

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПЕПТИДЫ В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА. ПЕПТОНЫ, АМИНОКИСЛОТЫ, ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, ЛИПОПРОТЕИНЫ, ЛИПИДЫ И ДЕЙСТВИЕ НУТРИЦЕВТИКОВ

¹ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Госсанэпиднадзора РФ, 142279, г. Оболensk Московской области;

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава РФ, 121552, Москва, Россия

Согласно филогенетической теории общей патологии, формирование многоклеточных стало происходить, когда каждая из клеток (одноклеточных) достигла первого уровня относительного биологического совершенства. К этому времени, стимулы совершенствования одноклеточных были исчерпаны; формирование многоклеточных в биологии стало необходимостью. Все клетки в ассоциации начали формировать второй уровень относительного биологического совершенства при соблюдении принципа биологической преемственности. В ассоциацию вступили высоко организованные одноклеточные с присущими им аутокринными биологическими функциями и биологическими реакциями. На втором уровне относительного биологического совершенства, в паракринно регулируемых сообществах (ПС) клеток и органов все гуморальные медиаторы были, в основном, гидрофильными, короткоживущими. Они имели небольшую мол. массу; вероятно, это были биологически активные пептиды (БАП), олигопептиды. Основой функционального различия разных ПС клеток, а позже и органов, стало, мы полагаем, дифференцирование функции лизосом, синтез разных ферментов для протеолиза белков пищи. Это позволило разным ПС клеток и органам из одного белка формировать при протеолизе химически и функционально разные пулы БАП. Именно индивидуальные пулы пептидов в ПС клеток стали основой формирования морфологически и функционально разных клеток, а далее и органов. Клетка, формируя пептиды, может изменять концентрацию их, химическую природу и соотношение, изменяя селективность синтезируемых протеаз. Регуляция *in vivo* метаболизма биологически активными пептидами имеет общие начала у бактерий, растений, у высших позвоночных, включая и вид *Homo sapiens*. Третий уровень относительного биологического совершенства сформировался в организме при действии когнитивной биологической функции.

Ключевые слова: пептиды; пептоны; метаболизм; жирные кислоты; одноклеточные, многоклеточные.

Для цитирования: Ариповский А.В., Титов В.Н. Биологически активные пептиды в регуляции метаболизма. Пептоны, аминокислоты, жирные кислоты, липопротеины, липиды и действие нутрицевтиков. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64(1): 14-23 DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-14-23>

Aripovsky A.V.¹, Titov V.N.²

BIOLOGICALLY ACTIVE PEPTIDES IN METABOLISM REGULATION. PEPTONS, PEPTIDES, AMINO ACIDS, FATTY ACIDS, LIPOPROTEINS, LIPIDS, AND THE EFFECT OF NUTRICEUTICALS

¹Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, State Sanitary Inspection, Obolensk, Moscow Region, 142279;

²National Medical Research Center for Cardiology, 121552, Moscow

According to phylogenetic theory of general pathology, formation of multicellular organisms started when each cell (a unicellular organism) reached the first level of relative biological perfection. By that time the stimuli for perfection of the unicellular exhausted, and formation of the multicellular became a biological necessity. All cells, being associated, formed the second level of relative biological perfection within the principle of biological succession. The association included highly organized unicellular organisms with their specific autocrine biological functions and reactions. At the second level of relative biological perfection all humoral mediators in paracrine regulated cell communities (PC) and organs were predominantly hydrophilic and short living. They had a small molecular weight and were probably biologically active peptides (BAP). We believe that functional difference of PC and later of organs is based on differentiation of lysosomal function and production of various enzymes involved in proteolysis of dietary proteins. This allowed various PC and organs to form chemically and functionally different BAP pools from one protein upon proteolysis. Individual peptide pools in PC created the basis for morphologically and functionally different cells and organs. Cell that produces peptides can modify their concentration, chemical parameters and ratios by varying the selectivity of its proteases. *In vivo* regulation of metabolism by BAP has a common root in bacteria, plants and vertebrates, including *Homo sapiens*. The third level of relative biological perfection in the organism has formed in close association with cognitive biological function.

Key words: peptide; peptons; metabolism; fatty acids; unicellular; multicellular

For citation: Aripovsky A.V., Titov V.N. Biologically active peptides in metabolism regulation. Peptons, peptides, amino acids, fatty acids, lipoproteins, lipids, and the effect of nutraceuticals. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (1): 14-23. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-14-23>

For correspondence: Aripovsky A. V., candidate of Chemical Sciences., Leading scientific; e-mail: aripovsky@rambler.ru

Acknowledgment. This study had no sponsorship.

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

Received 14.12.2018
Accepted 25.12.2018

В настоящее время клинические биохимики и клиницисты оценивают степень поражения интимы артерий эластического (смешанного) типа при атеросклерозе и атероматозе на основании биохимических, диагностических критериев; именуя их факторами риска. Это: а) концентрация в плазме крови спирта холестерина (ХС) (ХС незатерифицированный + ХС в форме эфиров с жирными кислотами - эфиры холестерина (ЭХС) в плазме крови; б) общее содержание триглицеридов (ТГ) в составе всех липопротеинов (ЛП) плазмы крови и в) раздельно содержание ХС в липопротеинах высокой и низкой плотности (ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП). Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП переносят ко всем клеткам жирные кислоты (ЖК), высокое содержание ХС-ЛПНП указывает на нарушение поглощения их клетками со всеми переносимыми ими ЖК в форме ТГ; оно не желательно.

ЛПВП, наоборот, «собирают» в межклеточной среде остатки полярного ХС (спирта) от которого избавляются клетки, выводя его в межклеточную среду; далее ЛПВП доставляют его в печень. Гепатоциты используют ХС как субстрат для синтеза желчных кислот – активных эндогенных детергентов (эмульгаторов). Высокий уровень ХС-ЛПВП с позиций диагностики следует всячески приветствовать, если это происходит за счет это накопление эфиров ХС (этерифицированных спиртом ХС жирных кислот, ЭХС), исключая афизиологичное повышение ХС-ЛПВП за счет накопления в ЛП незатерифицированного спирта ХС [1]. А каким же образом биологически активные пептиды (БАП), пептоны и средства нутрицевтики могут быть задействованы в регуляции параметров биохимических тестов [2].

При синдроме резистентности к инсулину (синдром ИР) и ожирении четко показано позитивное действие пептонов, образованных из многих белков пищи, то способностью понизить содержание в плазме крови ХС и ТГ обладают далеко не все БАП. Выражено позитивное действие оказывают пептиды белков сои, белков риса («рисоеды») редко болеют атеросклерозом и атероматозом) и белков сыворотки молока. Казеин же молока оказывается неактивен, несмотря на то, что казеин и лактальбумин получены из одного источника, из коровьего молока. И опять-таки, белки, расщепленные до коротких пептидов, олигопептидов, действуют гораздо эффективнее исходных полипептидов, тем более протеинов [3]. Из пептонов выделено много БАП, коротких молекул (2-4 аминокислотных остатка); они прочно связывают ХС *in vitro* и одновременно снижают его уровень у животных в плазме крови при приеме с пищей. Первоначально считали, что это, как правило, выражено гидрофобные пептиды, но позже выделены и сравнительно гидрофильные БАП как *Лей-Про-Тур-Про-Лиз-Илей-Ала-Глю-Лиз*, а потом выделен и БАП - активный дипептид *Асп-Глу*; последний выражено гидрофильный [4].

Этот БАП выделен [5] из так называемого «соевого молока» - продукта ферментации кишечных лактобактерий и термофильных стрептококков на соевом белке; бактерии своими протеазами расщепляют белок тщательно до ди- и тетра пептидов. Когда крысам скармливали диету с высоким содержанием жира и ХС, животным экспериментальных групп одновременно в пищу вводили соевое молоко или индивидуальный пептид *Асп-Глу*. При этом наблюдали снижение содержания ХС, ТГ и ХС-ЛПНП при одновременном росте ХС-ЛПВП. И в составе экскрементов крыс возрастает содержание ХС.

Несмотря на столь эффективное действие, механизмы гипохолестеринемического действия пептонов и сейчас не вполне ясны. Вероятно, действие их реализовано несколькими механизмами.

Во-первых, эффективен механизм подобный действию фибратов: этот биохимический путь используют клиницисты для снижения содержания ХС и ХС-ЛПНП путем добавления в пищу лекарственных препаратов класса фибратов. Фибраты – синтетические ЖК, в цепь атомов углерода которых введены циклические шестичленные радикалы: реже это эфиры ЖК с изопропиловым спиртом (гемфиброзил). Фибраты в просвете кишечника прочно связывают желчные кислоты, инициируя удаление их с калом. Физиологичная схема выведения нормы выглядит так: а) вначале из ХС как исходного субстрата гепатоциты синтезируют желчные кислоты; б) происходит экскреция их в тонкий кишечник с целью эмульгировать экзогенные липиды пищи. После завершения функции эмульгирования, основную массу желчных кислот (до 90%) клетки толстого кишечника подвергают реабсорбции. Они возвращают их в кровоток для повторного использования: организм стероиды экономит. Это может быть определено тем, что для синтеза *in situ de novo* молекулы ХС каждая из клеток затрачивает 14 молекул АТФ.

Напомним, что действие стерола реализовано как на первом (аутокринном, клеточном) уровне относительно биологического совершенства, так и на втором уровне в ПС клеток, в органах и системе органов. Заметим, что ЛП не переносят ХС от гепатоцитов ко всем клеткам; каждая из клеток с ранних ступеней филогенеза синтезирует ХС из уксусной кислоты, точнее из ацетил-КоА в количестве *quantum sates*. В то же время, от каждой их клеток необходимо отвозить синтезированный ею ХС; эту функцию с ранних ступеней филогенеза исполняют функционально самые ранние ЛПВП. Метаболизировать ХС соматические клетки не могут. В прошедшем XX столетии за исследование ХС присуждено 14 Нобелевских премий; однако проблема этиологии и патогенеза атеросклероза и атероматоза не стала более понятной. Только в настоящее время мы приблизились к пониманию того, что атеросклероз и атероматоз это патология метаболизма жирных кислот (ЖК) и биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания).

Синтетические фибраты, гидрофобные БАП образует с желчными кислотами прочный комплекс; его не могут поглотить клетки эпителия толстого кишечника и желчные кислоты оказываются экскретированы с калом. В этих условиях гепатоциты *in vivo* синтезируют новую порцию желчных кислот; синтез желчных кислот происходит из спирта ХС, который к гепатоцитам доставляют ЛПВП. Дефицит желчи (желчных кислот) ухудшает эффективность эмульгирования и усвоения жиров. В отсутствии оптимального содержания желчных кислот в кишечнике, всасывание экзогенных липидов и ЖК будет нарушено. Желчные кислоты выражено гидрофобны; химик интуитивно ощущает, что в механизме действия подобно фибратам активными будут лишь гидрофобные пептиды. Стало быть, гидрофильные пептиды эти механизмы не реализуют [4].

Действительно, возможно еще несколько механизмов действия пептидов: короткие БАП ингибируют активность ферментов в цепочке синтеза эндогенного холестерина из глюкозы, из ацетил-КоА. ХС *in vivo*

формирует два пула: а) экзогенный ХС, который поступает с плотоядной (мясной) пищей и б) эндогенный ХС, синтезированный каждой из клеток организма из уксусной кислоты, точнее из ацетил-КоА. Возможно, короткие БАП воздействуют на активность энзимов, которые ответственны за химические превращения и удаление ХС. Не исключено, что воздействию подвержена 7- α -гидролаза в гепатоцитах; она запускает реакции для последующего превращения ХС в дезоксихолевую и холевую желчные кислоты.

Мы уже отметили, что не все белки (и производные от них пептоны) способны влиять на параметры метаболизма ЖК и липидов. Напомним, что ХС это спирт и к липидам отношения не имеет. Липидами являются, мы полагаем, ЖК и все соединения, в состав которых ЖК входят. И если ХС это спирт, то эфир ХС с олеиновой мононенасыщенной ЖК это уже липид, холестерололеат. Согласно квалификации Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) все эфиры принято называть по имени спирта, которым они этерифицированы; поэтому мы говорим – ХС и эфиры холестерина, ЭХС с жирными кислотами.

Какие же принципы положены в основу гипохолестеринемической активности коротких БАП? Экспериментаторы заявляют, что аминокислотный состав протеинов для гидролиза имеет, в данном случае, первостепенное значение [6]. При этом принципиально важными являются величины отношений лизин/аргинин и метионин/глицин (*Лиз/Арг* и *Мет/Гли*) в составе белков пищи, который подвержен ферментативному гидролизу. Чем ниже эти отношения, тем благоприятнее влияет белок - или приготовленный из него пептон на метаболизм ЖК, липидов и ЛП. Тридцатью годами ранее [7] выполнены показательные эксперименты; на диете с преобладанием казеина, которая бедна аргинином, в сравнении с соевой диетой в плазме крыс возрастает содержание ТГ и ХС. В плазме крови, в основном, увеличивается содержание хиломикронов (ХМ) и ЛПОНП; одновременно развивается синдром резистентности к инсулину, параллельно появляются проблемы с инсулином и снижается активность 7- α -гидролазы в гепатоцитах. Однако если добавить к казеину аминокислоту аргинин (*Арг*), приближая его по составу к соевому пептону, нежелательное повышение липидов и ЛП оказывается нивелированным. И наоборот, если благоприятную для крыс в плане липидов соевую диету обогатить лизином (*Лиз*), то картина начинает приближаться к наблюдаемой при казеиновой диете. И меняя отношение глицин/метионин можно наблюдать сходные изменения.

В общем, последовательность событий может быть рассмотрена так. 1. Низкое отношение *Лиз/Арг* в БАП повышает секрецию инсулина и снижает освобождение глюкогена из α -клеток островков поджелудочной железы. 2. Инсулин блокирует липолиз в инсулинзависимых подкожных адипоцитах (ИПА) и понижает в межклеточной среде содержание полярных, неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК); в кровотоке их переносит транспортный белок альбумин. 3. В отсутствии в межклеточной среде НЭЖК, все клетки при действии пептона с БАП быстро поглощают глюкозу и используют ее в синтезе ЖК. 4. Содержание субстратов в межклеточной среде восстанавливается активация биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. 5. Далее адреналин активирует липолиз в независимых от инсулина висцеральных жировых клетках (ВЖК) саль-

ника и все клетки *in vivo* удовлетворяют потребности субстрата для наработки АТФ из ЖК.

В регуляции биологической функции гомеостаза и метаболизма наблюдают следующую последовательность событий: а) физиологичное ингибирование инсулином липолиза в ИПА; б) синтез клетками ЖК *de novo* из поглощенной клетками глюкозы и в) активация адреналином липолиза в ВЖК сальника. При этом не происходит выраженных изменений в содержании ЖК, липидов и ЛП в плазме крови. Активация БАП секреции инсулина β -клетками островков всегда активирует биохимические реакции анаболизма (реакции восстановления); одновременно в плане поддержания биологической функции гомеостаза происходит активация компенсаторных, каталитических реакций окисления в митохондриях ЖК, которые освобождены адреналином (формально контринсулярным гормоном из ВЖК сальника).

Наиболее ранний способ получения энергии живыми клетками во времена Архей состоял в окислении митохондриями ЖК; глюкозы миллионами лет в мировом океане просто не было. Миллионы лет на планете Земля не было фотосинтеза; физико-химически он еще был сформирован. Много позже, после кислородной революции (поначалу-то и свободного O_2 в атмосфере не было), после судьбоносного слияния гетеротрофов, анаэробов Архей с автотрофами, аэробными бактериями, которые овладели фотосинтезом глюкозы, клетки выработала более поздний в филогенезе вариант сохранения субстрата (гликоген, крахмал в растениях) и получения энергии при окислении глюкозы. И если Архей окисляли в митохондриях ацетил-КоА, образованный при метаболизме ЖК, то бактерии автотрофы стали окислять ацетил-КоА, который синтезирован из глюкозы в реакциях пируватдегидрогеназного комплекса цитоплазмы. Но ранее в филогенезе окисление митохондриями ЖК доминирует *in vivo* и у вида *Homo sapiens* во всех соматических клетках. Соматические клетки в митохондриях начинают окислять ацетил-КоА, который образован из глюкозы, только когда для окисления ЖК клеткам не хватает кислорода, в условиях гипоксии. В то же время более поздние в филогенезе клетки нервной ткани (нейроны, астроциты) постоянно окисляют в митохондриях ацетил-КоА, образованный только из глюкозы. Поэтому в соматических клетках субстратом для окисления в митохондриях и наработки АТФ физиологично, всегда являются ЖК, при гипоксии глюкоза, а в нервной ткани во всех ситуациях - только глюкоза.

Низкое отношение в БАП *Мет/Гли* [8] действие оказывает иначе; оно уменьшает содержание ХС в ткани печени за счет ингибирования активации ключевого фермента синтеза стерола, выступая в форме ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутароил-коэнзимА редуктазы. Ферментированный пептон риса, в сравнении с нативными белками риса, гораздо активнее улучшает [9] параметры липидов плазмы крови. Пептон повышает ХС-ЛПВП, снижает ХС общий и ХС-ЛПНП, содержание спирта ткани печени и оптимизирует атерогенный индекс, на ТГ же влияния он не оказывает. Экскреция компонентов желчи с калом при этом увеличивается.

А вот пептон из рыбы, как и соевый пептон, снижает в плазме крови содержание ХС [10], но происходит это, вероятно, иными механизмами. Пептон из сои увеличивает потерю стероидов с калом, а пептон из рыбы снижает активность фермента лецитинхолестерин ацилтрансферазы АСАТ. Этот энзим превращает полярный спирт ХС в его неполярную форму холестерололеата, в

форму моно-ЭХС с целью более компактной упаковки в составе ЛПНП при переносе от всех клеток в гепатоцитам с целью использовать ХС как субстрат для синтеза желчных кислот. И в более поздних работах [11] исследователи указывают, что многие БАП способны понизить содержание ХС в плазме крови.

Пептон из рыбьей (лососиной) шкуры уже через 2 ч после приема снижает содержание ТГ в плазме крови и оно выражено коррелирует с концентрацией в пептоне свободного гидроксипролина (*ГиПро*) и *ГиПро* содержащих пептидов в плазме крови [12]. При постоянном приеме такого пептона (0,17% от веса рациона, примерно 1 г чистого пептона в сутки, 15 мг/кг) снижается содержание в плазме крови общих липидов, ТГ; масса тела и печени при этом не меняются. Глобулиновые пептоны при этом содержат БАП как *Вал-Вал-Три-Про*, *Вал-Тур-Про*, *Вал-Тре-Лей* и др. [13]. При этом авторы указывают, что действие БАП пептонов при снижении ими уровня спирта ХС и ТГ (эферы трех ЖК и трехатомного спирта глицерина) является разным.

Обобщение накопленной информации позволило выявить отличительные черты [14] БАП, которые обладают гипополипидемическим действием. В молекуле должен быть концевой гидрофильный *Про*, но должна быть в наличии и гидрофобная часть молекулы. К примеру, из соевого белка глицинина выделено (а также синтезированы *de novo* много пептидов (от тетра- до нонапептидов) как *Иле-Ала-Вал-Про*, *Лей-Про-Тур-Про*, *Лей-Про-Про-Арг*, *Сер-Про-Три-Про-Арг*. Величина их IC_{50} составляют 50-120 мкМ, механизм действия - ингибирование активности 3-гидрокси-3-метилглутароил-коэнзимА-редуктазы. Скорость синтеза эндогенного ХС в плазме крови определяется самой медленной стадией – биосинтезом мевалоновой кислоты. Эту стадию еще больше затормаживают применением ингибиторов. В Японии выпускают нутрицевтик «Холестест» на основе БАП гидролизата бобов [15]. Показано [16], что многие короткие пептиды с *Арг* на конце уменьшают стабильность спирта ХС в присутствии солей желчных кислот *in vitro* и *in vivo*. Вероятно, БАП затрудняют перенос ХС в гидрофильной межклеточной среде в форме мицелл [17]. Авторы сходятся во мнении, что желателно производить пептоны из таких белков, в которых *Гли* и *Арг* было бы больше, а *Лиз* и *Мет* меньше. Да где же набрать таких белков? Вместе с тем, эту идею действительно можно попробовать реализовать. Только, конечно, не придирчивым перебором исходных белков, а использованием реакции пластеинизации [10]. Но все не так просто!

Способность понижать уровень ХС и проявлять гипополипидемическое действие глубоко расщепленного гидролизата, вообще говоря, не определяет ни тип исходного сырья, ни состав аминокислот, ни степень расщепления. Состав БАП в пептонах в большей мере зависит от параметров селективности примененного протеолитического фермента. В то же время четыре рыбьих пептона (гидролизата), которые получены из одного сырья имеют практически одинаковые доли свободных аминокислот и коротких БАП, но получены они при действии разных протеаз. Вместе с тем [18] действие пептонов на липиды мышечной ткани, которые поедали жирную пищу, оказалось выражено разным.

При получении пептонов при действии кислотной протеазы А и иного фермента - алкалаза-2,4L мышца, поедавшие его животные набирали вес вдвое меньше контрольных животных. При этом содержание ТГ в плазме

крови мышечной ткани выражено понизилось; в ткани печени снизилась активность синтетазы жирных кислот; уровень ХС изменился мало. Пептон, полученный при гидролизе нейтральной протеазой, проявляет противоположное действие. При действии пептонов выражено меняется состав ЖК в липидах с увеличением содержания полиненасыщенных ЖК (ПНЖК). Аналогичные эксперименты с кормлением крыс рыбьим, соевым или казеиновым пептонами [15] выявили большие различия. В отличие от казеинового, рыбьего пептона, пептоны из сои снижают содержание спирта ХС и ТГ в полтора-два раза. Рыбий пептон изменяет состав ЖК в липидах печени: они увеличивают доли ω -3- и ω -6 ПНЖК в составе мембран эритроцитов. Правда, содержание липидов в плазме крови при этом не изменились.

Рыбий пептон повышает активность десатураз в печени: они начинают у животных, но не у человека, усиленно превращать ненасыщенные ЖК в ПНЖК. «Омега-3-индекс» представляет собой всего-то процентное содержание двух основных полиненасыщенных омега-3-кислот ω 3- 20:5 эйкозапентаеновой ПНЖК и ω 3- 22:6 докозагексаеновой ПНЖК в сумме всех ЖК в тканях, в эритроцитах. Омега-3 индекс - единственный в практике тест определения содержания ЖК в мембранах эритроцитов. Если омега-3-индекс физиологичен, более 7% - можно быть спокойным; от 7% - до 4 - необходимо ограничить потребление плотоядной пищи. Ну а если Омега-3 индекс ниже 4%, биологически обоснованно ожидать формирование атеросклероза, атероматоза интимы артерий эластического и смешанного типа и скорое развитие острого коронарного синдрома.

Иммуностимулирующее, противоопухолевое, антитромботическое действие, стимуляция метаболизма минералов. Анаболическое действие БАП в приготовленных пептонах мы можем объективизировать на основании: увеличения массы тела, достижений спортсменов, наращивания мышечной массы спортсменов, повышения содержания субстратов, активности ферментов при стандартном биохимическом анализе крови. Более подробно можно провести контроль состояния тестов липидологии, состав ЖК липидов в ЛП, фосфолипидов можно провести при использовании масс-спектрометрии, определяя тесты, которые именуют как липидом [19]. Проконтролировать действие инсулина *in vivo*, выраженность интолерантности к глюкозе при выяснении антидиабетического действия пептонов тоже можно. Это стандартные тесты углубленной диагностики при проведении функциональных нагрузок. Проконтролировать действие БАП пептонов на систему врожденного и приобретенного иммунитета значительно сложнее, как и оценить действие пептидов в качестве антиоксидантов, антимикробных, противоопухолевых и в отношении иных биологических параметров. А проследить столь медленный процесс кальцификации белковой матрицы костной ткани еще сложнее. Способны ли мы реально оценить подобное действие БАП пептидов? Это, безусловно, важно, но сколь успешно мы сумеем это проконтролировать [20].

Биологически активные пептиды изначально присутствуют в молекулах поедаемых белков в виде неких замаскированных фрагментов протеинов; протеолитические фрагменты лишь специфично высвобождают активные пептиды из молекул белков. С уменьшением мол. массы резистентность БАП в пептонах к расщеплению кишечными протеазами становится более выраженной. Самые

активные БАП в пептонах сосредоточены в самой легкой (короткой) молекулярно-весовой фракции - менее 1 кДа. Интактные энтероциты тонкого кишечника усваивают только ди- и трипептиды; более длинные пептиды для усвоения необходимо предварительно гидролизовать пептидазами энтероцитов тонкого кишечника. Некоторые БАП являются полифункциональными: пептиды могут проявлять активность антиоксидантов (акцепторов активных форм кислорода), противоопухолевую активность, выступать в роли гипотензивных и гиполипидемических препаратов.

Вся активность антиоксидантов в пептоне казеина сконцентрирована в наиболее короткой БАП, менее 1 кДа. И чем ниже мол. масса пептида, тем более устойчив он к протеолизу [21]. Гидролизат из плавников акулы (как и обычный пептон из рыбы), если добавлять его в пищу мышам в течение нескольких дней, повышает иммунный ответ при заражении мышам энтеротоксичной кишечной палочкой. Проследить позитивное действие пептона можно на основании: а) пролиферации энтероцитов и замещения их новыми клетками; б) синтеза и концентрации иммуноглобулинов А и G в плазме крови; в) усиления секреции клетками гуморальных медиаторов - интерлейкинов-4, -6, -10 и г) активации фагоцитоза перитонеальными макрофагами, в подавлении неконтролируемого воспаления, которое инициировано бактериальной инвазией [22, 23].

Кормление мышам рыбьим пептоном в течение 7 дней (25-50 мг/мл в питьевой воде) резко повышало сопротивляемость животных в ответ на введение больших доз индометацина. В контрольной группе происходил десквамация почти 70% эпителия тонкого кишечника и гибель клеток по типу апоптоза; в эксперименте при приеме БАП рыбьего пептона деструкции подвержены не более 40% клеток [24]. Чем в большей мере гидролизваны БАП в пептоне кокосового молока, тем выше активность пептона как активатора акцепции активных форм O_2 . Пептон, который получен при действии ферментов (протеаз) поджелудочной железы, содержит 32% свободных аминокислот (степень расщепления $\alpha = 0,50-0,65$) и он гораздо активнее того пептона, у которого свободных аминокислот всего 17% ($\alpha = 0,35-0,40$) [18].

Гидролизат (пептон) коллагена принятый *per os* статистически достоверно уменьшает интенсивность боли в суставах, помогает при патологии суставов, при остеоартрите [25]. Пептид из соевого пептона активизирует рост волос, авторы полагают выраженное влияние пептона на систему регуляции системы иммунитета [26]. Содержание глутамина (Глн) в пептоне коррелирует с величиной его иммуномодулирующего действия. Пептид Цис-Про-Про активизирует усвоение минеральных веществ, в то время, как близкие по строению пептиды Иле-Про-Про и Вал-Про-Про выражено понижают АД в позднем в филогенезе проксимальном отделе артериального русла.

В литературе изложены результаты действия многих БАП в разных пептонах; они проявляют гипотензивное, иммуномодулирующее, опиоидно-агонистическое и опиоидно-антагонистическое действие, выявляют антитромбогенные свойства, антимикробное и гиполипидемическое действие [27]. Ткани акул являются субстратом для изготовления с лечебными целями пептон при гидролизе протеинов панкреатическими протеазами - иммуномодулирующий препарат «РертиBAL™». Пептон, в дозе 300 мг в день, инициирует выраженное повы-

шение в плазме крови содержания иммуноглобулина А. БАП способствует [28] ускорению усвоения экзогенного кальция и процессу кальцификации костной ткани пептидом *Тре-Цис-Гис*; изготовлен пептон из субпродуктов мяса.

БАП с действием антиоксидантов реализуют несколько разных молекулярных механизмов действия: некоторые из них реализуют биологическую функцию эндоэкологии, активизируя все ординарные макрофаги, которые на плазматической мембране имеют «скэвенджер - рецепторы», рецепторы мусорщики. Они способны действовать и как акцепторы активных форм кислорода, и как полифенолы, обрывая цепи радикального перекисного окисления [29]. Некоторые БАП прочно связывают ионы металлов, которые катализируют реакции окисления, мешая им исполнять эти биохимические реакции. Иные БАП явно изменяют активность ферментов, которые имеют отношение к реализации окислительно-восстановительных реакций; сами же БАП никакого участия в подобных реакциях не принимают.

Из пептонов, которые приготовлены из рыбы выделены активные пептиды как *Лей-Гис-Тур* - при действии протеазы сардины, *Про-Сер-Тур-Вал* из пептона из плодов папайи, *Асп-Гис-Арг-Тур-Асп-Арг* при последовательном расщеплении протеинов трипсином и химо трипсином. Полагают, что БАП со свойствами антиоксидантов содержат много гистидина (*Гис*), пролин (*Про*), аланин (*Ала*), а также фенилаланин (*Фе*) и триптофан (*Трп*). Каковы же те химические структуры, которые модулируют столь высокую биохимическую активность, предстоит еще выяснить [12]. Большой интерес в плане использовать для целей лечения представляют БАП с активностью антикоагулянтов. Подобной активностью обладают БАП в пептонах из белков морских животных - *Лей-Цис-Арг*, *Гис-Цис-Фе*, *Цис-Лей-Арг*. Но БАП с такой активностью и в настоящее время идентифицировано мало; а те, которые известны, имеют высокую мол. массу, более 1500 кДа [30].

Не очень обоснованным представляется предложение использовать пептоны казеина сыворотки молока в качестве остеопротекторов: они якобы усиливают кальцификацию костей, повышают их прочность. Для этого выпущен и коммерческий препарат «СаРР» (аббревиатура означает «фосфопептидные комплексы кальция»). Вообще-то, кальцификация костей, которая требует усиленного усвоения кальция, вещь практически важная как у детей, так и у беременных женщин. Это можно рассмотреть на примере детей из групп риска (цыгане, алкоголики, мигранты), которые всегда потребляют мало молочных продуктов. Можно наблюдать это и у детей с непереносимостью лактозы; они генетически неспособны к поеданию молока. Кроме того, молочные продукты как табу не употребляют около 30% европейцев и до 70% среди монголоидов [31, 32].

Вот для такой группы людей и оказываются перспективными подобные препараты, как «СаРР». По какой же причине препарат «СаРР» называют фосфопептидным? Дело в том, что в казеине (основной белок сыворотки молока) некоторая часть остатков аминокислоты серина ассоциированы с фрагментами ортофосфорной кислоты; с аминокислотой *Сер* соединен сложноэфирной связью - $Ser-O-P(=O)(OH)_2$. Эти фосфорилированные остатки серина, переносят лактат кальция, не позволяют ему выпасть в осадок при действии неорганических карбонатов, фосфатов и иных ионов, которых в молоке и в

химусе кишечника более чем достаточно. Полагают, что и после ферментативного гидролиза, короткие серинсодержащие пептиды продолжают переносить фосфатные группы, которые создают условия для сольюбилизации и усвоения ионов кальция (Ca^{++}). Не просто понять, как фосфатные группы не оказываются разрушенными при гидролизе белка. В то же время, из гидролизатов рыбы, из костей макроруса выделено много пептидов с подобным же Ca -позитивным действием, но ни аминокислоты *Ser*, ни фосфатных остатков в пептоне не найдено. Одновременно, мало специалистов, которые хорошо разбираются в тонкостях молекулярных механизмов обмена ионов Ca^{++} в костной ткани, а уж о роли экзогенных БАП в остеосинтезе, мы окончательно еще не разобрались. Но пусть не применение пептонов, а поедание рыбы во всех случаях будет успешным, даже если мы не быстро поймем, что при этом происходит. Применение препаратов, может быть успешным хотя бы потому, что очень далекие предки вида *Homo sapiens* миллионами лет, проживая в водах океанов, питались плотоядной, рыбной пищей. Пептоны из рыбы [6] ощутимо облегчают реминерализацию дентина при повреждении поверхностного слоя эмали зубов.

Нутрицевтика и использование коммерчески изготовленных пептонов. Многие фирмы производят гидролизаты (пептоны) для питания спортсменов, для гипоаллергенного детского питания. В то же время, *нутрицевтиками* их, строго говоря, назвать нельзя: *нутрицевтик* – это «облегченная форма» все-таки лекарственного препарата; это не просто пищевая добавка. Большая часть коммерческих нутрицевтиков [33] обладает гипотензивным действием; в качестве действующего начала они включают простейшие *Про*-содержащие трипептиды. Такие препараты выпускают США, Япония, Финляндия и Голландия. Имеется в аптеках и коммерческий иммуностимулирующий препарат, обогащенный *Глу*-содержащими БАП (Голландия), гипохолестеринемический пептид на основе соевых протеинов (Япония), антистрессовый пептид (Франция), антитромботический, противомикробный, противоопухолевый пептид (США). В меньших количествах страны (Дания, Голландия, Япония) производят пептоны с фосфорилированными БАП для улучшения метаболизма кальция в костной ткани. Эффективность некоторых из препаратов невелика.

За последние годы ситуация не слишком изменилась [34]. При большом объеме экспериментальных работ по поиску, выделению и идентификации БАП, новых препаратов, практически не создано; несколько расширен список гипотензивных препаратов на основе молочных ферментационных пептонов. Из отечественных препаратов более обоснован «Белкозин». Это кислотный гидролизат колбасных шкурков: название свое он получил от *белкозы* – технического белкового препарата, который используют при формировании оболочки колбасы и сосисок. Каковы же биологические основы воздействия БАП на процессы метаболизма у животных и человека? Раньше было проще [35]; гидролизаты рассматривали прежде всего как источник аминокислот пищи. Эта трактовка доминирует, хотя наряду с ней можно найти и более конкретные комментарии. Если посмотреть на конкретные цифры, утилитарная оценка пептидов, БАП сразу выявляет примитивность и неадекватность подобного подхода.

Если взять, к примеру, килограммовую курицу-бройлера: она ежедневно съедает 120-150 г корма, ко-

торый содержит 25-50 г белка; куры потребляют белок в дозе 25-50 г/кг. А добавка пептона в дозе 100 мг/кг (по сухому веществу) процентов на 10 увеличивает величины ежедневных приростов; а у уток, судя по ссылкам [35] – так и вообще на 25-30%. У коров и свиней – при добавлении в пищу БАП пептона, масса тела увеличивается до 20%; у рыб – процентов на 10-12. Однако вернемся к курице: «белок», потребленный с пищей в составе пептона, составляет 0,2-0,4% от общей массы съеденного протеина; величина биологического действия несоизмерима с дозой БАП пептона в «общем» количестве белка. Вероятно следует искать иные объяснения стимулирующему рост действию пептона и БАП.

А растения? Растения вообще не питаются белковой пищей, она им просто не нужна! Как известно, растения усваивают из почвы (а также из растворов при гидропонике или при внекорневой подкормке) самые примитивные неорганические ионы – ион аммония NH_4^+ , нитрат-ион NO_3^- , фосфат-ион H_2PO_4^- , ионы калия, магния, цинка и пр. Даже пресловутый навоз, столь опозитивированный писателями-почвенниками, не может быть непосредственно использован растениями в пищевых целях. Вначале компоненты его расщепляют почвенные микроорганизмы до неорганических ионов (того же нитрата и фосфата); ионы эти активно далее усваиваются растениями. Растение, в отличие от животного, само синтезирует аминокислоты из простейших неорганических предшественников – углекислого газа, нитрат-ионов, сульфат-ионов. Справедливости ради надо заметить, что животные тоже могут сами синтезировать некоторые аминокислоты, только не все. Так называемые незаменимые аминокислоты, а их довольно много, все животные вынуждены непременно потреблять с пищей.

И вот малые количества пептона при обработке растения судя по оценкам действия «белкозина» в дозе 500 мг/л обеспечивают многократное увеличение массы тканей, скорости роста, урожайности, стрессоустойчивости. Явно БАП пептона используют растения и животные не в биологической функции трофологии, не в пищевых целях, а действуют пока не понятно, но более эффективным способом. В.Х. Хавинсон с соавт. [33] в нескольких работах возвращаются к этой проблеме с позиций эволюции, становления функций на ступенях филогенеза. Если существенно упростить их рассуждения, картину можно изобразить следующим образом.

Роль биологически активных пептидов в регуляции метаболизма в эволюционном развитии, на ступенях филогенеза. Когда-то, на очень ранних ступенях филогенеза, на первом уровне относительно биологического совершенства, перед одноклеточными встала проблема объединения в более сложные гуморально, паракринно регулируемые сообщества функционально разных клеток. Строго говоря, встала проблема превращения одноклеточных в многоклеточные организмы. Если клетки реально могут ассоциироваться гидрофобными доменами на клеточной мембране, формируя ассоциаты за счет физико-химических постулатов (стафилококки тоже выстраиваются в длинные красивые цепочки), то разделение функций требует более высокой степени единения клеток.

Взаимоотношение, взаимодействие клеток - участников требует общего для всех языка и паракринной (локальной) регуляции метаболизма. Это необходимое условие для образования любой системы: и социум вида *Homo sapiens* - сообщество людей, и стая рыб, и

муравейник, и пчелиный улей – все они имеют общую систему сигнализации. Хотя природа этой сигнализации может быть существенно разной: у рыб и птиц – акустический способ обмена информацией; у муравьев и пчел – химический, в цивилизованном человеческом обществе – электрический или электромагнитный. И при помощи химических гуморальных медиаторов общение должно быть информативным, однозначным и доступным для всех клеток - участников сообщества [36]. Сам факт существования *Homo sapiens* свидетельствует о том, что одноклеточные каким-то образом эту проблему решили.

На ранних ступенях филогенеза в ПС клеток один пул, самые совершенные, стали указывать всем прочим клеткам: кому делиться, кому питаться, кому двигаться, кому обеспечить охрану, оборону, а кому служить депо для субстратов метаболизма и всем вместе - не посягать на то, что уже совершено. Это, мы полагаем, действие методологического приема биологической преемственности становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций. Ну а как же решен вопрос об общении клеток? Согласно филогенетической теории общей патологии [37], формирование многоклеточных стало происходить только после того, когда каждая из клеток достигла первого уровня относительного биологического совершенства. К этому времени, стимулы дальнейшего совершенства на уровне одноклеточных были уже исчерпаны; в этих условиях формирование многоклеточных организмов стало в биологии насущной необходимостью. Все клетки в ассоциации начали формировать второй уровень относительного биологического совершенства. Возможности совершенствования всех сформированных одноклеточными биологических функций и биологических реакций стали необозримо более перспективными при соблюдении методологического принципа биологической преемственности. В ассоциацию вступили высоко организованные одноклеточные со всеми присущими им совершенными аутокринными биологическими функциями и биологическими реакциями.

В начале реализации второго уровня относительного биологического совершенства одноклеточные стали формировать новую систему организации - паракринно регулируемые сообщества клеток (ПС); подробно это изложено нами в филогенетической теории общей патологии [38]. И если длительность активной регуляции некоторыми гуморальными медиаторами синтезированными *in vivo* исчисляется секундами, минутами, это, можно быть уверенным, регуляторы метаболизма со ступеней ПС функционально разных клеток. На ранних ступенях филогенеза, разные в будущем ПС клеток в едином пуле будущей «межклеточной среды» не были отделены друг от друга. В этих условиях размеры ранних ПС клеток, можно полагать, были определены временем диффузии в гидрофильной среде, в течение которого гидрофильные медиаторы сохраняли присущую им функциональную активность. Можно полагать, что длительность сохранения медиатором функциональной активности стала структурно определяющим условием, параметром.

На втором уровне формирования относительного биологического совершенства, в ПС клеток все гуморальные медиаторы были гидрофильными, короткоживущими и имели небольшую мол. массу; вероятнее всего эти были БАП, олигопептиды. Основой функционального различия разных ПС клеток, а позже и орга-

нов, стало, можно полагать, дифференцирование функции лизосом, синтез ими разных ферментов протеолиза. Это позволило разным ПС клеток из одного белкового субстрата формировать при протеолизе химически и функционально разные пулы БАП. Именно формируемые индивидуальные пулы БАП (системы пептидов) в отдельных ПС клеток явились основой формирования морфологически и функционально разных клеток, а далее и органов. А клетка - генератор пептидов может легко изменять концентрацию, химическую природу и соотношение пептидов, изменяя количество и селективность синтезируемых протеаз.

Пул индивидуальных пептидов явился как субстратом как для наработки клетками энергии в митохондриях, так и основой действия регуляторных БАП. Каждое ПС клеток состоит из трех пулов функционально разных клеток:

а) пул специализированных клеток, которые определяют функцию ПС;

б) локальный перистальтический насос (артериола мышечного типа), осуществляет перфузию клеток и

в) пул рыхлой соединительной ткани; они реализуют биологические функции трофологии, гомеостаза и биологическую функцию эндэкологии. Исследователи регуляции метаболизма БАП обоснованно предположили, что на уровне ПС клеток биологическая функция трофологии, функция питания сформировала и относительно совершенную систему общения в форме БАП вначале между клетками в рамках ПС клеток, а позже и гуморальную регуляцию между функционально разными ПС. До формирования централизованной системы желез внутренней секреции, все ранние в филогенезе гормоны были синтезированы децентрализованно в ПС клеток. Исключением из ранних в филогенезе гормонов являются два гормона: глюкагон и инсулин, Синтез их на ступенях филогенеза начат поздно и сразу же централизованными железами внутренней секреции.

Общение между клетками на ранних ступенях филогенеза с помощью «языка пептидов». Мысль хорошая, но только достаточна ли информационная емкость такого общения? Вероятно «словами» такого архаичного языка явились очень короткие пептиды, поскольку скорость диффузии пептидов в гидрофильной среде (жидкости) выражено уменьшается с увеличением размеров БАП. Нет, пептидный язык в этом отношении безупречен [39]. Только дипептидов из 22 индивидуальных аминокислот можно образовать около 500, трипептидов уже около 15 000. Это куда больше лексикона среднего человека и сопоставимо с содержанием приличного словаря. Получается, что уже и тетрапептиды (их может быть около миллиона) использовать нет особой надобности; правда, в реальности клетки используют и заметно более длинные молекулы. Кстати, отмечено [40], что только относительно малая часть из всех возможных парных комбинаций аминокислот использована в последовательностях регуляторных пептидов, но зато уж они-то повторяются очень часто.

И вот мы, предлагаем клетке искусственно полученный, привнесенный пептид, который, возможно, соответствует некоему раннему в филогенезе биохимическому императивному медиатору; поглощай глюкозу, останови этерификацию ХС, активируй гидролиз гликогена. На таком языке можно добиться изменения биохимических реакций в клетках и принудить ее, к наработке каких-то программ метаболизма, которые не обусловлены непо-

средственными влияниями условий окружающей среды. То есть мы можем использовать этот пептид в качестве лекарственного средства. Идея интересная, но подтверждает ли это мнение наличие каких-либо рудиментарных остатков биологического языка пептидов? Да, остатков более чем достаточно и не только рудиментарных, но и очень даже востребованных [41].

К концу прошлого века выделено, идентифицировано и расшифрована первичная структура около 30 нейрорегуляторных пептидов; они содержат от 3 до 10-, реже до 20 (редко до 44) аминокислотных остатков. В кровотоке они являются активными в течение 1-2 мин, после чего подвержены гидролизу протеазами крови [33]. Подобные медиаторы оказывают регуляторное действие при низких, буквально гомеопатических, концентрациях; они ответственны за осуществление разнообразных биохимических процессов. Трудно удержаться и не перечислить хоть бы часть из них. Индивидуальные нейрорегуляторные пептиды ответственны за реализацию разных биологических функций и биологических реакций. Это - активации поиска пищи и половое поведение; увеличение проницаемости кровеносных сосудов; дилатация бронхов; регуляция гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла; индуцирование сна; активация обоняния; усиление памяти; регуляция перистальтики кишечника; активация тонуса матки; восприятие вкуса; регуляция содержания ионов фосфора (ортофосфатов) и калия в крови; активация лактации и многое другое.

Трудно себе представить, что для решения не связанных между собой процессов, каждый раз был заново изобретен особый «язык» и механизмы общения. Далее все эти механизмы случайно оказались идентичными БАП. Разумеется, нет; в каждом конкретном случае реализована, в том или ином варианте, гораздо более ранняя в филогенезе, универсальная схема, которая предполагает использовать «язык пептидов» для межклеточного общения при становлении на ступенях филогенеза биологических функций и биологических реакций. Все это можно понять, если руководствоваться методологическим приемом общей биологии, как единой технологии становления в филогенезе функциональных систем.

Синтезируют клетки *in vivo* и более узко направленные регуляторные пептиды: к примеру, иммунорегуляторные БАП, начиная от коротких, как тимоген *Глу-Тир*, неоген *Илей-Глу-Тир* и вилон *Лиз-Глу* и кончая очень длинными молекулами тимозина и тимопозтина [42]. Это уже не БАП, а протеины с большой мол. массой. Помимо основных иммунных функций, гуморальные медиаторы, которые синтезируют клетки вилочковой железы (тимус), регулируют и параметры метаболизма глюкозы и минералов во всех иммунокомпетентных клетках. Основное предназначение этих протеинов - быть посредниками между центром регуляции и исполнительными механизмами биологической системы охраны биологической индивидуальности и обороны иммунной самостоятельности организма.

Как же (чисто технически) локальный орган как тимус может инициировать синтез в циркулирующих лимфоцитах специфичных гамма-глобулинов для инактивации и утилизации вторгшейся в организм бактерий столбняка? Вероятно, в этой ситуации рационален принцип, который используют средства массовой информации. Необходимо послать гуморальный сигнал, который будет услышан всеми, но, имея специфичные

рецепторы, расшифруют его только функционально посвященные клетки. Важно и то, чтобы общедоступная информация была бы стерта через несколько минут, поскольку к тому времени, вероятно, придется отдавать и реализовать иные функциональные «команды».

Функционирует *in vivo* и специализированные БАП, а трипептиды; они регулируют биологическую функцию гомеостаза и биологическую функцию энтозоологии – поддержание «чистоты» единого пула межклеточной среды. БАП: а) реализуют активацию и механизмы обратной связи в ПС нефронов в почках; б) не допускают уменьшения *in vivo* единого пула межклеточной среды и в) внутрисосудистого пула циркулирующей крови [43]. БАП регулируют метаболические реакции сохранения электролитов и в конечном итоге поддерживают постоянно гидродинамического давления в дистальном, раннем в филогенезе отделе артериального русла, реализуя динамическую стабильность биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция.

Интересно, что такого рода пептиды уже не слишком-то ограничены длиной молекулы. Наиболее активные а трипептиды состоят из 25-30 аминокислотных остатков, и гидролиз их не сопровождается увеличением их активности; действующим началом не являются короткие фрагменты молекулы. Да оно и понятно: а трипептидам нет необходимости проникать сквозь плазматическую мембрану эритроцитов; они могут быть синтезированы и эффективно использованы независимо от длины их полипептидной цепи.

Согласно филогенетической теории общей патологии, на ступенях филогенеза произошло формирование регуляции метаболизма отдельно, последовательно на трех уровнях относительного биологического совершенства: на первом клеточном (аутокринном) уровне; на втором уровне ПС клеток, органов и систем органов; на третьем уровне, уровне организма. Этиологическими факторами и основой патогенеза метаболических пандемий является то, что независимыми механизмами все биологические функции и биологические реакции стали регулировать методические приемы, которые между собой не всегда функционально хорошо сочетаются. На первом уровне относительного биологического совершенства доминировала гуморальная регуляция гидрофильными медиаторами в цитоплазме клеток.

На втором уровне относительного биологического совершенства, в каждом из ПС клеток пул рыхлой соединительной ткани децентрализовано стала синтезировать все (почти все) гуморальные медиаторы, которые после централизации стали гормонами желез внутренней секреции. На этом же уровне, на более поздних ступенях филогенеза, гипоталамическая область, продолговатый мозг сформировали вначале симпатическую, парасимпатическую нейрогуморальную регуляцию. На этом же уровне клетки эндокринных желез стали сразу централизованно секретировать два поздних в филогенезе гормона – глюкагон и инсулин. Именно они стали гуморальной основой регуляции новой биологической функции локомоции, движения за счет сокращения попеременнополосатых, скелетных миоцитов.

На третьем уровне относительной биологического совершенства сформировалась когнитивная биологическая функция; наивысшей мерой развития ее стал интеллект. С третьего уровня осуществлена компенсационная регуляция действия всех гуморальных медиаторов, которые регулируют процессы метаболизма на втором

уровне. На третьем уровне сформировалась регуляция вначале путем афферентной и эфферентной электрической импульсации по волокнам вегетативной нервной системы. Позже к ней присоединилась иннервация всей поперечнополосатой мускулатуры.

Регуляцию на уровне ПС клеток, на уровне тканей и органов именуют паракринной; на ступенях филогенеза она сформирована гораздо раньше. Регуляция путем диффузии гуморальных медиаторов в гидрофильной межклеточной среде не требует формирования каких-то особых структур – каждая клетка владеет языком паракринной регуляции и им пользуется. Если надо указать соседней клетке, что она развивается слишком медленно и следует расти быстрее, происходит секреция БАП как *Гли-Гис-Лиз*; если в межклеточной среде понизилось содержание ионов калия, клетка выделяет пептид β -Ала-Гис, чтобы соседи в ПС клеток увеличили проницаемость для ионов своих плазматических мембран. Ну, а если в ПС клеток проник вирус гриппа и клетки начали локально секретировать интерферон: клетки - соседи в ПС и паракринно в иных ПС сразу поймут, с какой целью начаты эти действия. Они отреагируют быстро: а) подавят в клетке синтез белка (чтобы вирус не использовал его для своих целей) и б) пошлют сигнал циркулирующим в межклеточной среде лимфоцитам о необходимости начать выработку специфичных антител [44].

Можно заключить: более вероятно конкретные пептиды пептонов (гидролизатов) клетки организма воспринимают как отдельные сигналы языка межклеточного, паракринного общения. Появление некоего информационного пептида в межклеточной среде (пусть он проник туда извне и отношения к организму не имеет) клетки расценивают как сигнал запуску определенной биохимической программы, как регуляторное требование дилатировать артериолы мышечного типа, усилить секрецию инсулина, временно уменьшить синтез гепатоцитами ХС.

При этом не так уж важен пока неясный химический механизм действия конкретного пептида на исполнительные системы клеток *in vivo*. БАП могут: а) ингибировать активность ферментов; б) неспецифично связываться с рецепторами на плазматической мембране; в) вылавливать и нейтрализовать активные перекиси, проявляя действие антиоксидантов. БАП способны образовывать прочные, водорастворимые комплексы с ионами металлов, увеличивая абсорбцию их энтероцитами, вступать в химическую реакцию с нуклеотидами мутантной клетки, проявляя противоопухолевую активность. Эти механизмы действительно важны для физиологов. Для клинических биохимиков принципиально важным является то, что используемая система биохимических сигналов общения клеток является *конвенциональной*, когда знаки и сигналы заранее оговорены и согласованы всеми участниками.

Технологам хорошо известен прием биохимических реакций образования «пластеина». Пластеин – это пептид или белок с искусственно включенными в него экзогенными остатками аминокислот. Метод с успехом применяют в гидролизной пищевой промышленности для обогащения неполноценных растительных белков недостающими аминокислотами (например, соевого белка - метионином и цистеином, спиролинового белка – лизинном и триптофаном, кукурузного белка – треонинном и лизинном).

Нутрицевтика в профилактике и лечении метаболических пандемий. Нутрицевтика (англ. *nutraceuticals*)

термин предложен доктором С. де Феликс - основателем и председателем Фонда инноваций в медицине в 1989 году. Термин нутрицевтика образован как производное из двух слов «Питание» (Nutrition) и «Фармацея» (Pharmaceutical). С одной стороны, нутрицевтики это пищевые продукты, которые обеспечивают состояние здоровья. С другой стороны, они обладают возможностями для профилактики и лечения разных физиологических процессов. В России нутрицевтика не признана официальной медициной; в силу этого в обиходе часто используют нормативно и законодательно принятый термин биологически активная добавка (БАД).

Нутрицевтики в лекарственной форме БАД - это продукт (лекарственная форма), изготовленный на фармацевтическом производстве, в котором в качестве действующего вещества используется один или несколько ингредиентов, полученных из лекарственных растений или органических соединений и обладают позитивным действием на организм в плане формирования дополнительных преимуществ для здоровья. В зависимости от юрисдикции, нутрицевтики в лекарственной форме могут быть признаны и использованы как лекарственные средства (витамины). Разделяют нутрицевтики в лекарственной форме по мере их направлений воздействия.

Предназначены нутрицевтики для того, чтобы: а) проводить профилактику заболеваний; б) задержать процесс старения; в) повысить продолжительность жизни и нормализовать столь частые нарушения биологической функции метаболизм↔микроциркуляция при лечении всех семи метаболических пандемий. Этими пандемиями являются: атеросклероз и атероматоз, эссенциальная метаболическая артериальная гипертензия, метаболический синдром, ожирение, синдром резистентности к инсулину, неалкогольная жировая болезнь печени и эндогенная урикемия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-3, 5-16, 18, 21-28, 30-32, 34, 36, 39-40 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория становления болезни, теория патологии, патогенез «метаболических пандемий» и роль клинической биохимии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 10: 5 – 13.
4. Ариповский А.В., Колесник П.О., Веждел М.И., Титов В.Н. Метод подготовки проб для газохроматографического определения жирных кислот без предварительной экстракции липидов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 1: 3 – 6.
17. Александровский Я.А., Титов В.Н. Влияние структурной организации ассоциатов холестерина в водноорганических средах на реакцию его окисления, катализируемую холестериноксидазой. *Биохимия*. 1993; 58(9): 1408 – 19.
19. Лохов П.Г., Маслов Д.Л., Трифонова О.П., Балашова Е.Е., Арчаков А.И. Проблемы терапевтического мониторинга и клинической фармакокинетики лекарственных средств. *Биомедицинская химия*. 2014; 60(2): 201 – 16.
20. Лохов П.Г., Маслов Д.Л., Балашова Е.Е., Трифонова О.П., Медведева Н.В. Масс-спектрометрический анализ липидома плазмы крови, как способ диагностики заболеваний, оценки эффективности и оптимизации лекарственной терапии. *Биомедицинская химия*. 2015; 61(1): 7 – 18.
29. Лохов П.Г., Трифонова О.П., Маслов Д.Л., Балашова Е.Е., Арчаков А.И. Диагностика нарушенной толерантности к глюкозе прямым масс-спектрометрическим анализом метаболитов в плазме крови. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 3: 4 – 9.
33. Шатаева Л.К., Хавинсон В.Х., Ряднова И.Ю. *Пептидная саморегуляция живых систем*. С-Пб: Наука; 2003.

35. Телишевская Л.Я. *Белковые гидролизаты*. М.: Аграрная наука; 2000.
37. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Артериальная гипертензия*. М.: ИНФРА-М; 2015.
38. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций*. М.: ИНФРА-М; 2017.
40. Трифонова О.П., Лохов П.Г., Арчаков А.И. Метаболическое профилирование крови. *Биомедицинская химия*. 2014; 60(3): 281 – 94.

REFERENCES

1. Titov V.N. Phylogenetic theory of disease formation, pathology theory, pathogenesis of “metabolic pandemics” and the role of clinical biochemistry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 10: 5 – 13. (in Russian)
2. Davami F., Baldi L., Rajendra Y., M Wurm F. Peptone Supplementation of Culture Medium Has Variable Effects on the Productivity of CHO Cells. *Int. J. Mol. Cell. Med.* 2014; 3(3): 146 – 56.
3. Jung E., Cho J.Y., Park D., Kim M.H., Park B., Lee S.Y., Lee J. Vegetable peptones increase production of type I collagen in human fibroblasts by inducing the RSK-CCAAT/enhancer binding protein- β phosphorylation pathway. *Nutr. Res.* 2015; 35(2): 127 – 35.
4. Aripovskiy A.V., Kolesnik P.O., Vezhdel M.I., Titov V.N. Method of preparation of samples for gas chromatographic determination of fatty acids without preliminary extraction of lipids. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 1: 3 – 6. (in Russian)
5. Fatma Z.N., Bery W., Waluyo H. The effect of peptide (Asp-Glu) synthetic base on sterilized fermented soymilk on lipid profile of sprague dawley rats. *Intern. Food. Res. J.* 2013; 20(6): 3047 – 52.
6. Um M.Y., Akn J., Jung C.H., Ha T.Y. Cholesterol-lowering effect of rice protein by enhancing fecal excretion of lipids in rats. *Prev. Nutr. Food. Sci.* 2013; 18(3): 210 – 3.
7. Vahouny G.V., Adamson I., Chalcarz W., Satchithanandam S., Muesing R. Effects of casein and soy protein on hepatic and serum lipids and lipoprotein lipid distributions in the rat. *Atherosclerosis*. 1985; 56(2): 127 – 37.
8. Vik R., Tillander V., Skorve J., Vihervaara T., Ekroos K., Alexson S.E., Berge R.K., Bjørndal B. Three differently generated salmon protein hydrolysates reveal opposite effects on hepatic lipid metabolism in mice fed a high-fat diet. *Food. Chem.* 2015; 183: 101 – 10.
9. Jang Y.J., Kim M.H., Nam S.H., Kang M.Y. Effects of solid-state fermented rice on lipid metabolism and antioxidant status in high-cholesterol-fed rats. *J. Med. Food.* 2007; 10(4): 608 – 14.
10. Wergedahl H., Liasset B., Gudbrandsen O.A., Lied E., Espe M., Muna Z. Fish protein hydrolysate reduces plasma total cholesterol, increases the proportion of HDL cholesterol, and lowers acyl-CoA:cholesterol acyltransferase activity in liver of zucker rats. *J. Nutr.* 2004; 134(6): 1320 – 7.
11. Yoshikawa M., Fujita H., Matoba N., Takenaka Y., Yamamoto T. Bioactive peptides derived from food proteins preventing lifestyle-related diseases. *Biofactors*. 2000; 12(1-4): 143 – 6.
12. Saito M., Kiyose C., Higuchi T., Uchida N., Suzuki H. Effect of collagen hydrolysates from salmon and trout skins on the lipid profile in rats. *J. Agric. Food. Chem.* 2009; 57(21): 10477 – 82.
13. Erdmann K., Cheung B.W., Schröder H. The possible roles of food-derived bioactive peptides in reducing the risk of cardiovascular disease. *J. Nutr. Biochem.* 2008; 19(10): 643 – 54.
14. Pak V.V., Koo M., Lee N., Kim M.S., Know D.Y. A structure-activity relationship of the peptide Ile-Ala-Val-Pro and its derivatives revealed using semi-empirical AM1 method. *Chem. Nat. Comp.* 2005; 41(4): 454 – 60.
15. Hartmann R., Meisel H. Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007; 18(2): 163 – 9.
16. Chim-Chi Y., Betancur-Ancona D., Jimenez-Martinez C., Chel-Guerrero L., Davila-Ortiz G. Cholesterol metabolism and its regulation by functional foods. *Intern. J. Environment. Agricult. Biotechnol.* 2016; 1(1): 697 – 707.
17. Aleksandrovskiy Y.A., Titov V.N. Influence of the structural organization of cholesterol associates in water-organic media on the reaction of its oxidation catalyzed by cholesterol oxidase. *Biohimiya*. 1993; 58(9): 1408 – 19. (in Russian)
18. Jin B., Zhou X., Li B., Lal W., Li X. Influence of in vitro digestion on antioxidative activity of coconut meat protein hydrolysate. *Tropical. Pharm. Res.* 2015; 14(3): 441 – 7.
19. Lokhov P.G., Maslov D.L., Trifonova O.P., Balashova E.E., Archakov A.I. Problems of therapeutic monitoring and clinical pharmacokinetics of drugs. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2014; 60(2): 201 – 16. (in Russian)
20. Lokhov P.G., Maslov D.L., Balashova E.E., Trifonova O.P., Medvedeva N.V. Mass spectrometric analysis of blood plasma lipid, as a way to diagnose diseases, evaluate efficacy and optimize drug therapy. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015; 61(1): 7 – 18. (in Russian)
21. Chen M., Li B. The effect of molecular weights on survivability of casein-derived antioxidant peptides after the simulated gastrointestinal digestion. *Innovat. Food. Sci. En. Technol.* 2012; 16: 340 – 8.
22. Mallet J.F., Duarte J., Vinderola G., Anguenot R., Beaulieu M., Matar C. The immunopotentiating effects of shark-derived protein hydrolysate. *Nutrition*. 2014; 30(6): 706 – 12.
23. Duarte J., Vinderola G., Ritz B., Perdigon G., Matar C. Immunomodulating capacity of commercial fish protein hydrolysate for diet supplementation. *Immunobiology*. 2006; 211(5): 341 – 50.
24. Marchbank T., Elia G., Playford R. Intestinal protective effect of a commercial fish protein hydrolysate preparation. *Regul. Pept.* 2009; 155(1-3): 105 – 9.
25. Bello A.E., Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22(11): 2221 – 32.
26. Jakubowicz D., Froy O. Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes. *J. Nutr. Biochem.* 2013; 24(1): 1 – 5.
27. Boutin Y., Paradis M.E., Couture P., Lamarche B. Immunological effects of fish protein supplementation on healthy adults. *J. Natur. Prod.* 2012; 5: 37 – 44.
28. Albenzio A., Santillo A., Caroprese M., Della Malva A., Marino R. Bioactive peptides in animal. *Food. Products. Foods.* 2017; 6(5): E35.
29. Lokhov P.G., Trifonova O.P., Maslov D.L., Balashova E.E., Archakov A.I. Diagnosis of impaired glucose tolerance by direct mass spectrometric analysis of metabolites in blood plasma. *Problemy endokrinologii*. 2014; 3: 4 – 9. (in Russian)
30. McCarthy A.L., O’Callaghan Y.C., Brien N.M. Protein hydrolysates from adicrultural crops – bioactivity and potential for functional food development. *Agriculture*. 2013; 3: 112 – 30.
31. Rutherford-Markwick K.J. Food proteins as a source of bioactive peptides with diverse functions. *Br. J. Nutr.* 2012; 108(Suppl 2): S149 – S157.
32. Hsieh C.C., Fernandez-Ledesma B., Fernández-Tomé S., Weinborn V., Barile D. Milk proteins, peptides, and oligosaccharides: effects against the 21st Century Disorders. *Biomed. Res. Intern.* 2015; 2015: 1 – 16.
33. Shataeva L.K., Khavinson V.K., Ryadnova I.Yu. *Peptide self-regulation of living systems. [Peptidnaya samoregulyaziya givnyh system]*. St.Peterburg: Nauka; 2003. (in Russian)
34. Daliri E.B.M., Oh D.H., Lee B.H. Bioactive peptides. *Foods*. 2017; 6: 32 – 8.
35. Telishevskaya L.Ya. *Protein hydrolysates. [Belkovye gidrolizaty]*. Moscow: Agrarnaya nauka; 2000. (in Russian)
36. Myers A.J., Goodband R.D., Tokach M.D., Dritz S.S., DeRouchey J.M., Nelssen J.L. The effects of porcine intestinal mucosa protein sources on nursery pig growth performance. *J. Anim. Sci.* 2014; 92(2): 783 – 92.
37. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis The pathogenesis of metabolic pandemics. Hypertension. [Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Arterial'naya gipertoniya.]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
38. Titov V.N. *Clinical biochemistry. Course of lectures: Textbook. [Klinicheskaya biokhimiya. Kurs lekziy: uchebnoye posobiye]*. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
39. Davami F., Eghbalpour F., Nematollahi L., Barkhordari F., Mahboudi F. Effects of peptone supplementation in different culture media on growth, metabolic pathway and productivity of CHO DG44 cells; a new insight into amino acid profiles. *Iran. Biomed. J.* 2015; 19(4): 194 – 205.
40. Trifonova O.P., Lokhov P.G., Archakov A.I. Metabolic blood profiling. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2014; 60(3): 281 – 94. (in Russian)
41. Mahaddalkar T., Mehta S., Cheriyaundath S., Muthurajan H., Lopus M. Tryptone-stabilized gold nanoparticles target tubulin and inhibit cell viability by inducing an unusual form of cell cycle arrest. *Exp. Cell. Res.* 2017; 360(2): 163 – 70.
42. Ji H., Xu L., Wang Z., Fan X., Wu L. Effects of thymosin β 4 on oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced injury. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 41(3): 1749 – 55.
43. Tang Y., He Y. Numerical modeling of fluid and oxygen exchanges through microcirculation for the assessment of microcirculation alterations caused by type 2 diabetes. *Microvasc. Res.* 2018; 117: 61 – 73.
44. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014; 7(5): 545 – 94.

Поступила 14.12.18

Принята к печати 25.12.18