

УДК 615-012.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ632545>

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ АКАДЕМИКА РАН В.Х. ХАВИНСОНА: ПЕПТИДЫ И СТАРЕНИЕ

Г.А. Рыжак¹, И.Г. Попович^{1,2}, О.Н. Михайлова¹, Л.С. Козина¹, А.В. Арутюнян^{1,3}¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия;² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия;³ Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Рыжак Г.А., Попович И.Г., Михайлова О.Н., Козина Л.С., Арутюнян А.В. Основные научные достижения академика РАН В.Х. Хавинсона: пептиды и старение // Медицинский академический журнал. 2024. Т. 24. № 1. С. 51–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ632545>

Рукопись получена: 13.04.2024

Рукопись одобрена: 11.05.2024

Опубликована online: 25.05.2024

Статья посвящена памяти выдающегося российского ученого-геронтолога, директора Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, академика РАН, профессора Владимира Хацкелевича Хавинсона.

Ключевые слова: пептидная регуляция; молекулярное моделирование; клинические исследования; организационная и международная деятельность.

MAIN SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS OF THE ACADEMICIAN OF THE RAS VLADIMIR KH. KHAVINSON: PEPTIDES AND AGING

Galina A. Ryzhak¹, Irina G. Popovich^{1,2}, Olga N. Mikhailova¹, Ludmila S. Kozina¹, Alexander V. Arutjunyan^{1,3}¹ Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia;² N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;³ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Peterburg, Russia

For citation: Ryzhak GA, Popovich IG, Mikhailova ON, Kozina LS, Arutjunyan AV. Main scientific achievements of the academician of the RAS Vladimir Kh. Khavinson: peptides and aging. *Medical Academic Journal*. 2024;24(1):51–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ632545>

Received: 13.04.2024

Accepted: 11.05.2024

Published online: 25.05.2024

The article is dedicated to the memory of the outstanding Russian gerontologist, director of the Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, academician of the Russian Academy of Sciences, professor Vladimir Kh. Khavinson.

Keywords: peptide regulation; molecular modeling; clinical studies; organizational and international activities.

Научная деятельность

Приоритет в изучении биологической активности полипептидных комплексов, выделенных из различных органов животных, принадлежит академику РАН, профессору Владимиру Хацкелевичу Хавинсону. В 1983 г. молодые ученые из Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова В.Х. Хавинсон и В.Г. Морозов опубликовали работу, в которой впервые было выдвинуто предположение, что взаимодействие информационных молекул (пептидов) имеет особое значение для сохранения генетического гомеостаза и для развития клеток [1]. Технология выделения из различных органов и тканей молодых животных полипептидных комплексов массой менее 10 кДа послужила основой для создания группы лекарственных

пептидных препаратов. В дальнейшем был разработан метод конструирования коротких пептидов, основанный на анализе аминокислотного состава пептидных экстрактов из различных органов животных. Все технологические методы выделения полипептидных комплексов и методы конструирования коротких пептидов были запатентованы В.Х. Хавинсоном и его сотрудниками. Короткие пептиды (ди-, три- и тетрапептиды) не только обладают свойствами полипептидов, в состав которых они входят, но и способны непосредственно вступать во взаимодействие с генами, регулируя их активность [2].

Совместно с чл.-корр. РАН В.Н. Анисимовым и его коллегами были проведены исследования по выявлению биологической активности

Список сокращений

СПб ИБГ — Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии; МАГГ — Международная ассоциация геронтологии и гериатрии; дцДНК — двухцепочечная ДНК.



Академик РАН В.Х. Хавинсон (1946–2024)

Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor Vladimir Kh. Khavinson (1946–2024)

полипептидных комплексов и коротких пептидов. В этих работах, проводимых на моделях грызунов, впервые было установлено, что пептиды обладают геропротекторными и антиканцерогенными свойствами: способны увеличивать продолжительность жизни животных, тормозить процессы старения и препятствовать развитию заболеваний, связанных с возрастом, а также снижать частоту развития спонтанных и индуцированных опухолей [3, 4].

В исследованиях В.Х. Хавинсона и соавторов было установлено, что важная особенность коротких пептидов (2–4 аминокислоты) — стабильность и практически отсутствие их гидролиза при расщеплении полипептидных комплексов в желудочно-кишечном тракте [5].

Таким образом, короткие пептиды — это действующие молекулы в составе полипептидных комплексов, выполняющие одинаковые биологические функции в организме.

Особое внимание академик РАН, профессор В.Х. Хавинсон уделял изучению механизмов действия пептидов [6]. Применение техники ДНК-микрочипов позволило одновременно определить изменение экспрессии 15 247 генов. Этот метод был применен для исследования уровней мРНК в сердце мышей до и после введения коротких пептидов эпیتالона (AEDG) и вилона (KE). Было отмечено, что гены, уро-

вень экспрессии которых менялся под воздействием дипептида и тетрапептида, функционально относятся к различным клеточным системам. Эпیتالон и вилон значительно шире, чем в общей совокупности изученных генов, влияли на уровень экспрессии генов клеточного деления и защитных систем клетки [7]. Эти данные свидетельствуют о способности коротких пептидов модифицировать экспрессию генов этой категории.

В дальнейшем была предложена молекулярная модель возможного взаимодействия коротких пептидов с двойной спиралью ДНК, основанная на геометрической и химической комплементарности аминокислотной последовательности пептида и последовательности нуклеотидных пар ДНК [8]. Молекулярный скрининг показал, что тетрапептид может соединиться в большой канавке ДНК с последовательностью нуклеотидов на ведущей цепи АТТТС (или АТТТГ) в соответствии с комплементарностью расположения их функциональных групп. Учитывая сайт-специфическое связывание пептида и ДНК, было 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 т. д. 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, что является основным фактором для активации большинства генов [9, 10].

Под руководством В.Х. Хавинсона были проведены уникальные эксперименты молекулярного моделирования взаимодействия коротких пептидов с ДНК и гистоновыми белками *in silico*. Применение методов молекулярной биологии позволило выявить механизм эпигенетической регуляции экспрессии генов и синтеза белков нейрогенеза под влиянием коротких пептидов [11].

Таким образом, результаты молекулярных исследований позволили предположить, что пептиды способны эпигенетически контролировать различные генетически детерминированные функции клетки, в том числе и синтез белков.

В исследовании, проведенном в сотрудничестве с коллегами Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, применение метода молекулярного докинга дало возможность проанализировать способность дипептидов (с использованием всех возможных

комбинаций из 20 стандартных аминокислот) связываться со всеми комбинациями тетрауклеотидов в центральной части двухцепочечной ДНК (дцДНК). Было идентифицировано 57 низкоэнергетических дипептидных комплексов с дцДНК, обладающих высокой селективностью связывания [12]. Проведенный анализ этих комплексов (дипептиды–дцДНК) свидетельствовал о возможности успешного связывания пептида с дцДНК при увеличении длины пептида, то есть три- и тетрапептиды, вероятно, будут наиболее эффективно связываться с ДНК, что подлежит дальнейшему изучению.

В исследованиях, проведенных совместно с чл.-корр. РАН Б.Ф. Ванюшиным, основоположником современной эпигенетики развития, была установлена способность коротких пептидов оказывать геноселективное влияние на экспрессию генов растений (калусные культуры *Nicotiana tabacum*), отвечающих за формирование и клеточную дифференцировку [13].

Итогом практически 45-летнего изучения эффектов пептидов на различных видах организмов стало обоснование В.Х. Хавинсоном концепции единого механизма пептидной регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе [14]. Короткие пептиды способны проникать в клетку и ядро и комплементарно взаимодействовать с промоторными зонами генов, что является сигналом для транскрипции, трансляции и синтеза белков на рибосомах. Последовательность этих процессов приводит к повышению функций различных органов и увеличивает ресурс организма.

Последние годы жизни академик РАН В.Х. Хавинсон посвятил изучению роли регуляторных пептидов в профилактике возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона [15].

Полученные результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют об эффективном воздействии коротких пептидов на патогенетические механизмы развития указанных патологий, позволяющем восстанавливать нейронные сети гиппокампа, лежащие в основе развития нейродегенеративных заболеваний. Есть все основания полагать, что продолжающиеся исследования позволят подойти к разработке лекарственных препаратов для профилактики и лечения этих заболеваний, имеющих высокую социальную значимость.

Клинические исследования

В последние годы разработке лекарственных препаратов на основе пептидов уделяют особое внимание, поскольку пептиды обладают

широким спектром биологической активности и проявляют высокую биоспецифичность к тканям-мишеням и при этом безопасны для применения. Кроме того, пептиды считаются более сильными антиоксидантами [16], чем свободные аминокислоты, из-за повышенной стабильности образующегося при свободнорадикальном окислении пептидного радикала, обеспечивающего стабилизацию мембран митохондрий, функционирование цепи переноса электронов и стимулирующего активность антиоксидантных ферментов.

Экспериментальные результаты изучения особенностей пептидных препаратов позволили В.Х. Хавинсону предложить их применение для повышения качества жизни людей пожилого возраста (60–69 лет). Результаты 15-летнего наблюдения за пациентами пожилого возраста, получающими в качестве дополнительной терапии полипептидный препарат Эпиталамин, свидетельствовали о существенном снижении смертности в этой группе людей по сравнению с контрольной. В итоге было установлено, что выживаемость пожилых пациентов, получавших полипептидный препарат эпифиза, была связана с улучшением основных показателей иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Результаты этого исследования — практически неоспоримое свидетельство геропротекторного эффекта пептидного препарата для людей пожилого возраста [17].

Другой полипептидный препарат, выделенный из тимуса (Тималин) оказался эффективным при состояниях и заболеваниях, сопровождающихся понижением клеточного иммунитета: при острых и хронических вирусных и бактериальных инфекциях, гнойно-воспалительных заболеваниях костей и мягких тканей, бронхиальной астме, ревматоидном артрите; при состояниях, связанных с гипофункцией тимуса, с угнетением иммунитета и кроветворения после проведения лучевой или химиотерапии у онкологических больных [18, 19].

Один из примеров иммуномодулирующей особенности полипептидного препарата тимуса — его применение в комплексной терапии пожилых пациентов с COVID-19. В клиническом исследовании, инициированном В.Х. Хавинсоном, оценивали уровень антител IgG в крови к возбудителю коронавирусной инфекции COVID-19 — вирусу SARS-CoV-2. Комбинирование стандартного лечения с полипептидным препаратом тимуса привело к значительной стабилизации уровня антител. Сравнение результатов двух групп пациентов показало, что у людей исследуемой группы уровень антител был значимо выше, чем у пациентов в контроле. В процессе наблюдения, через 104 сут, у всех пациентов

с COVID-19 наблюдалось снижение уровня антител, причем в исследуемой группе пациентов пожилого возраста он был снижен только на 21 %, в контрольной — на 53 % [20].

Лекарственные препараты на основе полипептидных комплексов, созданные под руководством В.Х. Хавинсона, широко применяются в клинической практике на протяжении уже более 40 лет [2]. Они доказали свою эффективность в том числе и при применении в экстремальных ситуациях — у подводников, летчиков-испытателей, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, у спортсменов высоких достижений.

Таким образом, клинические исследования пептидных препаратов выявили их высокую эффективность у пациентов с различными заболеваниями и, особенно, у пациентов пожилого возраста. Дальнейшее применение уже внедренных в клиническую практику и вновь разрабатываемых полипептидных препаратов — перспективное направление клинической медицины, имеющей целью профилактику и терапию возраст-ассоциированных заболеваний для увеличения ресурса активного долголетия человека.

Научно-организационная деятельность

Параллельно с экспериментальной и клинической деятельностью академик РАН В.Х. Хавинсон активно занимался научно-организаторской работой. Так, по его инициативе в 2000 г. в «Номенклатуру специальностей» научных работников ВАК была введена новая специальность — «14.00.53 — Геронтология и гериатрия» (медицинские и биологические науки). С июня 2001 г. и по настоящее время в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии (СПб ИБГ) действует диссертационный совет по указанной специальности. За этот период на диссертационном совете, руководимом академиком РАН, профессором В.Х. Хавинсоном, были защищены 52 докторские диссертации, из которых 36 — по медицинским и 16 — по биологическим наукам. Степень доктора наук получили 32 ученых из Санкт-Петербурга: 20 из них — сотрудники СПб ИБГ, а 12 — других научных учреждений города. С 2001 по 2023 г. учеными из различных регионов России, ближнего зарубежья и других стран было защищено 240 кандидатских диссертаций (170 по медицинским и 70 по биологическим наукам).

В рассмотренных советом диссертациях важное место занимают работы, посвященные фундаментальным исследованиям в области геронтологии и гериатрии. Приоритетной для СПб ИБГ теме — исследованию механизмов возраст-ассоциированной патологии и геропротекторного действия регуляторных пептидов, изучению

эффективности их применения в клинике посвящено достаточно много диссертационных работ, выполненных как в Санкт-Петербурге, так и других городах России. Значительная часть докторских и кандидатских диссертаций посвящена изучению нейроиммуноэндокринных механизмов инволюции органов при старении, маркерам и клиническим моделям преждевременного старения, а также профилактике и лечению возраст-ассоциированных заболеваний. Современными и новыми направлениями исследований, представленными в диссертационном совете, являются геронтокосметология, геронтостоматология и использование пептидов в развитии физкультуры и спорта. Большое внимание уделяется вопросам коморбидности и полиморбидности, так как в пожилом и старческом возрасте человек имеет в анамнезе, как правило, несколько заболеваний, и нужен специфический подход к лечению таких пациентов. Представлены также работы по социальной геронтологии и медико-социальной профилактике болезней у людей пожилого возраста. Важное направление работ, рассматриваемых на диссертационном совете, — это вопросы демографии и математического моделирования, связанные со специализацией «общественное здоровье и здравоохранение».

Успешная работа диссертационного совета, возглавляемая академиком РАН В.Х. Хавинсоном, — важный инструмент подготовки квалифицированных кадров и развития исследований в области геронтологии и гериатрии.

Международное сотрудничество

С момента создания СПб ИБГ научное сотрудничество под руководством его директора В.Х. Хавинсона основывалось, в первую очередь, на межинститутских соглашениях. Только в СССР и РФ изучение пептидных биорегуляторов проводилось в 45 научных и медицинских учреждениях страны. Кроме того, активно выполнялись международные договоры о научном сотрудничестве с Белорусским государственным институтом усовершенствования врачей (Минск), Институтом геронтологии АМН Украины (Киев), Геронтологическим исследовательским центром Национального института старения США (Балтимор), Институтом современной медицины (Бангкок, Таиланд), совместным Российско-Вьетнамским Тропическим научно-исследовательским и технологическим центром (Ханой, Вьетнам). Необходимо отметить, что научное руководство направлением «Тропическая медицина» в совместном Российско-Вьетнамском Тропическом научно-исследовательском и технологическом центре

осуществлял академик РАН Г.А. Софронов. В ряду важных научных договоров стоит сотрудничество с Иерусалимским университетом (Реховот, Израиль), Центром демографических наук Университета Дюка, (Дурем, Северная Каролина, США), Университетом «Габриэле д'Аннунцио» в Кьети и Пескаре (Италия) и другими учреждениями. Уникальные данные, полученные учеными СПб ИБГ совместно с зарубежными специалистами, опубликованы в ряде зарубежных научных изданий. Благодаря высокому научному авторитету В.Х. Хавинсон был избран почетным профессором Университета д'Аннунцио. В октябре 2022 г. в Лондоне состоялось вручение академику РАН В.Х. Хавинсону почетного диплома Британского общества долголетия за выдающиеся достижения в изучении старения.

Велико значение международного сотрудничества СПб ИБГ в развитии мировой геронтологии, особенно в плане разработки программных международных документов. Одно из таких направлений — участие сотрудников СПб ИБГ в осуществлении «Программы ООН по дальнейшим исследованиям старения в XXI веке». Благодаря организаторскому потенциалу академика РАН В.Х. Хавинсона СПб ИБГ стал лидером в изучении геронтологии и гериатрии среди отечественных и европейских исследовательских центров [21, 22].

Институт был избран Международной ассоциацией геронтологии головной организацией по проведению в 2000 г. 2-го Европейского конгресса по биogerонтологии и в 2007 г. — 6-го Европейского конгресса Международной ассоциации геронтологии и гериатрии. В 2008 г. Совет Международной ассоциации геронтологии и гериатрии (МАГГ) утвердил СПб ИБГ в качестве официального сотрудничающего центра МАГГ. В этом же году В.Х. Хавинсон был избран ведущими геронтологами Европы руководителем представительства Европейского отделения МАГГ по работе с геронтологическими обществами стран СНГ.

В.Х. Хавинсон многократно возглавлял российские и международные конгрессы, конференции, симпозиумы по геронтологии. Еще одно событие заслуживает особого внимания. Это участие СПб ИБГ в проведении Петербургской встречи лауреатов Нобелевской премии «Наука и прогресс человечества», организованной по инициативе академика Ж.И. Алфёрова под эгидой Санкт-Петербургского научного центра РАН. В рамках встречи, в которой приняли участие 20 лауреатов Нобелевской премии, состоялось заседание Круглого стола «Регулирующие системы организма» при участии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН и СПб ИБГ.

В Петербургской встрече принял участие лауреат Нобелевской премии по физиологии или медицине 1974 г. профессор К. де Дюв с лекцией «Сингулярности в происхождении и эволюции жизни», на которого большое впечатление произвели научные данные, изложенные в докладе В.Х. Хавинсона «Механизмы долголетия».

Крайне важным вкладом в развитие современного экологического мышления стало участие СПб ИБГ в сотрудничестве с Институтом экспериментальной медицины и лично академиком РАН Г.А. Софроновым в проведении Международного экологического форума «Окружающая среда и здоровье человека» в Санкт-Петербурге в рамках официальной программы празднования 300-летия города. Организаторами форума были Министерство промышленности, науки и технологий Российской Федерации, Российская академия медицинских наук, Северо-Западное отделение РАМН, Российская академия наук, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации, Законодательное собрание Санкт-Петербурга и администрация Петербурга и Ленобласти. В работе форума принимали участие делегации из Австралии, Японии, Тайланда, Вьетнама, Кипра, Пакистана, Италии, Хорватии, Чехии, Польши, Норвегии, Дании, Финляндии, США, Канады, Ганы, Гвинеи, стран Балтии и ближнего зарубежья — всего более 300 человек. В их числе — ученые мировой величины, видные общественные деятели, члены правительств некоторых зарубежных государств. По приглашению В.Х. Хавинсона в работе экологического форума приняли участие: президент международной ассоциации геронтологии профессор Глория Гатман; экс-президент Международной ассоциации геронтологии, советник ООН по вопросам старения, руководитель центра изучения проблем старения университета Флиндерс профессор Гарри Эндрюс (Австралия); президент Международного совета общества социальной помощи профессор Диана Дэвис (США).

В 2010 г. СПб ИБГ был присвоен Специальный консультативный статус при Экономическом и Социальном Совете ООН. В 2011 г. решением Всемирного Совета МАГГ СПб ИБГ включен в Глобальную сеть исследований МАГГ в области старения (Global Ageing Research Network, GARN, идентификационный номер 2011-190).

В 2011 г. на VII Европейском конгрессе МАГГ за выдающиеся работы в области физиологии старения и создание биологически активных пептидных геропротекторов и учитывая его выдающийся организаторский талант, В.Х. Хавинсон впервые в истории страны был избран Президентом Европейской ассоциации

геронтологии и гериатрии, в которую входят геронтологические общества 38 стран Европы. Этот факт значительно повысил авторитет российской науки в области мировой геронтологии. На посту Президента Европейского отделения МАГГ В.Х. Хавинсон инициировал создание энциклопедии «Геронтология в Европе», которая опубликована в журнале «Успехи геронтологии» в 2015 г.

Немаловажное значение В.Х. Хавинсон придавал образованию и повышению квалификации в области геронтологии, изучению новых тенденций и современных концепций и стратегий в области старения. С целью развития этого направления в Санкт-Петербурге был создан Сателлитный центр Международного института старения, ООН — Мальта (INIA), в который вошли СПб ИБГ, Геронтологическое общество РАН, Медико-социальный гериатрический центр.

Многочисленные исследования, проведенные под руководством академика В.Х. Хавинсона, получили широкое признание в нашей стране и за рубежом, им опубликовано свыше 1150 научных статей в высокорейтинговых отечественных и зарубежных журналах, более 30 монографий и получено 205 патентов в области геронтологии, биотехнологии, иммунологии (в том числе 90 международных патентов в США, Канаде, Австралии, Японии и европейских странах).

Заключение

Подводя итоги многогранной деятельности Владимира Хацкелевича Хавинсона, можно заключить, что он прожил яркую жизнь, которую посвятил служению науке, занимаясь одной из самых животрепещущих проблем современного общества, связанной с долголетием и повышением качества жизни пожилого человека. Его заслуги были высоко оценены государством. Он был действительным членом РАН, ему были присвоены почетные звания Заслуженного деятеля науки и Заслуженного изобретателя Российской Федерации, награжден орденами Дружбы и Почета, 10 медалями и 4 почетными знаками СССР и Российской Федерации.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение

исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

В равных долях проведены сбор и анализ литературных источников. Оформление статьи в соответствии с правилами журнала выполнено *И.Г. Попович*.

Additional information

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare no competing of interest.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

All authors contributed equally into collection and analysis of literature data. The paper design has been made in accordance with the Journal's rules by *I.G. Popovich*.

Список литературы

1. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины // Успехи современной биологии. 1983. Т. 96, № 3–6. С. 339–352. EDN: ZEGSVP
2. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее // Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 3. С. 165–177. EDN: NZRQRF doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177
3. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Carcinogenesis and aging. IV. Effect of low-molecular weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice // Mech Aging Dev. 1982. Vol. 19, N 3. P. 245–258. doi: 10.1016/0047-6374(82)90057-4
4. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11, N 2. P. 139–149. EDN: MXKANH doi: 10.1007/s10522-009-9249-8
5. Тутельян В.А., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Физиологическая роль коротких пептидов в питании // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. Т. 135, № 1. С. 1–5. EDN: YZCZLH doi: 10.1023/a:1023467622252
6. Khavinson V.Kh. Peptides and ageing // Neuro Endocrinol Lett. 2002. Vol. 23 Suppl 3. P. 11–144.
7. Anisimov S.V., Bokheler K.R., Khavinson V.Kh., Anisimov V.N. Studies of the effects of vilon and epithalon on gene expression in mouse heart using DNA-microarray technology // Bull Exp Biol Med. 2002. Vol. 133, N 3. P. 293–299. EDN: LHIDMD doi: 10.1023/A:1015859322630
8. Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К. Модель комплементарного взаимодействия коротких пептидов с двойной спиралью ДНК // Медицинский академический журнал. 2005. Т. 5, № 1. С. 15–23.
9. Khavinson V., Shataeva L., Chernova A. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors // Neuro Endocrinol Lett. 2005. Vol. 26, N 3. P. 237–241.

10. Khavinson V.Kh., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S., et al. Short cell-penetrating peptides: a model of interactions with gene promoter sites // *Bull Exp Biol Med*. 2013. Vol. 154, N 3. P. 403–410. doi: 10.1007/s10517-013-1961-3
11. Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Linkova N.S., et al. Peptide regulation of gene expression: a systematic review // *Molecules*. 2021. Vol. 26. P. 7053. doi: 10.3390/molecules26227053
12. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N., et al. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA // *Nucleic Acids Res*. 2019. Vol. 47, N 20. P. 10553–10563. doi: 10.1093/nar/gkz850
13. Федореева Л.И., Диловарова Т.А., Ашапкин В.В. и др. Короткие экзогенные пептиды регулируют экспрессию генов семейств CLE, KNOX1 и GRF у *Nicotiana tabacum* // *Биохимия*. 2017. Т. 82, № 4. С. 700–709. EDN: YREFSL doi: 10.1134/S0006297917040149
14. Хавинсон В.Х. Пептиды, геном, старение. Москва: РАН, 2020. 58 с. EDN: UCSFZP
15. Пептиды и геном: молекулярные механизмы нейропротекции / под ред. В.Х. Хавинсона, А.И. Рудского. Санкт-Петербург: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС, 2022. 97 с.
16. Anisimov V.N., Arutjunyan A.V., Khavinson V.Kh. Effects of pineal peptide preparation Epithalamin on free-radical processes in humans and animals // *Neuro Endocrinol Lett*. 2001. Vol. 22, N 1. P. 9–18.
17. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова И.А. Пептидный геропротектор из эпифиза замедляет ускоренное старение пожилых людей: результаты 15-летнего наблюдения // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011. Т. 151, № 3. С. 343–347. EDN: OHTSQF doi: 10.1007/s10517-011-1332-x
18. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. Санкт-Петербург: РГПУ им. А.И. Герцена, 2014. 271 с. EDN: YSSNLD
19. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М., Шатило В.Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. Санкт-Петербург: Наука, 2002. 202 с.
20. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Волчков И.А. и др. Влияние тималина на адаптивный иммунитет в комплексной терапии больных COVID-19 // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 8. С. 593–599. EDN: EQFRWJ doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-8-593-599
21. Khavinson Kh., Mikhailova O.N. Health and aging in Russia. In: *Global Health and Global Aging*. M. Robinson, W. Novelli, C. Pearson, L. Norris., editors. AARP Foundation, Jossey-Bass, USA, 2007. P. 226–237.
22. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Mikhailova O.N. Biogerontology in Russia: from past to future // *Biogerontology*. 2011. Vol. 12, N 1. P. 47–60. EDN: OIBALZ doi: 10.1007/s10522-010-9307-2
3. Anisimov VN, Khavinson VKh, Morozov VG. Carcinogenesis and aging. IV. Effect of low-molecular weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice. *Mech Aging Dev*. 1982;19(3):245–258. doi: 10.1016/0047-6374(82)90057-4
4. Anisimov VN, Khavinson VKh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology*. 2010;11(2):139–149. EDN: MXKAHH doi: 10.1007/s10522-009-9249-8
5. Tutelian VA, Khavinson VKh, Malinin VV. Physiological role of short peptides in nutrition. *Bull Exp Biol Med*. 2003;135(1):1–5. EDN: YZCZLH doi: 10.1023/a:1023467622252
6. Khavinson VKh. Peptides and ageing. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002;23 Suppl 3:11–144.
7. Anisimov SV, Bokheler KR, Khavinson VKh, Anisimov VN. Studies of the effects of vilon and epithalon on gene expression in mouse heart using DNA-microarray technology. *Bull Exp Biol Med*. 2002;133(3):293–299. EDN: LHIDMD doi: 10.1023/A:1015859322630
8. Khavinson V, Shataeva L. Model of complementary interaction of short peptides with the DNA double helix. *Medical Academic Journal*. 2005;5(1):15–23. (In Russ.)
9. Khavinson V, Shataeva L, Chernova A. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(3):237–241.
10. Khavinson VKh, Tarnovskaya SI, Linkova NS, et al. Short cell-penetrating peptides: a model of interactions with gene promoter sites. *Bull Exp Biol Med*. 2013;154(3):403–410. doi: 10.1007/s10517-013-1961-3
11. Khavinson VKh, Popovich IG, Linkova NS, et al. Peptide regulation of gene expression: a systematic review. *Molecules*. 2021;26:7053. doi: 10.3390/molecules26227053
12. Kolchina N, Khavinson V, Linkova N, et al. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(20):10553–10563. doi: 10.1093/nar/gkz850
13. Fedoreyeva LI, Dilovarova TA, Ashapkin VV, et al. Short exogenous peptides regulate expression of CLE, KNOX1, and GRF family genes in *Nicotiana tabacum*. *Biochemistry (Mosc)*. 2017;82(4):521–528. EDN: YREFSL doi: 10.1134/S0006297917040149
14. Khavinson VKh. *Peptides, genome, aging*. Moscow: RAN; 2020. 58 p. (In Russ.) EDN: UCSFZP
15. Khavinson VKh, Rudskoy AI, editors. *Peptides and genome: molecular mechanisms of neuroprotection*. Saint Petersburg: POLYTECH-PRESS; 2022. 97 p.
16. Anisimov VN, Arutjunyan AV, Khavinson VKh. Effects of pineal peptide preparation Epithalamin on free-radical processes in humans and animals. *Neuro Endocrinol Lett*. 2001;22(1):9–18.
17. Korkushko OV, Khavinson VKh, Shatilo VB, Antonyk-Sheglava IA. 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):366–369. EDN: OHTSQF doi: 10.1007/s10517-011-1332-x
18. Khavinson VKh, Kuznik BI, Ryzhak GA. *Peptide geroprotectors — epigenetic regulators of the physiological functions of the organism*. Saint Petersburg: Herzen University; 2014. 271 p. (In Russ.) EDN: YSSNLD
19. Korkushko OV, Khavinson VKh, Butenko GM, Shatilo VB. *Peptide preparations of the thymus and pineal gland in the prevention of accelerated aging*. Saint Petersburg: Nauka; 2002. 202 p. (In Russ.)

References

1. Morozov VG, Khavinson VG. A new class of biological regulators of multicellular systems – cytomedins. *Uspehi sovremennoy biologii*. 1983;96(3–6):339–352. (In Russ.) EDN: ZEGSVP
2. Khavinson VKh. Peptide medicines: past, present, future. *Clinical medicine (Russian journal)*. 2020;98(3):165–177. EDN: NZRQRF doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177

20. Khavinson VKh, Kuznik BI, Volchkov VA, et al. Effect of thymalin on adaptive immunity in complex therapy for patients with COVID-19. *Clinical medicine (Russian journal)*. 2020;98(8):593–599. EDN: EQFRUJ doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-8-593-599
21. Khavinson Kh, Mikhailova ON. Health and aging in Russia. In: Robinson M, Novelli W, Pearson C, Norris L, editors. *Global Health and Global Aging*. AARP Foundation, Jossey-Bass, USA; 2007. P. 226–237.
22. Anisimov VN, Khavinson VKh, Mikhailova ON. Biogerontology in Russia: from past to future. *Biogerontology*. 2011;12(1):47–60. EDN: OIBALZ doi: 10.1007/s10522-010-9307-2

Информация об авторах / Information about the authors

АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия
 Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

Галина Анатольевна Рыжак — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом клинической геронтологии и гериатрии, директор.
 ORCID: 0000-0003-2536-1438;
 eLibrary SPIN: 5543-5974;
 e-mail: galina@gerontology.ru

Galina A. Ryzhak — Honored Scientist of the Russian Federation, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Clinical Gerontology and Geriatrics, Director.
 ORCID: 0000-0003-2536-1438;
 eLibrary SPIN: 5543-5974;
 e-mail: galina@gerontology.ru

Ольга Николаевна Михайлова — канд. биол. наук, заместитель директора, начальник отдела международного научного сотрудничества, директор медицинского центра, ученый секретарь Геронтологического общества РАН.
 ORCID: 0009-0007-5136-855X;
 eLibrary SPIN: 5658-7980;
 e-mail: ibg@gerontology.ru

Olga N. Mikhailova — Cand. Sci. (Biology), Deputy Director, Head of the Department of International Scientific Cooperation, Director of the Medical Center, Academic Secretary of the Gerontological Society of the Russian Academy of Sciences.
 ORCID: 0009-0007-5136-855X;
 eLibrary SPIN: 5658-7980;
 e-mail: ibg@gerontology.ru

Людмила Семеновна Козина — д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии, ученый секретарь диссертационного совета.
 ORCID: 0000-0003-4673-7617;
 eLibrary SPIN: 6405-3245;
 e-mail: milakozina@mail.ru

Ludmila S. Kozina — Dr. Sci. (Biology), Professor, Leading Research Associate of the Laboratory of Biochemistry, Academic secretary of the dissertation council.
 ORCID: 0000-0003-4673-7617;
 eLibrary SPIN: 6405-3245;
 e-mail: milakozina@mail.ru

АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия
 Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия
 N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Ирина Григорьевна Попович — д-р биол. наук, заведующая лабораторией фармакологии пептидов; ведущий научный сотрудник.
 ORCID: 0000-0002-9937-025X;
 eLibrary SPIN: 2061-7558;
 e-mail: irina_popovich@inbox.ru

Irina G. Popovich — Dr. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Peptide Pharmacology; Leading Research Associate.
 ORCID: 0000-0002-9937-025X;
 eLibrary SPIN: 2061-7558;
 e-mail: irina_popovich@inbox.ru

АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия
 Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

Александр Вартанович Арутюнян — заведующий лабораторией биохимии; заслуженный деятель науки РФ, д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник.
 ORCID: 0000-0002-0608-9427;
 eLibrary SPIN: 9938-5277;
 e-mail: alexarutiunjan@gmail.com

Alexander V. Arutjunyan — Head of the Laboratory of Biochemistry; Honored Scientist of the Russian Federation, Dr. Sci. (Biology), Professor, Chief Research Associate.
 ORCID: 0000-0002-0608-9427;
 eLibrary SPIN: 9938-5277;
 e-mail: alexarutiunjan@gmail.com

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Ирина Григорьевна Попович / Irina G. Popovich
 Адрес: Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3
 Address: 3 Dynamo Ave., Saint Petersburg, 197110, Russia
 E-mail: irina_popovich@inbox.ru