

*А.В. Рубинский*¹, *Н.С. Линькова*^{2,3,4}, *Н.И. Чалисова*^{2,5}, *Л.А. Носкин*⁶,
*В.Н. Марченко*¹, *В.Х. Хавинсон*^{2,5}

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АДАПТОГЕНЕЗА ПРИ ПАТОЛОГИИ И СТАРЕНИИ*

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, e-mail: rubinskiyav@1spbgmu.ru; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: ibg@gerontology.ru;

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85;

⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства, 125371, Москва, Волоколамское ш., 91; ⁵ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; ⁶ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», 188300, Ленинградская обл., Гатчина, мкр. Орлова роща, 1

В обзоре с точки зрения эпигенетики рассмотрены адаптационные возможности организма при патологии и старении. Адаптация организма к внутренним и внешним факторам осуществляется единой гуморальной защитной системой организма, включающей гипоталамо-гипофизарно-эпифизарную и гипоталамо-гипофизарно-тимусную оси. Короткие пептиды *AEDG*, *AEDP*, *EDR*, *KED*, *EW*, *KE* являются эпигенетическими регуляторами экспрессии генов и синтеза белков, которые могут быть вовлечены в адаптацию при стрессе и активацию гипоталамо-гипофизарно-эпифизарной и гипоталамо-гипофизарно-тимусной осей. Указанные короткие пептиды регулируют синтез белков теплового шока, стресс-протекторных белков, цитокинов, факторов фибринолиза и гемостаза. Эти пептиды могут участвовать в первичной и отсроченной эпигенетической регуляции адаптивного ответа при стрессе, патологии и старении. Ранняя функциональная диагностика нарушения сопряжения звеньев единой гуморальной защитной системы организма при возраст-ассоциированных заболеваниях позволит выявить недостаточную синхронность эпигенетических механизмов, при которой наступает истощение и снижение резервных возможностей организма. Применение пептидов может нивелировать проявления адаптационного синдрома при стрессе и возрастной патологии.

Ключевые слова: адаптация, эпигенетика, короткие пептиды, старение

Адаптогенез обеспечивает приспособление организмов к меняющимся условиям внутренней и внешней среды на всех уровнях их организации. Существует две концепции адаптогенеза: первая рассматривает адаптацию как способ эволюции ор-

ганизма и приобретение им новых свойств; вторая гипотеза предполагает, что адаптогенез является частью приспособительной реакции организма для поддержания его жизнеспособности [6]. Развитие генетики в XX в. привело к возникновению концепции о том, что в структуре ДНК находится информация, определяющая адаптационные реакции. Появление новых адаптивных реакций объясняется мутациями генома, которые носят случайный характер и закрепляются в генотипе вследствие естественного отбора. В 1942 г. С. Н. Waddington вводит термин «эпигенетический» для объяснения взаимодействий между факторами внешней среды и геномом, приводящих к образованию нового фенотипа [79]. Эпигенетика изучает закономерности изменения экспрессии генов и фенотипа клеток, не затрагивающие структуру азотистых оснований ДНК [44].

Основными эпигенетическими модификациями генома являются метилирование ДНК и деацетилирование гистоновых белков. На указанные факторы могут влиять свободные радикалы, образующиеся в клетке при стрессорном воздействии, вызванном влияниями внешней или внутренней среды. Теория общего адаптационного синдрома Г. Селье описывает основные генетически запрограммированные реакции на стрессорные стимулы. Стресс сопровождается гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-симпато-адреналовой оси, миндалин головного мозга и гипоталамуса, секретирующего рилизинг-факторы, которые регу-

* Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проекта № 19-29-14104 мк «Инструментальная оценка влияния цифровизации образования на физиологический баланс организма».

лируют функции передней доли гипофиза. Гипофиз секретует АКТГ, стимулирующий секрецию гормонов стресса и глюкокортикоидов в коре надпочечников [43]. Одновременно в мозговом слое надпочечников АКТГ повышает синтез адреналина и норадреналина, поступающих в кровоток. Это сопровождается усилением активности префронтальной коры и гиппокампа, ответственных за стрессовую реакцию [65]. Выброс в кровь адреналина и норадреналина приводит к учащению сердечного ритма и повышению кровяного давления. Норадреналин, связываясь с рецепторами иммунных клеток, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов [8]. В свою очередь, воспаление связано с возрастзависимыми патологиями: атеросклерозом, сахарным диабетом, нейродегенеративными, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями [53, 56].

В ряде работ по адаптационному синдрому авторы указывают на однонаправленность адаптации, зависимой от универсальной неспецифической реакции и вызывающей образование функциональных систем, которые повышают функциональные возможности организма [5]. Другие исследователи полагают, что направленность адаптации определяют индивидуальные модуляторные системы, предупреждающие стрессорные повреждения и неинфекционные заболевания, в патогенезе которых стресс играет определяющую роль [3, 15]. В этом случае достигается высокая эффективность стресс-лимитирующих систем и поведенческих реакций. Например, индуцированная стрессом активация симпатико-адреналовой медуллярной системы стимулирует коагуляцию или фибринолиз. Острый психический стресс, негативные эмоции и психическая травма также являются пусковыми факторами атеротромботических явлений и, возможно, венозной тромбоэмболии [59].

Теория нейровегетативной регуляции показывает, что результатом адаптации не обязательно является повышение функции. Это зависит от условий формирования функциональной системы с запрограммированными взаимодействующими компонентами [26, 51]. Таким образом, в основе современного подхода к исследованию адаптации лежит изучение организма во всех проявлениях его жизнедеятельности.

В связи с этим предложено понятие индивидуальной стратегии адаптивного поведения. Организм вступает во взаимодействие с окружающей средой, используя генетически закрепленные и приобретенные механизмы адаптивного поведе-

ния, определяющие физиологические и патофизиологические реакции [27]. Как упоминалось выше, в ответ на стрессорные внешние стимулы «генетически закреплена» гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой осей.

Цель обзора — анализ адаптационных механизмов на молекулярно-генетическом, клеточном и тканевом уровнях при ассоциированной с возрастом патологии и старении организма.

Эпигенетический статус организма в норме, при патологии и старении. Возможные пути регуляции

Экспрессия генов изменяется в зависимости от стимулов из внешней среды и реализует адаптивные изменения (морфологические, функциональные, поведенческие). Изменение активности генов может быть долговременным или кратковременным. Способность к изменению экспрессии генов, сформировавшаяся в онтогенезе как адаптивное свойство, может наследоваться в двух—трех поколениях [66]. Таким образом, вопрос эпигенетической регуляции адаптации в норме, при патологии и старении, включающий эпигенетические механизмы, остается недостаточно изученным при оценке процесса адаптации. Хронический стресс может изменять физиологическую перекрестную связь между головным мозгом, эндокринной и иммунной системами, что приводит к длительным дезадаптивным эффектам (аллостатическая перегрузка). Это часто является причиной возникновения патологических состояний [47]. Описаны многочисленные данные о роли эпигенетических процессов в реализации и нарушении функций организма: развития, старения, метаболизма, соматической патологии (ожирение, сахарный диабет, нейродегенеративные, онкологические заболевания и другие), эффектов от экологических загрязнителей и малых доз радиации, психических и поведенческих расстройств [4, 78].

В конце XX в. установлено, что способность генетического анализа предсказывать многофакторные (полигенные) заболевания и другие сложные фенотипы ограничена. В связи с этим для исследования влияния окружающей среды на адаптивные изменения мозга и поведения принята эпигенетическая концепция С. Н. Waddington [14, 21, 23]. В противоположность нейровегетативным механизмам, где имеет место иерархическая упорядоченность регуляторных цепей, эпигенетические сети базируются на нелинейных

представлениях о функционировании на клеточном и тканевом уровнях организации живой материи. Это определяет применение теории динамических систем к разнонаправленному обмену информацией между организмом и геномом для достижения оптимального приспособительного фенотипа [75]. Эпигенетическая регуляция определяет адаптивные изменения в головном мозге при длительном воздействии стресса, что выражается в изменении реактивности и пластичности на всех этапах жизни с последующей передачей их потомству [57].

Взаимодействие внешних факторов и воспитания (загрязнение окружающей среды, питание, стресс, циркадный ритм, вредные привычки) отображается в виде эпигенетических модификаций, определяющих развитие патологических процессов и ускоренного старения организма [68]. Выявлены эпигенетические изменения при нарушении циркадных ритмов, лежащие в основе появления тревожных состояний [48]. Это проявляется в устойчивости к повседневным стрессам, приобретаемой в онтогенезе [52]. Эпигенетические изменения, приобретенные в течение жизни, могут изменяться при развитии патологии и старении организма. Эпигенетические аспекты возраст-ассоциированных заболеваний выражаются в нарушении фенотипической пластичности, то есть способности клеток изменять функции в ответ на сигналы внутренней или внешней среды [54]. Более глубокое понимание влияния заболеваний на эпигенетические механизмы регуляции гомеостаза может привести к стратификации риска патологии для целенаправленного коррекционно-реабилитационного вмешательства [11–13, 37]. В связи с этим еще одной важной областью исследований является более глубокое изучение того, как происходит острое или хроническое воздействие окружающей среды (психический стресс, вредные привычки, токсины, питание и другое) на эпигеном мозга у индивидуума и в последующих поколениях [72].

Стрессовые состояния, которые являются предикторами многих психических заболеваний (депрессивных, посттравматических, стрессовых, панических расстройств, хронической тревоги), могут оказывать влияние на здоровье вследствие эпигенетических изменений в организме [41, 46, 74, 76]. Эпигенетическая пластичность может регулировать функционирование физиологических и поведенческих механизмов адаптации [77]. Эпигенетические модификации генома при адаптации к изменениям внутренней или внешней среды коррелируют с фенотипом старения или разви-

тия ассоциированного с возрастом заболевания. Изменения транскрипционного и трансляционного потенциала генов, участвующих в адаптации, следует учитывать в коррекционно-реабилитационных мероприятиях [67]. Например, при многих ассоциированных с возрастом заболеваниях изменяется экспрессия генов белков теплового шока, некоторых геронтогенов. Исследование экспрессии этих генов до и после терапии позволит оценить ее эффективность. Эпигенетическая регуляция на уровне медиаторов адаптивной реакции формирует связь между воздействием стрессогенов и возникающими в результате этого длительными изменениями в экспрессии генов и поведении.

Исследования, направленные на изучение эпигенетических меток краткосрочной эпигенетической реакции (1–28 дней) [40] и долговременных поведенческих эффектов от стрессорного воздействия, определяют период времени специфического стресс-индуцированного эпигенетического программирования. Для этого проводят лонгитудинальные исследования эпигенетических последствий от стресса в молодом и зрелом возрасте у животных [32, 45, 69, 70, 71]. В ряде работ обосновывают связь между выявленными в анализах крови или слюны маркерами и эпигенетическими модификациями в гиппокампе и коре головного мозга крыс [39, 50]. Появление публикаций о роли эпигенетических модификаций при патологиях, связанных с нарушением стресс-индуцирующих механизмов, дает основание для применения индивидуального эпигенетического картирования в диагностике, профилактике, лечении и реабилитации посредством изменения чувствительности к стрессу.

Наиболее чувствительной и подходящей для индивидуализации адаптогенеза является нейро-вегетативная регуляторная система [55, 58]. Состояние этой системы оценивают по показателям сердечного ритма [2]. Однако в настоящее время в большинстве исследований для определения уровня адаптивности используют комплексы показателей с учетом физического статуса, гормональных реакций, внешнего дыхания [18], характеризующих деятельность различных систем организма. При этом сердечный ритм является хотя и важным, но не единственным показателем, по которому оценивают адаптационный статус. Согласно данному подходу, «... не может быть какой-либо одной константы, отражающей адаптивные изменения в организме» [25]. Описаны возможности определения адаптационного статуса

по комплексным показателям, например, с использованием функциональных проб по регуляторно-адаптационному статусу [20] или пороговому меж-импульсному интервалу [19].

Таким образом, традиционный подход оправдывает себя для одномоментного определения адаптированности организма, однако не объясняет вариабельность при мониторинговых наблюдениях. С позиции описанных выше эпигенетических закономерностей, проявление адаптогенеза на уровне целого организма становится принципиально новым. Поэтому на первое место выходит наблюдение и определение показателей вариабельности для различных временных периодов (ультракоротких, коротких, средних, длинных). На современном этапе использование мониторинговых систем, позволяющих одновременно регистрировать показатели основных адаптивных систем организма (кровообращение, вентиляция, оксигенация и другие), позволит получить данные о вариабельности индивидуальных регуляторных механизмов и их связи с течением патологии или старением организма [9, 16, 17, 22].

В раннем периоде развития организма пластичность для эпигенетического программирования выше, хотя механизмы, вероятно, схожи с такими в пожилом возрасте. Физическая нагрузка может быть эффективной для перепрограммирования эпигенетического статуса организма [49]. Метаболические изменения при дозированной физической нагрузке противостоят стрессу, так как они предсказуемы и произвольны, в отличие от психического и физиологического стресса, которые вызывают значительные изменения в поведении и синаптической пластичности. В литературе описаны сходные эпигенетические механизмы после воздействия стрессорных факторов и дозированной физической нагрузки, причем нейропротекция может быть индивидуальной или наследуемой [80]. В обоих случаях наблюдается повышение активности ферментов антиоксидантной системы и синтеза белков теплового шока. При этом дозированная физическая нагрузка приводит к умеренному увеличению указанных величин, позволяющих активировать метаболизм. В случае воздействия стресса возможна гиперактивация и последующее истощение антиоксидантной системы, что может привести к повреждению клеток (в особенности нейронов) свободными радикалами и развитию патологии.

Эпигенетические механизмы адаптации и пептидная регуляция

Эпигенетические механизмы включают метилирование ДНК, модификации гистонов и сайленсинг экспрессии генов с помощью некодирующих РНК. К защитным системам организма относят белки теплового шока (heat shock proteins, *HSP*), врожденный и приобретенный (адаптивный) иммунитет, системы гемостаза и антиоксидантной защиты, белки геронтогенов. Активация этих механизмов, относящихся к единой гуморальной защитной системе организма (ЕГЗСО) при действии стрессорных факторов, опосредована цитогенами. Цитогены представляют собой короткие пептиды, эпигенетически регулирующие экспрессию генов и синтез белков при различных патологических процессах и старении [1, 42, 60, 64].

Можно предположить, что в реализации регуляторной функции гипоталамо-гипофизарно-эпифизарной оси (ГГЭО) участвуют пептиды *AEDG* (*Ala-Glu-Asp-Gly*), *AEDP* (*Ala-Glu-Asp-Pro*), *EDR* (*Glu-Asp-Arg*), *KED* (*Lys-Glu-Asp*), а функции гипоталамо-гипофизарно-тимусной оси (ГГТО) опосредованы пептидами *EW* (*Glu-Trp*), *KE* (*Lys-Glu*), *EDP* (*Glu-Asp-Pro*). Все указанные короткие пептиды обладают стресс-протекторными и антиоксидантными свойствами и могут участвовать в ответе на стресс ЕГЗС [29, 31, 33, 35, 41, 63].

Пептид *AEDG* выявлен в составе полипептидного комплекса эпифиза и обладает сходными с ним функциями: нормализует синтез эпифизарного мелатонина при старении, увеличивает продолжительность жизни, снижает риск развития новообразований, способствует преодолению лимита Хейфлика и увеличению длины теломер в фибробластах легкого и лимфоцитах крови человека. Пептиды *AEDG*, *AEDP*, *EDR*, *KED* обладают нейро- и геропротекторными свойствами — активируют нейрональную дифференцировку стволовых клеток человека, замедляют их репликативное старение, восстанавливают морфологию нейронов в моделях болезней Альцгеймера и Хантингтона *in vitro*, нормализуют память у людей старших возрастных групп [7, 10, 35, 61, 73]. Пептиды *EW* (лекарственный препарат «Тимоген»), *KE*, *EDP* идентифицированы в составе полипептидного комплекса тимуса (лекарственный препарат «Тималин») и обладают иммунопротекторными свойствами [24, 30, 34]. Пептид *KE* присутствует в составе некоторых цитокинов и пептидных гормонов, по своим функциям сходных с пептидом

KE. При анализе протеома человека установлено, что последовательность *KE* встречается преимущественно в ядерных белках. В ходе ограниченного протеолиза молекулы пептида *KE*, высвобождаемые из ядерных белков [28], могут связываться с ДНК и эпигенетически регулировать экспрессию генов [62]. Тималин и Тимоген эффективно применяют при вирусных, бактериальных инфекциях различного генеза, в комплексной терапии онкологических заболеваний для восстановления иммунитета, при других дисфункциях иммунной системы [24, 31]. Полипептидные комплексы эпифиза и тимуса представляют собой экстракты из этих органов, то есть содержат большое количество пептидов и других биологически активных веществ, вовлеченных в реализацию функций ГГЭО и ГГТО. Так как перечисленные выше короткие пептиды обладают широким спектром биологической активности, сходной с полипептидными комплексами, можно предположить, что именно эти ди-, три- и тетрапептиды являются ключевыми сигнальными молекулами, реализующими стресс-протекторное действие ЕГЭС.

Короткие пептиды являются генными регуляторами ЕГЭС, обеспечивающими эпигенетическую вариабельность генома. Это связано с тем, что короткие пептиды могут взаимодействовать с определенными последовательностями нуклеотидов в ДНК, модулировать действие эукариотических эндонуклеаз и статус метилирования ДНК [1]. Альтернативным механизмом пептидной регуляции экспрессии генов являются гистон-пептидные взаимодействия. Короткие пептиды связываются с FITC-мечеными гистонами пшеницы *H1*, *H2в*, *H3* и *H4*. В случае гистонов *H1* это происходит за счет взаимодействия пептидов с *N*-концевыми областями гистонов, которые содержат гомологичные пептид-связывающие мотивы. Связывание пептидов с гистонами и комплексами гистон-дезоксирiboолигонуклеотид зависит от природы гистона, первичной структуры пептида и олигонуклеотида, то есть существует сайт-специфическое взаимодействие коротких пептидов с гистонами и комплексами гистон-олигонуклеотид. Предполагается, что сайт-специфичные взаимодействия коротких биологически активных пептидов с гистонами в хроматине могут служить контрольным эпигенетическим механизмом регуляции активности генов [36].

Короткие пептиды регулируют пролиферацию, апоптоз и дифференцировку клеток при их репликативном и стационарном старении [42], что спо-

собствует сохранению популяций специализированных клеток. Эти эпигенетические регуляторы способны одновременно вовлекать в ответную реакцию большое число генов, в том числе те, от которых зависят гуморальные защитные системы организма [62].

Изучено влияние физиологически активных коротких пептидов на уровень экспрессии генов, влияющих на продолжительность жизни, вовлеченных в реакции на окислительный стресс и повреждения генома. Пептид *EDR* снижал синтез АФК в нейронах и способствовал нормализации когнитивных функций у животных в модели окислительного стресса. Предполагается, что стресс-протекторный эффект пептида *EDR* связан с регуляцией функций *MAP*-киназы, временной профиль которой определяет, какие гены будут экспрессироваться — адаптации или апоптоза [41, 63]. Пептид *KE* регулирует экспрессию геронтогенов семейства *P TEN*, что свидетельствует об оптимизации функционирования клеток при их репликативном и стационарном старении [38]. Пептид *KE* регулирует экспрессию генов *EPS15*, *MCM10 homologue*, *Culline 5*, *APG5L*, *FUSED*, *ZNF01*, *FLJ12848 fis*, *ITPK1*, *SLC7A6*, *FLJ22439 fis*, *KIAA0029*, *FLJ13697 fis*, *KIAA0699*, *FLJ10914*, *Gdap1*, *MSTP028*, *MLLT3*, *PEPP2* и синтез белков цитоскелета, пролиферации и метаболизма клетки [62]. Экспериментально выявлено селективное связывание пептида *KE* с последовательностью *TCCA* ДНК, которая входит в состав этих генов [64]. Пептиды *EDP* и *EDR* регулируют экспрессию гена *HSP1A1* у людей при стрессе, вызванном повышенными физическими нагрузками [29]. Ген *HSP1A1* кодирует белок теплового шока человека *Hsp72*. Шаперон *Hsp72* участвует в репарации ДНК, регуляции пролиферации, апоптоза, поддержании гомеостаза и дифференцировки клеток. Нарушение экспрессии гена *HSP1A1* может приводить к канцерогенезу, развитию нейродегенеративных заболеваний, метаболического синдрома, ревматоидного артрита и ускоренного старения [43].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о вариабельности гуморальных адаптивных систем организма, развивающихся при действии внутренних и внешних факторов. При этом реакции в момент действия внешнего фактора (стадия тревоги) активируются очень быстро, хотя имеют индивидуальный период достижения пиковой активности. Короткие пептиды *AEDG*, *AEDP*, *EDR*, *KED*,

EW, *KE* являются эпигенетическими регуляторами экспрессии генов и синтеза белков, которые могут быть вовлечены в адаптацию и активацию гипоталамо-гипофизарно-тимусной и гипоталамо-гипофизарно-эпифизарной осей при стрессе.

Асинхронность гуморальных систем организма подтверждается тем, что *HSP* включаются после того, как активируются внутриклеточные сигнальные каскады в ответ на действие стрессорного фактора. Системы гемостаза и фибринолиза вовлекаются в защитную реакцию практически мгновенно (секунды). Механизмы врождённого иммунитета (фагоцитоз, система комплемента) активируются в зависимости от силы внешнего фактора в диапазоне от минут до часов. Короткие пептиды *AEDG*, *AEDP*, *EDR*, *KED*, *EW*, *KE* вовлечены в регуляцию синтеза белков теплового шока, стресс-протекторных белков, цитокинов, факторов фибринолиза и гемостаза. Таким образом, они могут участвовать в первичной и отсроченной эпигенетической регуляции адаптивного ответа.

При достижении стадии резистентности все компоненты единой гуморальной защитной системы организма находятся в состоянии пиковой активности. Если механизмы адаптации приводят организм к состоянию оптимального функционирования, то наступает стадия восстановления. Скорость этих реакций определяется не только силой и продолжительностью действия стрессорного агента, но и индивидуальной вариабельностью единой гуморальной защитной системы организма. Вариативность и скорость достижения оптимального состояния при дозированном воздействии внешних стрессорных факторов можно устанавливать по показателям, для которых разработаны мониторинговые системы — одномоментная регистрация показателей кровообращения, вентиляции, оксигенации и др.

Ранняя функциональная диагностика нарушения сопряжения всех звеньев единой гуморальной защитной системы организма при возраст-ассоциированных заболеваниях позволит выявить недостаточную синхронность эпигенетических механизмов, при которой наступает снижение резервных возможностей организма и стадия истощения. Реабилитационно-коррекционные меры с учетом представлений о пептидной регуляции экспрессии генов адаптации могут предотвратить неблагоприятные проявления общего адаптационного синдрома при возрастном снижении функций организма.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Ашапки В.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Эпигенетические механизмы пептидергической регуляции экспрессии генов при старении клеток человека // Биохимия. 2015. Т. 80. Вып. 3. С. 374–388.
2. Баевский Р.М., Черникова А.Г. Оценка адаптационного риска в системе индивидуального донозологического контроля // Рос. физиол. журн. 2014. Т. 100. № 10. С. 1180–1194.
3. Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В., Глушкова Е.П. Системная организация неспецифических механизмов адаптации в восстановительной медицине. Воронеж, 2017.
4. Вайсерман А.М., Войтенко В.П., Мехова Л.В. Эпигенетическая эпидемиология возраст-зависимых заболеваний // Онтогенез. 2011. Т. 42. № 1. С. 1–21.
5. Ванюшин Ю.С., Хайруллин Р.Р. Кардиореспираторная система в онтогенезе при адаптации к функциональным нагрузкам. Казань, 2016.
6. Запорожан В.Н., Носкин В.И., Кресюн Л.А. Факторы и механизмы саногенеза. Одесса: ОНМедУ, 2014.
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Кортексин и кортаген как корректоры функционально-метаболических нарушений головного мозга при хронической ишемии // Экспер. и клин. фармакол. 2011. Т. 74. № 2. С. 8–15.
8. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Феникс, 2008.
9. Чочетков А.И., Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Пиксина Г.Ф. Механизмы формирования вариабельности артериального давления и возможности антигипертензивных препаратов в ее коррекции // Кардиология. 2019. Т. 59. № 11. С. 56–65.
10. Красковская Н.А., Куканова Е.О., Линькова Н.С. и др. Трипептиды восстанавливают количеств шипиков нейронов в модели болезни Альцгеймера *in vitro* // Клеточные технол. в биол. и мед. 2017. № 2. С. 101–104.
11. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
12. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Тарновская С.И. и др. Эпигенетические механизмы действия пептидов Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly на систему гемостаза, цитокиновый профиль и продолжительность жизни // Пробл. клин. мед. 2014. № 1–2. С. 29–42.
13. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. и др. Факторы роста фибробластов FGF19, FGF21, FGF23 как эндокринные регуляторы физиологических функций и геропротекторы. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи соврем. биол. 2017. Т. 137. № 1. С. 84–99.
14. Мелони М., Теста Дж. Эпигенетическая революция в пристальном рассмотрении // Политическая концептол. 2016. № 1. С. 220–248.
15. Новиков В.С., Сороко С.И. Физиологические основы жизнедеятельности человека в экстремальных условиях. СПб., 2017.
16. Носкин Л.А., Рубинский А.В., Марченко В.Н. и др. Полисистемная дифференциальная диагностика сопряжения внешнего дыхания и сердечно-сосудистого синхронизма у больных с различным профилем заболеваний // Патогенез. 2019. Т. 17. № 3. С. 65–73.
17. Погодина С.В., Алексанянц Г.Д. Особенности физиологической реактивности дыхательной системы у высококвалифицированных спортсменов мужского пола в возрастном диапазоне 17–46 лет // Кубанский науч. мед. вестн. 2015. Т. 6. № 155. С. 101–107.
18. Погодина С.В., Алексанянц Г.Д. Адаптация и функциональное состояние высококвалифицированных спортсменов в возрастном и половом аспектах // Теория и практика физ. культуры. 2017. № 10. С. 72–74.
19. Полевщиков М.М., Роженцов В.В. Методика оценки времени вратывания // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 11. С. 431–434.

20. Покровский В.М., Кашина Ю.В., Абушкевич В.Г., Таценко Е.Г. Дополнительный показатель для оценки уровня адаптации // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 1–1. С. 57–60.
21. Розанов В.А. Стресс-индуцированные эпигенетические феномены — ещё один вероятный биологический фактор суицида // Суицидология. 2015. Т. 6. № 3. С. 3–19.
22. Рубинский А.В., Носкин Л.А., Шандыбина Н.Д. и др. Оценка влияния статических деформаций позвоночника и постурального баланса на сердечно-сосудистый и дыхательный синхронизм // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2019. Т. 26. № 1. С. 47–53.
23. Сидоров П.И. Нейроэпигенетика в методологии и технологической платформе ментальной медицины // Экология человека. 2018. № 5. С. 39–46.
24. Смирнов В.С., Петленко С.В., Ельцин С.С. Применение тимогена для предоперационной подготовки больных пожилого возраста с опухолевыми процессами в брюшной полости // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 2. С. 278–284.
25. Солодков А.С. История и современное состояние проблемы адаптации в спорте // Учен. записки ун-та им. П.Ф. Лесгафта. 2013. Т. 6. № 100. С. 123–130.
26. Сороко С.И., Трубочев В.В. Нейрофизиологические и психофизиологические основы адаптивного биоуправления. СПб., 2010.
27. Сороко С.И., Алдашева А.А. Индивидуальные стратегии адаптации человека в экстремальных условиях // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 6. С. 78–86.
28. Терехов А.Ю., Кормилец Д.Ю., Линькова Н.С. и др. Пептид КЕ в протеоме человека // Бюл. exper. биол. и мед. 2019. Т. 168. № 11. С. 569–572.
29. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В., Трофимов А.В. и др. Методика повышения резервных возможностей организма спортсменов высокой квалификации с помощью пептидных биорегуляторов: Метод. рекомендации. СПб., 2012.
30. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, обладающий иммуногеропротекторным действием, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения: Патент РФ 2301074. 20.06.2007.
31. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные регуляторы — новый класс геропротекторов. Результаты клинических исследований // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 20–37.
32. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Геропротекторные свойства белка GDF11 // Успехи соврем. биол. 2015. Т. 135. № 4. С. 170–179.
33. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. и др. Иридин, бетатрофин, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи физиол. наук. 2018. Т. 49. № 1. С. 72–86.
34. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Пендина А.А. и др. Изучение влияния пептида КЕ на длину теломер хромосом ФГА-стимулированных лимфоцитов человека // Мед. акад. журн. 2019 (спец. выпуск). С. 166–168.
35. Хавинсон В.Х., Умнов Р.С., Линькова Н.С., Арутюнян А.В. Молекулярно-клеточные механизмы пептидергической регуляции функций мозга. М.: Наука, 2018.
36. Федореева Л.И., Смирнова Т.А., Коломийцева Г.Я. и др. Взаимодействие коротких пептидов с FITC-мечеными гистонами пшеницы и их комплексами с дезоксирибоолигонуклеотидами // Биохимия. 2013. Т. 78. Вып. 2. С. 230–242.
37. Шендеров Б.А. Роль митохондрий в профилактической, восстановительной и спортивной медицине // Вест. восстанов. мед. 2018. № 1. С. 21–31.
38. Шиловский Г.А., Ашапкин В.В., Линькова Н.С. и др. Экспрессия генов KLF, PTEN, SUMO1, APOE, SOD2 и SHC1 в покоящихся клетках разного «возраста»: модель тестирования некоторых геропротекторов // Клин. геронтол. 2018. Т. 24. № 9–10. С. 80–82.
39. Aberg K.A., Xie L.Y., McClay J.L. et al. Testing two models describing how methylome-wide studies in blood are informative for psychiatric conditions // Epigenomics. 2013. № 4. P. 367–377.
40. Alexander N., Wankerl M., Hennig J. et al. DNA methylation profiles within the serotonin transporter gene moderate the association of 5-HTTLPR and cortisol stress reactivity // Transl. Psychiat. 2014. Vol. 4. № 9. P. 443–447.
41. Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S. et al. Pinealonn protects the rat offspring from prenatal hyperhomocysteinemia // Int. J. clin. exp. Med. 2012. Vol. 5. № 2. P. 179–185.
42. Ashapkin V., Khavinson V., Shilovsky G. et al. Gene expression in human mesenchymal stem cell aging cultures: modulation by short peptides // Molec. Biol. Rep. 2020. Vol. 47. P. 4323–4329. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05506-3>
43. Asea A. Mechanisms of HSP72 release // J. Biosci. 2007. Vol. 32. № 3. P. 579–584.
44. Bartlett A.A., Singh R., Hunter R.G. Anxiety and Epigenetics // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. Vol. 978. P. 145–166.
45. Bockmühl Y., Patchev A.V., Madejska A. et al. Methylation at the CpG island shore region upregulates Nr3c1 promoter activity after early-life stress // Epigenetics. 2015. Vol. 10. № 3. P. 247–257.
46. Boku S., Nakagawa S., Toda H., Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis // Psychiat. Clin. Neurosci. 2018. Vol. 72. № 1. P. 3–12.
47. Bottaccioli A.G., Bottaccioli F., Minelli A. Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: a concise review // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2019. Vol. 1437. № 1. P. 31–42.
48. Coles M.E., Schubert J.R., Nota J.A. Sleep, circadian rhythms, and anxious traits // Curr. Psychiat. Rep. 2015. № 17. P. 73–78.
49. Collins A., Hill L.E., Chandramohan Y. et al. Exercise improves cognitive responses to psychological stress through enhancement of epigenetic mechanisms and gene expression in the dentate gyrus // PLoS One. 2009. Vol. 4. № 1. e4330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004330>
50. Davies M.N., Volta M., Pidsley R. et al. Functional annotation of the human brain methylome identifies tissue-specific epigenetic variation across brain and blood // Genome Biol. 2012. Vol. 13. № 6. R43. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-6-r43>
51. Del Sol A., Buckley N.J. Concise review: a population shift view of cellular reprogramming // Stem. Cells. 2014. Vol. 32. № 6. P. 1367–1372.
52. DiCorcia J.A., Tronick E. Quotidian resilience: exploring mechanisms that drive resilience from a perspective of everyday stress and coping // Neurosci. Biobehav. Rev. 2011. Vol. 35. P. 1593–1602.
53. Goncharova N.D. Stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: age-related features of the vasopressinergic regulation // Front. Endocr. (Lausanne). 2013. Vol. 12. № 4. P. 26. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00026>
54. Feinberg A.P. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease // Nature. 2007. Vol. 447. № 7143. P. 433–440.
55. Griffiths B.B., Hunter R.G. Neuroepigenetics of stress // Neuroscience. 2014. Vol. 5. № 275. P. 420–435.
56. Gupta D., Morley J.E. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and aging // Comp. Physiol. 2014. Vol. 4. № 4. P. 1495–1510.
57. Hunter R.G., McEwen B.S. Stress and anxiety across the lifespan: structural plasticity and epigenetic regulation // Epigenomics. 2013. № 5. P. 177–194.
58. Jakovcevski M., Akbarian S. Epigenetic mechanisms in neurological disease // Nat. Med. 2012. Vol. 18. № 8. P. 1194–1204.
59. Von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm // Thromb. Res. 2015. Vol. 135. Suppl. 1. P. 52–55.
60. Khavinson V., Diomedea F., Mironova E. et al. AEDG peptide (epitalon) stimulates gene expression and protein syn-

thesis during neurogenesis: possible epigenetic mechanism // *Molecules*. 2020. Vol. 25. № 609. P. 1–17.

61. *Khavinson V., Linkova N., Kukanova E. et al.* Neuroprotective Effect of EDR Peptide in Mouse Model of Huntington's Disease // *J. Neurol. Neurosci.* 2017. Vol. 8. № 1. P. 1–11.

62. *Khavinson V.Kh., Malinin V.V.* Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.

63. *Khavinson V., Ribakova Y., Kulebiakin K. et al.* Pineal increases Cell Viability by Suppression of Free Radical Levels and activating Proliferative Processes // *Rejuvenat. Res.* 2011. Vol. 14. № 5. P. 535–541.

64. *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. № 20. P. 10553–10563.

65. *Labad J., Soria V., Salvat-Pujol N. et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in the comorbidity between obsessive-compulsive disorder and major depression // *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Vol. 93. P. 20–28.

66. *Labonte B., Turecky G.* Epigenetics: a link between environment and genome // *Sante mentale au Quebec*. 2012. Vol. 37. № 2. P. 31–44.

67. *Li S., Papale L.A., Kintner D.B. et al.* Hippocampal increase of 5-hmC in the glucocorticoid receptor gene following acute stress // *Behav. Brain. Res.* 2015. Vol. 286. P. 236–240.

68. *Ordovas J.M., Smith C.E.* Epigenetics and cardiovascular disease // *Nat. Rev. Cardiol.* 2010. Vol. 7. № 9. P. 510–519.

69. *Portela A., Esteller M.* Epigenetic modifications and human disease // *Nat. Biotechnol.* 2010. Vol. 28. № 10. P. 1057–1068.

70. *Pusalkar M., Suri D., Kelkar A. et al.* Early stress evokes dysregulation of histone modifiers in the medial prefrontal cortex across the life span // *Developmental Psychobiol.* 2016. Vol. 58. № 2. P. 198–210.

71. *Sasaki A., de Vega W.C., McGowan P.O.* Biological embedding in mental health: an epigenomic perspective // *Biochem. Cell. Biol.* 2013. Vol. 9. № 1. P. 14–21.

72. *Satterlee J.S., Beckel-Mitchener A., Little R. et al.* Neuroepigenomics: Resources, Obstacles, and Opportunities // *Neuroepigenetics*. 2015. № 1. P. 2–13.

73. *Sinjari B., Diomedede F., Khavinson V. et al.* Short peptides protect oral stem cells from ageing // *Stem. Cell. Rev. Rep.* 2020. Vol. 16. P. 159–166.

74. *Smoller J.W.* The Genetics of Stress-Related Disorders: PTSD, Depression, and Anxiety Disorders // *Neuropsychopharmacology*. 2016. Vol. 41. № 1. P. 297–319.

75. *Strohman R.C.* Linear genetics, non-linear epigenetics: complementary approaches to understanding complex diseases // *Integr. Physiol. Behav. Sci.* 1995. Vol. 30. № 4. P. 273–282.

76. *Tronick E., Hunter R.G.* Waddington, dynamic systems, and epigenetics // *Front. Behav. Neurosci.* 2016. № 10. P. 107–112.

77. *Tsigos C., Chrousos G.P.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress // *J. Psychosom. Res.* 2002. Vol. 53. № 4. P. 865–871.

78. *Vaiserman A.* Early-Life epigenetic programming of human disease and aging / In: *Epigenetics in human disease*. Ed. T.O. Tollefsbol. Amsterdam, Boston, etc.: Elsevier, 2012.

79. *Waddington C.H.* Canalization of development and inheritance of acquired characters // *Nature*. 1942. Vol. 150. № 3811. P. 563–565.

80. *Wosiski-Kuhn M., Stranahan A.M.* Opposing effects of positive and negative stress on hippocampal plasticity over the lifespan // *Ageing Res. Rev.* 2012. № 11. P. 399–403.

Поступила в редакцию 21.06.2020

После доработки 25.07.2020

Принята к публикации 13.08.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 10–17

*A.V. Rubinskii¹, N.S. Linkova^{2,3,4}, N.I. Chalisova^{2,5}, L.A. Noskin⁶,
V.N. Marchenko¹, V.Kh. Khavinson^{2,5}*

EPIGENETIC REGULATION OF ADAPTOGENESIS BY PATHOLOGY AND AGING

¹ I. P. Pavlov First State Medical Institute, 6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg 197022, e-mail: rubinskiyav@1spbgmu.ru; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110, e-mail: ibg@gerontology.ru; ³ Belgorod National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod, Russian Federation; ⁴ Academy of Postgraduate Education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 91 Volokolamskoe shosse, Moscow 125371; ⁵ I. P. Pavlov Institute of Physiology RAS, 6 Nab. Makarova, St. Petersburg 199034; ⁶ B. P. Konstantinov Saint-Petersburg Institute of Nuclear Physics of National Center «Kurchatov Institute», 1 Orlova roshcha, Gatchina, Leningrad region 188300

The organism adaptive possibilities by pathology and aging are discussed in account of the epigenetic. The organism adaptation to inner and external factors is carried out by organism unite humoral protective system, inclusive hypothalamus-hypophysis-pineal and hypothalamus-hypophysis-thymus axes. *AEDG*, *AEDP*, *EDR*, *KED*, *EW*, *KE* short peptides are the epigenetic regulators of gene expression and protein synthesis, which can be involve to the adaptation by stress and in the activation of hypothalamus-hypophysis-pineal and hypothalamus-hypophysis-thymus axes. These short peptides regulate the synthesis of proteins of heat shock, stress-protective proteins, cytokines, fibrinolysis and hemostasis factors and can participate in primary and tardive epigenetic regulation of adaptive response by stress, pathology and aging. The early functional diagnostic of element disturbances of organism unite humoral protective system by age-associative pathology can be usefull for the detection of deficient synchronization of epigenetic mechanisms, by wich the depletion and decrease of organism reserve possibilities occurs. The use of peptide can grade the adaptive syndrome manifestation by the stress and age pathology.

Key words: adaptation, epigenetic, short peptides, aging