh., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S., Pronyayeva V.E., Shataeva L.K., Yakutseni P.P. Short cell-penetrating peptides: a model of interactions with gene promoter sites. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2013; 154:403-8.
57. Khavinson V.Kh., Fedoreeva L.I., Vanyushin B.F. Short peptides modulate the effect of endonucleases of wheat seedling. *Dokl. Akad. Nauk*. 2011; 437(1): 124-7. (in Russian)
58. Fedoreyeva L.I., Dilovarova T.A., Ashapkin V.V., Martirosyan Y.T., Khavinson V.K., Kharchenko P.N., Vanyushin B.F. Short Exogenous Peptides Regulate Expression of CLE, KNOX1, and GRF Family Genes in *Nicotianatabacum*. *Biochimiya (Mosc)*. 2017; 82(4): 521-28. (in Russian)

#### Сведения об авторах:

Хавинсон Владимир Хацкелевич (Khavinson V.Kh.) — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор

Попович Ирина Григорьевна (Popovich I.G.) — доктор биол. наук, руководитель лаборатории биологии пептидов.