

Федеральное медико-биологическое агентство

**АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ФМБА РОССИИ»**

«ОДОБРЕНО»

Решением Ученого Совета
(протокол №2-23 от 25 мая 2023 г.)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н.,

профессор  А.В. Кочубей

« 14 » ноября 2023 г.

**КАФЕДРА ТЕРАПИИ, ГЕРИАТРИИ И АНТИВОЗРАСТНОЙ
МЕДИЦИНЫ**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ:

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И
БИОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ
(Основы современной пептидологии)**

Для врачей всех специальностей и специалистов в области формирования
здорового образа жизни

Москва, 2023

Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Горелик С.Г., Гаврилова А.А., Фесенко Э.В.,
Носкова И.С., Крохмалева Е.В., Почитаева И.П., Малютина Е.С., Манеров Ю.В.

«ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И БИОРЕГУЛИРУЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ (Основы современной пептидологии)»

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ. – Москва: 2023 – 21 с.

Учебно-методическое пособие посвящено вопросам практического применения биорегуляторов пептидной природы в профилактике различных заболеваний на протяжении жизненного цикла человека. Подробно рассматриваются домены индивидуальной жизнеспособности, основные факторы риска поражения этих доменов по мере увеличения возраста, современные воззрения на пептидологию как новую интегральную научно-практическую дисциплину. Составлено на основе последних научных данных и предназначено для широкого круга специалистов, занимающихся проблемами возраста и геронтологической профилактики.

Сведения, изложенные в учебно-методическом пособии, необходимы для улучшения знаний в области диетологии, гериатрии, терапии, антивозрастной медицины и направлены на развитие превентивного подхода в системе здравоохранения.

Рецензенты:

1. **Кветной Игорь Моисеевич**, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клеточной биологии и патологии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»), г.Санкт-Петербург.
2. **Ахмедов Тимур Артыкович**, доктор биологических наук, доцент, кандидат медицинских наук, профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), г.Москва.

Введение. Современные представления о пептидологии

Современная медицина развивается бурными темпами, стремясь к внедрению новых технологий диагностики, терапии и реабилитации пациентов. Для успешного решения этих вопросов необходимым является применение современных знаний, накопленных фундаментальной наукой и клинической медициной, что дает возможность внедрять в практику современные препараты и получать при их применении отчетливый клинический эффект. Надо отметить, что к новой генерации препаратов, используемых в практике, относятся самые разнообразные пептиды. Важным является понимание того, что пептиды начинают рассматриваться не только как лекарственные препараты, платформа для введения новых вакцин или нутрицевтики, то есть средства для профилактики, лечения и реабилитации, но также как компоненты внутренней среды организма, определение количественного уровня которых может использоваться в диагностике заболеваний или оценке эффективности проводимой терапии. Отдельное направление представляет собой рассмотрение пептидов как сигнальных агентов, участвующих в регуляции процессов жизнедеятельности.

Таким образом, современная *пептидология представляет собой новое, междисциплинарное направление на стыке фундаментальных дисциплин, клинической медицины, наук об окружающей среде, промышленного производства, которое изучает:*

- 1) пептиды в регуляции внутренней среды человека,
- 2) источники пептидов в окружающей среде и возможности их экстракции,
- 3) применение количественного определения пептидов в процессах регуляции гомеостаза в процессе диагностики и оценке эффективности терапии,
- 4) использование различных пептидов в профилактике, лечении и реабилитации, включая лекарственные препараты, функциональное питание, биологически активные добавки к пище, диеты.

История вопроса

На сегодняшний день часто приходится сталкиваться с мнением, что "пептиды - это ловкий коммерческий ход". Отчасти эта точка зрения

оправдана тем, что пептиды и нутрицевтики на их основе стали мощным двигателем рекламы недоказательных учений различного рода направлений профилактической медицины. Однако пептиды, как отмечено выше, в буквальном смысле окружают нас и как компоненты внутренней среды организма, и как лекарственные препараты. Наверняка многим известно лекарственное вещество под названием "Эналаприл", которое относится к группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Долгие годы препарат был ведущим и эффективным средством лечения артериальной гипертензии. Но мало кто задумывался о формуле препарата. А это (S)-1- [N-[1-(Этоксикарбонил)-3-фенилпропил]-L-аланил]-L-пролин, это дикарбоцилсодержащий пептид, и его малептная соль как раз и представляет собой то, что принимают наши пациенты. Эналаприл - это пролекарство, в организме он превращается в картоприл, и оказывает своё антигипертензивное действие. Иначе говоря, эналаприл является типичным пептидом, представляя из себя «классическое» лекарственное средство с большой доказательной базой.

Сам термин "пептид" предложил немецкий химик, лауреат Нобелевской премии Эмиль Фишер. Он происходит от греческого слова "peptein" - варить, содействовать пищеварению, а слово "pepsis" означает пищеварение. Фишер первым описал пептиды и предположил, что они состоят из аминокислот. В 1902 году он получил доказательства пептидной связи, а в 1905 разработал метод синтеза пептидов искусственным путём.

После сформулированного концепта «пептиды», что было сделано Эмилем Фишером, начался период открытия и изучения свойств отдельных пептидов. Например, в 1906 году английский физиолог Генри Дейл обнаружил, что экстракт из гипофиза стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки. От греческих слов ὀξύς («быстрый») и τόκος («роды») произошло название вещества пептидной природы окситоцин. В 1910 году ученые Отт и Скотт, а в 1911 годах химики Шефер и Маккензи обнаружили стимулирующее действие экстракта из задней доли гипофиза на секрецию молока. В 1928 году окситоцин и вазопрессин были выделены из тканей задней доли гипофиза. В 1953 году американский биохимик Винсент дю Виньо расшифровал аминокислотную последовательность окситоцина и вскоре после этого осуществил его синтез, за что получил Нобелевскую премию по химии. Окситоцин стал первым синтезированным полипептидным гормоном.

В нашей стране пептиды начали активно изучаться и применяться в клинической практике с начала 90-х годов прошлого столетия с целью

повышения потенциала адаптации организма пожилого человека при наличии у него хронических заболеваний, которые повышают степень уязвимости и формируют высокий риск развития фатальных заболеваний, таких как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, злокачественные новообразования и прочие. Решающая роль в развитии этого направления принадлежит выдающемуся советскому и российскому геронтологу и гериатру, академику Российской академии наук В.Х.Хавинсону. Российскими специалистами было экспериментально установлено, что короткие пептиды регулируют активность генов путём комплементарного связывания с определённым участком ДНК, то есть обладают геноспецифической тропностью, и принимают непосредственное участие в механизмах эпигеномной регуляции. Преимущества применения коротких пептидов как средства дополнительной терапии заключаются в том, что они, не имея органной специфичности, обладают серией положительных эффектов на клеточном уровне, то есть активируют гетерохроматин в клеточных ядрах людей старческого возраста и способствуют «высвобождению» генов, репрессированных в результате гетерохроматинизации эухроматиновых районов хромосом, которая происходит при старении. Результаты 30-летнего экспериментального и клинического изучения коротких пептидных биорегуляторов в ведущих научно-медицинских учреждениях нашей страны и за рубежом показали их высокую эффективность. Установлено, что комплексное применение биорегуляторов у лиц пожилого и старческого возраста приводило к потенцированию эффектов медикаментозной терапии при патологии сердечно-сосудистой, бронхолёгочной, иммунной системы, имело самостоятельное клиническое значение в плане повышения умственной, психической и физической работоспособности.

В последнее время короткие, синтетические и другие пептиды начинают активно применяться в практике спортивной медицины, так как доказана их способность повышать переносимость длительных интенсивных тренировок.

Из последних научных разработок в области теории и практики применения коротких пептидов следует отметить их положительный клинический эффект в терапии нового клинического синдрома старческой астении, который характеризуется снижением мышечной силы и выносливости (саркопения), снижением скорости передвижения и высокой степенью подверженности влиянию внешних стрессовых факторов, что

приводит к развитию острых сердечно-сосудистых событий, воспалительным процессам, злокачественному росту. Получены данные о том, что восстановление пула пептидов способствует адаптации к возрастным изменениям трех основных регуляторных систем – нервной, эндокринной и иммунной, а также модулированию активности ряда органов и систем, которые находятся под влиянием возрастной гипоплазии, в том числе шишковидной железы (эпифиза), тимуса, нейронов коры головного мозга и подкорковых структур, сетчатки, сосудистой стенки, половых органов.

В самые последние годы пептиды стали широко использоваться в передовых медицинских технологиях, направленных на профилактику и лечение самых распространенных и социально-значимых заболеваний. Например, вещество дулаглутид является первым агонистом глюкагоноподобного пептида (аГПП-1) длительного действия, зарегистрированным на территории РФ. Он состоит из двух идентичных цепей, и каждая из них содержит аналог модифицированного человеческого ГПП-1, ковалентно связанный с фрагментом тяжелой цепи (Fc) модифицированного человеческого иммуноглобулина G4 (IgG4). Часть дулаглутида, которая является аналогом ГПП-1, приблизительно на 90% гомологична нативному человеческому ГПП-1. Данный препарат применяется в лечении сахарного диабета, широко обсуждается его значение в профилактике нейродегенеративных и сосудистой деменций, которые часто развиваются при сахарном диабете.

Толерогенные вакцины - новое направление профилактики аутоиммунных заболеваний на пептидной основе. Современные методы лечения аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, направлены на воспалительные последствия патологического процесса, однако они имеют ограничения в отношении эффективности и побочных эффектов. Недавно разработана высокоэффективная толерогенная вакцина, которая действует путем связывания непосредственно с рецептором T-клетки на поверхности T-клетки, что приводит к ее дифференцировке в отдельный регуляторный фенотип, опосредующий доминантную тканеспецифическую толерантность. Специалистам было трудно найти безопасные способы управления нацеливанием на природный регуляторный антиген. Однако было показано, что введение экзогенного мышинового белка класса II главного комплекса гистосовместимости, связывающего уникальный

галактозилированный пептид коллагена типа II (COL2) (A_q-galCOL2) напрямую взаимодействует с антиген-специфическим рецептором через положительно заряженную метку. Это приводит к размножению регуляторных T-клеток и сильному доминирующему супрессивному эффекту, который обеспечивает защиту от артрита. Считается, что описанный толерогенный подход на пептидной основе может быть перспективной доминирующей антиген-специфической терапией ревматоидного артрита и, в принципе, аутоиммунных заболеваний в целом.

Новым современным направлением применения пептидов является доказанная их диагностическая ценность. Например, диагноз хронической сердечной недостаточности нередко верифицируется на основании субъективных данных, что затрудняет оценки реального распространения заболевания. Сейчас в процесс диагностики активно внедряется определение уровня, например, мозгового натрийуретического пептида, который обладает высокими показателями чувствительности, специфичности и положительной диагностической ценности. Кроме того, показано, что по динамике содержания данного пептида можно эффективно судить об эффективности терапии и титровать дозы применяемых препаратов.

Наконец, пептидные технологии применяются в самых современных прорывных технологиях. Например, были продемонстрированы обонятельные сенсоры на основе графена, которые могут обнаруживать молекулы запаха на основе структуры пептидных последовательностей. Полученные результаты показали, что графеновые сенсоры, функционализированные с помощью проектируемых пептидов, могут быть применены для разработки электронных устройств, имитирующих обонятельные рецепторы и довольно точно воспроизводя обоняние путем избирательного обнаружения молекул запаха.

Таким образом, за период продолжительностью чуть больше одного столетия пептиды от формирования принципиального концепта до дерзновенных инновационных технологий прошли большой путь, занимая все больше ниш в медицине и здравоохранении. Это обуславливает высокий интерес к пептидам и важность серьезного, научного подхода к развитию пептидологии как нового междисциплинарного направления науки и практики.

Пептиды в окружающей среде

Окружающая среда имеет принципиальное значение для здоровья человека, поскольку является источником питательных веществ, необходимых для поддержания жизнедеятельности. Получаем мы вещества с продуктами питания. Наиболее валидной и научно-обоснованной системой питания является средиземноморская диета, которая способствует профилактике сердечно-сосудистой патологии, деменции и онкологических новообразований. Сейчас предпринимаются попытки выделить вещества, в том числе пептидной природы, которые обладают целевым профилактическим эффектом, то есть предупреждают ту или иную патологию.

Ярким примером таргетного влияния растительных и животных пептидов, которые содержатся в составе средиземноморской диеты, является профилактика первичной саркопении, которая характеризуется снижением мышечной силы и массы. Эти процессы по мере увеличения возраста частично связаны с дисбалансом между синтезом белка и деградацией в мышцах, процесс, который можно облегчить, увеличив содержание общего белка, пептидом и незаменимых аминокислот в продуктах питания, стимулируя увеличение уровня постпрандиального мышечного белка. Также важно понимать, что количество, качество и разнообразие физических упражнений как дополнение правильного рациона является ключом к здоровому образу жизни: ориентированного на мышцы на протяжении всего жизненного цикла человека. Проведенные к настоящему времени исследования показывают, что анализ различных пептидных компонентов растительных пищевых продуктов и их сложных взаимодействий с человеческим организмом имеет важное значение для модулирования профиля питания.

С точки зрения формирования мышечного здоровья значительными эффектами обладают пептидные или пептид-содержащие диеты, которые стимулируют продукцию мышцами собственных белков и ингибируют их деградацию, обуславливая положительную связь между применением протеинов и эссенциальных аминокислот с силой и объемом мышц. Удовлетворение этих потребностей увеличивается по мере старения, поскольку в старших возрастных группах мы наблюдаем присоединение таких состояний как возрастная анорексия, нарушения глотания и экономические проблемы (не могут на пенсию купить доброкачественную пищу). В связи с этим после 65 лет для поддержания нормального

метаболизма мышц необходимо применение белка и пептидов в объеме 1 – 1,2 г/кг массы тела (исследования PROT-AGE и ESPEN), при выраженной патологии почек без диализной терапии – 0,8 г/кг массы тела. Также, применяя диеты, обогащенные пептидами, необходимо понимать, что в связи с неудовлетворительным стоматологическим здоровьем наблюдается дефицит потребления мяса, потому биологический смысл нутритивной поддержки белками в такой ситуации – их метаболизация до короткоцепочечных жирных кислот (пропионат, бутират, ацетат), которые стимулируют мышечный анаболизм и обладают противовоспалительным эффектом. Биологический смысл нутритивной поддержки пептидами и эссенциальными аминокислотами (наиболее важен в этой ситуации лейцин) – активация рапамицина (mTOR) и ингибирование протеосомного окисления, причем дозировка лейцина должна составлять 3 грамма, других пептидов и аминокислот – до 10 – 15 грамм/сутки. Добавим, что такая важна для мышечного здоровья аминокислота как лейцин поступает в организм самостоятельно или в составе пептидов природного происхождения, основными источниками лейцина являются лесные орехи, бобы, соевая мука, коричневый рис, яичный белок, мясо (филе говядины, лосось, куриные грудки), цельная пшеница. Эти компоненты среды обладают множественными положительными эффектами на организм человека, такими как снижение уровня глюкозы, обеспечение азотистого баланса, необходимого для процесса обмена белков и углеводов, предотвращение развития астении, связанной с гиперпродукцией серотонина, иммуномодуляция, участие в заживлении ран, анаболические эффекты в отношении мышц.

Таким образом, современным трендом является изучение и применение широкого спектра пептидов, содержащихся в природных продуктах, включая продукты питания, изыскание наиболее рациональных способов их выделения, экстрагирования и применение в комплексе мер здорового образа жизни, например, в виде пептидных диет с таргетным или целевым профилактическим действием.

Пептиды и внутренняя среда организма. Здоровое старение

Поиски процессов, которые можно было бы считать специфическими для наступления старости, были основными направлениями исследований в геронтологии со времени ее зарождения как науки. В настоящее время насчитывается более 200 различных теорий, которые пытаются объяснить

разнообразные изменения, происходящие на разных уровнях, - от целостного организма, его систем и органов до уровня клеток, и молекул.

Современная доктрина здорового старения имеет три принципиальных положения, которые необходимо учитывать при формировании профилактических программ:

1) Здоровое старение не означает отсутствие болезней, но заключается в хорошей функциональной способности, которая позволяет вести социально-активный образ жизни,

2) Здоровое старение формируется на протяжении всего жизненного цикла человека, начиная с грудного возраста, формируется нормальным отношением паспортного и реального (биологического или хронологического) возраста, что дает возможность отсрочить появление заболеваний, связанных с возрастом (например, ишемическая болезнь сердца или нейродегенеративные деменции) и уменьшить нагрузку болезнями последних лет жизни, что иначе называется укорочением и смягчением «красного» периода жизни,

3) Здоровое старение на протяжении жизненного цикла человека в настоящее время объективизируется на основе так называемой индивидуальной жизнеспособности, то есть характеристиками здоровья человека с точки зрения разных сфер функционирования. Индивидуальная жизнеспособность определяется по нескольким основным таким сферам, которые получили название доменов. К доменам индивидуальной жизнеспособности относятся когнитивный, двигательный, психологический, витальный или питание, сенсорный, соматический и эстетический. В основе современной стратегии профилактики находится своевременное выявление факторов риска, которые формируют заболевания, относящиеся к разным доменам, а также их коррекцию посредством комплексных профилактических программ, включающих в себя широкий спектр методов от правильного питания до способов и средств пептидологии как современного междисциплинарного научного направления, изучающего участие веществ пептидной природы в метаболизме человека и применение пептидов в комплексных лечении, профилактике и реабилитации.

В этом заключается новая идеология применения пептидов в комплексе профилактических и лечебных мер, которые ориентированы прежде всего на функциональный подход и обеспечение качества жизни. Он эволюционно продолжает принципы пептидной терапии, заложенные акад. В.Х.Хавиносоном, которые заключаются в применении

разработанных им пептидов в контексте комплементарного лечения конкретных нозологических форм и заболеваний.

По современным представлениям профилактическая антивозрастная медицина начинается с грудного возраста. Например, известно, что грудное вскармливание способствует снижению заболеваемости в молодом и среднем возрасте, поскольку замена грудного молока коммерческими смесями с несбалансированным содержанием питательных веществ и высококалорийными компонентами приводит к развитию ожирения, при этом 55% детей и 80% подростков будут иметь его в молодом и среднем возрасте, что ассоциировано со многими хроническими неинфекционными заболеваниями. С другой стороны, нередко наблюдается недостаточность питания в грудном возрасте, это является причиной задержки роста и развития, причем подобный дефицит правильного питания у детей – путь к снижению иммунокомпетентности, ухудшению когнитивных, поведенческих и двигательных способностей, то есть в более старших возрастных периодах это база для снижения функциональности. Таким образом, важный компонент правильного поведения как адекватное питание по сути является лекарством для здорового старения уже с детства, причем оно должно заключаться в раннем начале и пролонгации грудного вскармливания, пропаганде разнообразия рациона и программ школьного питания.

В специальной литературе имеется много публикаций, отражающих влияние детского возраста на здоровье и качество жизни в последующие периоды жизненного цикла. Если у ребенка отмечаются стрессы, комплексы, воспитание, направленное на подавление личности, это приводит в последующем к девиантным формам поведения, более высокому по сравнению с благополучными сверстниками распространению курения, алкоголизации, рискованных форм поведения, а это причины развития сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, депрессии и других расстройств в молодом, среднем и пожилом возрасте, что укорачивает продолжительность жизни и снижает ее качество. Таким образом, детский возраст оказывает понятное причинно-следственное влияние на здоровье человека на протяжении всего жизненного цикла. В этой связи своевременное выявление факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний для обеспечения здорового старения необходимо на всех этапах жизненного цикла человека.

Древо факторов риска снижения здоровья и неблагоприятного типа старения

С точки зрения современной стратегии профилактики неблагоприятных возрастных изменений и формирования здорового старения, поддержания здоровья целесообразным является работа с основными факторами поражения индивидуальной жизнеспособности на протяжении жизненного цикла человека. Мы составили «древо факторов риска», которые формируют основные хронические неинфекционные заболевания и работа с которыми осуществляется посредством выявления, рекомендаций по правильному питанию и уровню физической активности, психологического консультирования и применения пептидов по индивидуальной схеме. Данное направление способствует нормализации современного тренда «подъема» стадии предболезни до уровня заболевания с назначением медикаментозной терапии с побочными эффектами вместо динамического наблюдения, поведенческих интервенций и применения средств комплементарного воздействия.

Древо факторов риска

Когнитивный домен

- Повторные черепно-мозговые травмы
- Нарушения сна
- Курение
- Избыточное потребление алкоголя
- Доброкачественная возрастная забывчивость

Соматический домен

- Воспаление
- Возрастные нарушения иммунитета
- Неалкогольная жировая болезнь печени
- Гипотиреоз, в том числе субклинический
- Нарушения обмена холестерина
- Пограничная артериальная гипертензия
- Избыточная масса тела и метаболически здоровое ожирение
- Влияние мелких частиц сгорания углеводов
- Приверженность западному типу диеты
- Ортостатическая гипотензия

Психологический домен

- Социальные конструкции и их влияние на здоровье – «нормализация менопаузы», «нормализация андропаузы»
- Тревога и депрессия

Сенсорный домен

- Снижение слуха
- Снижение зрения
- Снижение обоняния

Локомоторный домен

- Снижение силы мышц
- Гиподинамия
- Артриты разных локализаций

Пептиды и основные домены индивидуальной жизнеспособности

Локомоторный домен

Согласно современным воззрениям кости и мышцы рассматриваются как единая, целостная система, которая регулируется посредством веществ пептидной природы. А именно: миокинами, специальными пептидами, которые продуцируются мышцами, остеокинами – они вырабатываются костями.

Интересно, что в последнее время большое внимание в функционировании системы кости – мышцы уделяется специальным пептидам, которые продуцируются белой жировой тканью, они получили название адипокины. Пептиды-регуляторы сейчас, как доказано в научных исследованиях на культуре клеток и в клинических испытаниях, являются основой взаимоотношения костей и мышц. Если раньше считалось, что взаимоотношения между ними носят механический характер, то есть мышца сокращается и, соответственно, приводит кость в движение, то сейчас понимание этих процессов более тонкое. Из последних достижений,

пожалуй, стоит отметить, что регуляторные пептиды, выделяемое белой жировой тканью, которая располагается между мышечными волокнами, способствуют развитию остеопении и динапении, а целом – саркопеническому ожирению с выраженными метаболическими последствиями. То есть с точки зрения формирования факторов риска имеет значение не только наличие абдоминального ожирения, но и интрамулярное отложение жировой ткани.

К основным миокинам относятся интерлейкины (IL-6 (противовоспалительный, если продуцируется мышцами) – увеличивает потребление глюкозы мышечной тканью, индуцирует активность остеокластов); IL-7 и IL-15 (провоспалительные) – увеличивают активность остеокластов и способствуют костной резорбции. Активно изучаются миостатин: он активируется при недостаточной мышечной активности, при травме мышц, ключевой миокин при формировании саркопении – увеличение активности остеокластов – активация резорбции костной ткани. К пептидам и их конгломератам, продуцирующихся мышечной тканью, относятся и факторы роста: IGF-1 – активируется на фоне физической активности, способствует активизации остеобластов и восстановлению костной ткани; IGF-2 – экспрессируется в ответ на повреждение мембран, активирует остеобласты; FGF-21 – экспрессируется в мышцах в ответ на инсулин и способствует резорбции костной ткани. К факторам роста мышечного происхождения относится также иризин, который продуцируется мышечной и жировой тканью, в мышцах он повышает потребление глюкозы, в костях активирует фибробласты.

К основным остеокинам относятся: остеокальцин (некарбоксилированный) – секретируется остеобластами, повышает чувствительность к инсулину, увеличивает потребление мышцами глюкозы и увеличивает мышечную силу (доказано на животных); сигнальные молекулы остеоцитов – ингибируют дифференциацию клеток мышечной ткани и снижают активность формирования мышечной ткани; молекула SOST, которая продуцируется остеоцитами и ингибируют формирование остеобластов, замедляет скорость формирования костной ткани.

Адипокины представлены такими сигнальными молекулами с пептидной основой как адипонектин – его продукция увеличивается при снижении объема жировой ткани, он имеет противовоспалительный эффект и увеличивает потребление глюкозы и деградацию жирных кислот в системе кость – мышца. А также хорошо изучены свойства лептина, при

ожирении он усиливает воспаление, снижает минеральную плотность кости, ингибирует деградацию свободных жирных кислот, а в жировой ткани тормозит деградацию жирных кислот.

Таким образом, для работы с факторами риска поражения локомоторного домена индивидуальной жизнеспособности необходимо понимать, что структура и функции мышечной, костной и жировой ткани взаимосвязаны и регулируются друг другом, в связи с чем лечение и профилактика патологии мышечной, костной или жировой ткани должны осуществляться не изолированно, а путем воздействия на биохимический аппарат взаимодействия, во-многом пептидного плана. Сейчас известно, например, что факторами, которые влияют на биохимию пептидов и их регуляторные способности, активируются под влиянием правильного питания и физической активности, что активирует продукцию эндогенных пептидов FGF23 – он снижает продукцию свободных радикалов в костях и мышцах; BMP7 – повышает температуры тела; LCN2 – стимулирует потребление энергии.

Соматический домен

Традиционным и совершенно обоснованным инструментом работы с факторами риска многих соматических заболеваний является увеличение уровня физической активности, согласно нынешним рекомендациям Всемирной организации здравоохранения по следующим параметрам. Необходимо уделять аэробной физической активности умеренной интенсивности не менее 150 – 300 минут в неделю; или аэробной физической активности высокой интенсивности не менее 75 – 150 минут в неделю; либо уделять время аналогичному по нагрузке сочетанию физической активности средней и высокой интенсивности в течение недели. Целесообразно дважды в неделю или чаще уделять время физической активности средней или высокой интенсивности, направленной на развитие мышечной силы всех основных групп мышц, так как это приносит дополнительную пользу здоровью. Рекомендовано увеличить время, уделяемое аэробной физической активности умеренной интенсивности, с тем чтобы оно составило более 300 минут; или уделять аэробной физической активности высокой интенсивности более 150 минут в неделю; либо уделять время аналогичному по нагрузке сочетанию физической активности средней и высокой интенсивности в течение недели, так как это приносит дополнительную пользу здоровью. Обращает на себя внимание, что целесообразно ограничить время, проводимое в

положении сидя или лежа, так как замена пребывания в положении сидя или лежа физической активной деятельностью любой интенсивности (в том числе низкой интенсивности) приносит пользу здоровью.

Часто возникает вопрос с чего именно, с каких упражнений следует начинать занятия физической активностью с той целью, чтобы сделать их рутиной для достижения лучшего здоровья. Здесь рекомендации следующие:

- «браться за себя» лучше начинать с нагрузок анаэробного характера – упражнений на сопротивление;
- затем подключать аэробные упражнения в объемах не меньших, чем указано в предыдущих слайдах;
- после устойчивых занятий с нагрузками на сопротивление и аэробными физическими упражнениями можно добавить упражнения на растяжки (стретчинг), а людям старших возрастных групп рекомендованы упражнения на баланс (например, гимнастика тай-ши);
- важно соблюдать современный принцип здорового поведения – организовать время так, чтобы малейшие паузы заполнялись физической активностью («ни минуты покоя»).

В целом регулярная физическая активность оказывает положительное влияние на состояние соматического и других доменов индивидуальной жизнеспособности, к которым относятся такие, как: снижение смертности от всех причин, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний; снижение заболеваемости артериальной гипертензией, раком отдельных локализаций (рак мочевого пузыря, груди, толстой кишки, эндометрия, рак желудка и почек). Физическая активность способствует профилактике синдрома падений и старческой астении в старших возрастных группах, а также профилактирует или уменьшает степень ожирения.

Важно отметить, что такое разнообразие положительных эффектов базисной, минимально целесообразной для здоровья физической активности опосредуется сигнальными молекулами пептидной природы, которые получили название экзеркины.

В связи с тем, что скелетные мышцы составляют примерно треть массы тела и играют важную роль в физических упражнениях, то эффекты физической активности первоначально приписывались миокинам. Например, миокин IL-6 был наиболее широко изучен с момента его открытия в 2000 году. Однако позже с физической нагрузкой оказались

связанными другие гуморальные пептидные факторы, с источниками их продукции в сердце (кардиокины), печени (гепатокины), белой жировой ткани (WAT; адипокины) и коричневой жировой ткани (BAT; батокины), нервной системы (нейрокины). К пептидам-экзеркинам относятся гормоны с локальными аутокринными эффектами (влияющими на исходную клетку) и паракринными эффектами (воздействующие на соседние клетки).

Экзеркины пептидной природы обладают положительными кардиометаболическими эффектами, в том числе способствуют снижению риска кардиометаболических заболеваний и смертности, физические упражнения смягчают традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как ожирение и дислипидемия, обладают прямым влиянием на системное воспаление и нарушение энергетического баланса. Экзеркины усиливают ангиогенез и снижают выраженность ишемических явлений в разных тканях, улучшают функцию эндотелия. Взаимодействие между эндотелием и некоторыми установленными экзеркинами, такими как оксид азота⁵² или пептид VEGF²⁷, влияет на сосудистый тонус, воспаление, регенерацию и тромбоз и играет важную роль в сердечно-сосудистой и общей жизнеспособности.

Экзеркины, в том числе пептидного плана, продуцируются и в печени. Доказано, что физические упражнения уменьшают стеатоз печени независимо от потери веса. Печень является важным источником многих циркулирующих белков и пептидов, при этом ~2500 секретируемых печенью белков и их фрагментов идентифицировано с использованием современных технологий жидкостной хроматографии и масс-спектрологии. В настоящее время известно, что пептиды могут быть источником влияния на метаболизм глюкозы и/или липидов (например, ангиопоэтин-подобный белок 4 у людей и животных моделей), обеспечивать потемнение белой жировой ткани (пептид FGF21 в мышечной модели), активировать липолиз (пептид FGF21 у людей и в мышечной модели) и поддерживать клеточного гомеостаза (белок теплового шока 72 у людей).

С точки зрения соматического домена индивидуальной жизнеспособности важно то, что регулярные физические нагрузки как причина продукции экзеркинов изменяют состав и функциональные возможности кишечной микробиоты независимо от диеты. Выявлено, что при прекращении тренировок изменения в микробиоте были в значительной степени обращены вспять при повторном измерении после 6-

недельного «сидячего» образа жизни. На фоне физической активности происходит активация экспрессии генов внутриэпителиальных лимфоцитов, что формирует более благоприятный профиль воспаления, положительно влияет на кровоток в кишечнике, изменяет выделение желчных кислот.

В целом отметим, что экзеркины как вещества пептидной природы обладают множественными положительными влияниями на состояние соматического домена индивидуальной жизнеспособности, включая иммунную систему, органы и системы кардиометаболического плана – сердечно-сосудистая система, белая жировая ткань, эндокринная система, печень, поперечно-полосатая мышечная ткань. Безусловно, остро стоит вопрос дополнительного введения веществ пептидной природы, которые бы активировали продукцию экзеркинов под влиянием физических упражнений.

Когнитивный домен

Мир пептидов является весьма многоликим и на примере когнитивного домена хотелось бы показать, что они могут иметь отрицательное значение, например, принимать участие в развитии болезни Альцгеймера. Однако, с учетом этого фактора создаются новые препараты, которые могут быть потенциально использованы для терапии нейродегенеративных деменций. Сейчас хорошо известно, что в патогенезе болезни Альцгеймера задействованы различные пептиды и белки, в том числе амилоидогенные: прежде всего, бета-амилоидный пептид (A β), а также взаимодействующие с ним Тау-белок и прионный белок PrP. Вне нервных клеток, в местах контакта нейронов, накапливается пептид A β , который собирается в протяженные упорядоченные структуры - фибриллы, формирующие так называемые амилоидные бляшки. В настоящий момент предложенные методы лечения основаны на разрушении внеклеточных отложений A β . Но это может привести к образованию малых сгруппированных вместе молекул пептида β -амилоида (олигомеров A β), способных воздействовать на функцию белков, мембранных рецепторов и каналов, а также на нормальную работу внутриклеточных органелл, приводя к угнетению нейронов и клеточной смерти. Биологическая роль пептида β -амилоида (A β) в норме (не при болезни) в значительной степени неизвестна. Тем не менее очень близкие формы пептида β -амилоида, отличающиеся на один или несколько аминокислотных остатков (изоформы A β) различной длины встречаются у людей независимо от возраста и наличия проявлений

болезни. Пептиды Аβ могут играть роль в сигнальных путях в головном мозге и, вероятно, имеют нейропротекторные свойства при низких концентрациях. Все изоформы пептидов Аβ склонны к олигомеризации, и именно олигомеры играют решающую роль в патогенезе болезни Альцгеймера, оказывая токсическое действие на нейроны и их органеллы. Поэтому профессором Дитером Вильбольдом был разработан так называемый D-энантиомерный пептид D3 и его производные для разборки и разрушения цитотоксических малых олигомеров, на данный момент одно из таких D3-подобных соединений находится в фазе II клинических испытаний (с сайта Российского научного фонда <https://www.rscf.ru/news/biology/sdelan-sushchestvennyu-shag/>). Как видно из представленного примера, одним из аспектов клинической пептидологии является изучение участия пептидов в патогенезе различных заболеваний, синдромов и функциональных расстройств, что расширяет горизонты научной разработки и клинических испытаний новых лекарственных препаратов.

Психологический домен

Психологический фон, настроение во-многом формируются полипептидными молекулами эндорфинами, они по химической структуре схожи с опиатами и продуцируются нейронами головного мозга. Хорошо изучено анальгезирующее свойство эндорфинов. Увеличение продукции эндорфинов отмечается в ответ на стрессовое воздействие, причем они таким образом модулируют деятельность органов и систем, что формируют адаптивные реакции и противодействуют формированию постстрессовых расстройств. При многих патологических состояниях и заболеваниях, особенно протекающих с выраженными болевыми синдромами, и/или на фоне депрессии, при расстройствах психологического плана, на фоне возраст-ассоциированной депрессии, когда человек на своем психологическом уровне не может принять свой возраст, у пациентов отмечается истощение эндорфинергической системы, снижение базового уровня эндорфинов (эндорфинодефицит).

Для повышения уровня эндорфинов и коррекции психологического домена индивидуальной жизнеспособности применяются как естественные, так и искусственные способы. Прослушивание нравящейся музыки (музыкотерапия), занятия спортом, новые позитивные впечатления, диетические послабления и другие нравящиеся человеку

действия приводят к естественному повышению уровня эндорфинов в крови, что повышает настроение, улучшает самочувствие и психологический статус. Однако это происходит только в тех случаях, когда эндорфинергические структуры функционируют нормально. Для коррекции нарушений, помощи при заболеваниях этого недостаточно. Необходимо или введение самих эндорфинов и их синтетических аналогов, в том числе в виде пептидной терапии.

Таким образом, выявление факторов риска снижения здоровья и формирования неблагоприятного типа старения является важным в развитии профилактической медицины и перспективной нишей применения препаратов на пептидной основе.

Заключение

Новой, принципиально важной задачей является расширение представлений о пептидах, рассмотрение вопроса их синтеза и извлечения из внешней среды, изучение гомеостаза пептидов в организме и их применение в процессах диагностики, дифференциальной диагностики и оценки динамики терапии, применение пептидов и препаратов на их основе в профилактике, лечении и реабилитации.

Рекомендуемая литература

1. Гашимова У.Ф., Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Клеточные хроноблокаторы в биологии и медицине., Москва. 2019. Триумф. 130 с.
2. Ильницкий А.Н., Белоусов Н.И., Осипова О.А., Фесенко Э.В. Научные исследования в области геронтологии и гериатрии в десятилетие здорового старения (2021 – 2030 гг.). Врач. Выпуск «Геронтология и гериатрия». 2021;6: 5-9.
3. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Неуязвимые. Книга о здоровье.- Москва: «Дискурс-Лабиринт», 2021.- 336 с.
4. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Продолжение будет. Книга о возрасте.- Минск: «Дискурс», 2019.- 224 с.
5. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М., Шатило В.Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. // СПб.: Наука.– 2002.– 202 с.
6. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). – СПб.:Наука, 1996.- 74 с.

7. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии.- М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2006.- 384 с.

8. Процаев К.И., Ильницкий А.Н., Коновалов С.С. Избранные лекции по гериатрии.- СПб.: «Прайм-Еврознак», 2007.- 778 с.

9. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение // СПб.: Наука.– 2003.– 223 с.