

<https://doi.org/10.29296/24999490-2021-03>

ISSN 1728-2918  
eISSN 2499-9490

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ 2021 МЕДИЦИНА

Т. **19** №3 MOLEKULYARNAYA  
MEDITSINA

[www.molmedjournal.ru](http://www.molmedjournal.ru)  
[www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

# ИДЕНТИФИКАЦИЯ КОРОТКИХ ПЕПТИДОВ: ОПТИМИЗАЦИЯ ТАРГЕТНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТИМУСА

В.Х. Хавинсон<sup>1,2</sup>, И.К. Журкович<sup>3</sup>, Г.А. Рыжак<sup>1</sup>, Е.С. Миронова<sup>1</sup>, Н.Г. Ковров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»,  
Российская Федерация, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН,  
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России,  
Российская Федерация, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

E-mail: katerina.mironova@gerontology.ru

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хавинсон Владимир Хацкелевич** – директор. АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». Член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (812) 230-00-49. E-mail: secretary@gerontology.ru. ORCID: 0000-0001-7547-7725.

**Журкович Инна Константиновна** – заведующая лабораторией токсикологической химии органических соединений. ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России». Кандидат химических наук. Тел.: +7 (812) 372-51-18. E-mail: zhurkovich.i.k@toxicology.ru. ORCID: 0000-0002-9885-6055.

**Рыжак Галина Анатольевна** – заместитель директора по научной работе и новым технологиям. АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (812) 230-00-49. E-mail: secretary@gerontology.ru. ORCID: 0000-0003-2536-1438.

**Миронова Екатерина Сергеевна** – научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов старения отдела биogerонтологии. АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». Тел.: +7 (999) 535-95-88. E-mail: katerina.mironova@gerontology.ru. ORCID: 0000-0001-8134-5104.

**Ковров Николай Григорьевич** – инженер-химик. ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России». Тел.: +7 (812) 372-51-18. E-mail: kovrovn@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5561-4024.

**Введение.** Идентификация молекулярных составляющих способствует реализации целевых свойств многокомпонентных лекарственных препаратов, что позволяет изучить их молекулярный механизм и мишени терапевтического действия. Полипептидный комплекс, выделенный из тимусов крупного рогатого скота (тималин), и сконструированные, а затем синтезированные на основе анализа его аминокислотного состава короткие пептиды EW (Glu-Trp, тимоген), KE (Lys-Glu), EDP (Glu-Asp-Pro) обладают сходными биологическими эффектами. Дипептид EW был ранее обнаружен в составе лекарственного препарата тималин.

**Цель исследования.** Идентификация коротких пептидов KE и EDP в составе полипептидного комплекса тимуса.

**Метод.** С целью подтверждения наличия этих пептидов в составе тималина был использован метод ультраэффektивной жидкостной хромато-масс-спектрометрии.

**Результаты.** В результате исследования установлено, что короткие пептиды KE и EDP входят в состав полипептидного комплекса тимуса – тималина, и являются его минорными компонентами.

**Заключение.** Биологическая и терапевтическая активность лекарственного препарата тималин обусловлена эффектами входящих в его состав коротких пептидов KE и EDP, обнаруженных в настоящем исследовании, и дипептида EW, который был обнаружен в его составе ранее.

**Ключевые слова:** тимус, тималин, пептиды, идентификация, биологическая активность

## IDENTIFICATION OF SHORT PEPTIDES: OPTIMIZATION OF TARGET THERAPEUTIC PROPERTIES OF THE THYMUS MEDICINE

V.Kh. Khavinson<sup>1,2</sup>, I.K. Zhurkovich<sup>3</sup>, G.A. Ryzhak<sup>1</sup>, E.S. Mironova<sup>1</sup>, N.G. Kovrov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Dynamo avenue, 3, St. Petersburg, 197110, Russian Federation;

<sup>2</sup>Pavlov Institute of Physiology, Makarova emb., 6, St. Petersburg, 199034, Russian Federation;

<sup>3</sup>Institute of Toxicology, Federal Medico-Biological Agency, Behtereva st., 1, St. Petersburg, 192019, Russian Federation

E-mail: katerina.mironova@gerontology.ru

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Khavinson Vladimir Khatskelevich** – Director. «St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology». Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Ph.D., professor, doctor of Medical Sciences. Тел.: +7 (812) 230-00-49. E-mail: secretary@gerontology.ru. ORCID: 0000-0001-7547-7725.

**Zhurkovich Inna Konstantinovna** – Head of the Laboratory of Toxicological Chemistry of Organic Compounds. «Institute of Toxicology FMBA Russia». Candidate of Chemical Sciences. Тел.: +7 (812) 372-51-18. E-mail: zhurkovich.i.k@toxicology.ru. ORCID: 0000-0002-9885-6055.

**Ryzhak Galina Anatolievna** – Deputy Director for Research and New Technologies. «St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology». Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Ph.D., professor, doctor of Medical Sciences. Тел.: +7 (812) 230-00-49. E-mail: secretary@gerontology.ru. ORCID: 0000-0003-2536-1438.

**Mironova Ekaterina Sergeevna** – Researcher, Laboratory of Molecular Mechanisms of Aging, Department of Biogerontology. «St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology». Тел.: +7 (999) 535-95-88. E-mail: katerina.mironova@gerontology.ru. ORCID: 0000-0001-8134-5104.

**Kovrov Nikolay Grigorievich** – Chemical engineer. «Institute of Toxicology FMBA Russia». Тел.: +7 (812) 372-51-18. E-mail: kovrovn@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5561-4024.

**Introduction.** The identification of molecular components contributes to the realization of the targeted properties of multicomponent drugs to study their molecular mechanism and therapeutic targets. The polypeptide complex isolated from cattle thymus (thymalin), and short peptides KE (Lys-Glu), EDP (Glu-Asp-Pro), designed and then synthesized based on the analysis of its amino acid composition, have similar biological effects. The dipeptide EW was previously found in the thymalin medicine.

**The aim of the study.** Identification of short peptides KE and EDP as part of the thymus polypeptide complex.

**Method.** In order to confirm the presence of these peptides in thymalin, the method of ultra-efficient liquid chromatography-mass spectrometry was used.

**Results.** As a result of the study, the short peptides KE and EDP were found to be a part (minor components) of the thymus polypeptide complex (thymalin).

**Conclusion.** The biological and therapeutic activity of the thymalin medicine is due to the effects of the short peptides KE and EDP found in this study, and the dipeptide EW, which was previously discovered in its composition.

**Key words:** thymus, thymalin, peptides, identification, biological activity

## ВВЕДЕНИЕ

В Санкт-Петербургском Институте биорегуляции и геронтологии разработана и описана технология выделения полипептидных комплексов из различных органов и тканей молодых животных, которая позволяет получать препараты с тканеспецифической активностью. На основе анализа аминокислотного состава экстрагированных полипептидных комплексов были сконструированы и затем синтезированы короткие пептиды, обладающие сходной биологической активностью. С целью подтверждения наличия этих пептидов в полипептидных препаратах были использованы методы масс-спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а также ультраэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (УЭЖХ-МС). Так, например, в результате исследования было выявлено, что в состав полипептидного комплекса эпифиза (эпиталамин) входит биологически активный тетрапептид AEDG, обладающий сходными биологическими эффектами [1]. Кроме того, в полипептидных комплексах сосудов, хрящей, слизистой оболочки бронхов, головного мозга, поджелудочной железы были обнаружены трипептиды KED, AED, EDG, EDR и тетрапептиды AEDL, KEDW соответственно [2].

Полипептидный комплекс тимуса (тималин) является лекарственным препаратом, который состоит из пептидов с молекулярной массой до 10 кДа. Препарат восстанавливает нарушенный иммунитет, регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз, стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшает течение процессов клеточ-

ного метаболизма. Введение препарата способствует увеличению длительности жизни и снижению частоты возникновения опухолей у животных [3–7]. Введение тималина также приводит к нормализации функции иммунной системы и повышению качества жизни у людей старшего возраста. В настоящее время препарат применяется при различных иммунодефицитных состояниях и заболеваниях, сопровождающихся нарушением функций иммунной системы [8–10].

Из тималина методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) с использованием аналитических и препаративных хроматографических колонок выделены пептиды с молекулярной массой до 5 кДа. Затем пептиды были разделены на ряд фракций (по величине молекулярных масс) для дальнейшего определения их биологической активности при помощи специально разработанного метода. Этот метод базировался на способности пептидов восстанавливать число рецепторов Т-лимфоцитов на тимоцитах морской свинки после воздействия трипсином *in vitro*. Наибольшая статистически значимая активность выявлена во фракции коротких пептидов (до 10 аминокислот). При дальнейшем исследовании максимальная активность в этой фракции определена у дипептида Glu-Trp (EW), который впоследствии был синтезирован классическим методом в растворе и получил наименование тимоген (рис. 1). При экспериментальном и клиническом изучении тимогена выявлена его высокая биологическая активность и способность восстанавливать функцию иммунной системы, нормализовывать количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций при различных иммунодефицитных состояниях. В настоящее время пептид EW применяется в клини-

ческой практике в качестве иммуномодулятора при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, сопровождающихся снижением показателей клеточного иммунитета. Дипептид EW стал первым отечественным лекарственным синтетическим пептидным препаратом. Следует подчеркнуть отсутствие аллергических и побочных реакций при применении препарата в течение 30 лет у >25 млн лиц [3–6, 11,12].

При экспериментальном изучении биологической активности коротких пептидов Lys-Glu (KE) и Glu-Asp-Pro (EDP) выявлено их выраженное иммунопротективное действие, сходное по биологической активности с тималином (рис. 2, 3).

В связи с изложенным выше возникло предположение, что в тималине аналогично дипептиду EW также могут содержаться дипептид KE и трипептид EDP, имеющие сходную биологическую активность.

**Цель работы** – идентификация коротких пептидов KE и EDP в тималине методом ультраэффективной жидкостной хроматомасс-спектрометрии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В Институте токсикологии ФМБА России методом УЭЖХ-МС был проведен анализ лиофилизованного препарата полипептидного комплекса тимуса на содержание в его составе двух целевых коротких пептидов EDP и KE. Анализ выполнен с применением хроматографа Acquity UPLC I-class с тан-

демным МС-детектором TDQ Xevo (Waters, США), свидетельство о поверке №242/9964–2019 от 17.12.19 г. Хроматографическая колонка Acquity UPLC VEN C18 1.7µm 2.1 x 100mm. Подвижная фаза состояла из смеси 0,05% водного раствора трифторуксусной кислоты (компонент А) и ацетонитрила (компонент В).

Градиентное элюирование проводили в соответствии с программой, представленной в табл. 1.

Скорость потока элюента составляла 0,2 мл/мин. Температура термостата колонки – 40°C. Температура термостата отделения для проб – 7°C. Объем ввода пробы – 10 мкл.

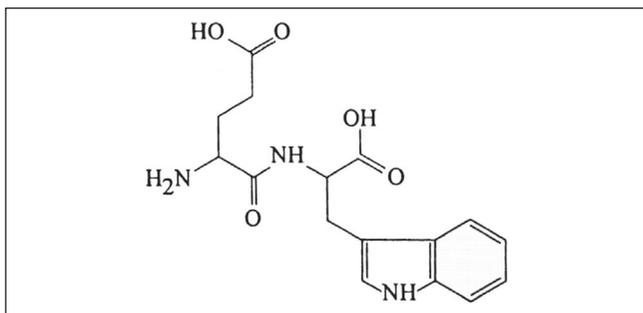
Условия МС-детектирования представлены в табл. 2.

Испытуемые и стандартные образцы анализировали в виде 0,1% и 1% водных растворов соответственно. Критериями идентификации пептидов служили хроматографические параметры удерживания и массовые числа.

Количественные измерения выполнены методом внешнего стандарта. Концентрацию целевого компонента в испытуемых препаратах в мг/г (X) вычисляли по формуле:

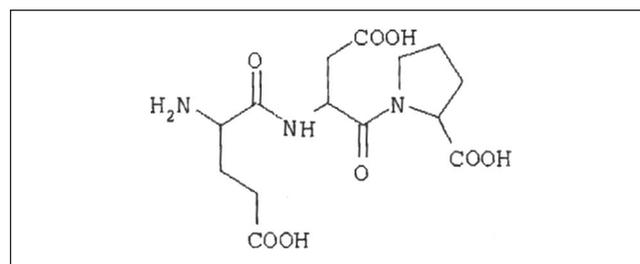
$$X = \frac{S \cdot C_0 \cdot 100}{S_0},$$

где S и S<sub>0</sub> – площади пиков целевого компонента на хроматограммах растворов испытуемого и стандартного образцов соответственно; C<sub>0</sub> – концентрация определяемого пептида в растворе стандартного образца (мг/мл).



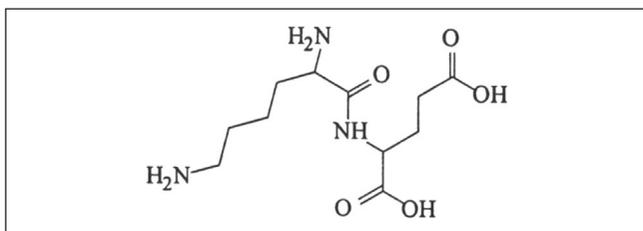
**Рис. 1.** Структурная формула дипептида EW – тимогена (молекулярная масса: 334,35)

**Fig. 1.** The structural formula of the EW dipeptide – thymogen (molecular weight: 334.35)



**Рис. 3.** Структурная формула трипептида EDP (молекулярная масса: 359,33)

**Fig. 3.** The structural formula of the EDP tripeptide (molecular weight: 359.33)



**Рис. 2.** Структурная формула дипептида KE (молекулярная масса: 275,30)

**Fig. 2.** The structural formula of the KE dipeptide (molecular weight: 275.30)

Таблица 1

#### Условия хроматографического элюирования

Table 1

#### Chromatographic elution conditions

Время, мин	Компонент А, %	Компонент В, %
0	100	0
3	100	0
9	35	65
12	35	65

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что трипептид EDP содержится в тималине в количестве 0,04 мг/г (рис. 4), а дипептид KE – 0,025 мг/г (рис. 5).

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что дипептид KE, подобно тималину, является иммуномодулятором, стимулирует процессы регенерации и обладает геропротекторной активностью [3–5]. Обнаружено, что дипептид является фрагментом многих цитокинов (IL1 $\alpha$ , IL2, IL4, IL5, IL6, INF $\alpha$ ), а также ряда биологически активных веществ – тимозина, тимопоэтинов I, II. Применение пептида KE приводит к увеличению уровня внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> в тимоцитах и макрофагах. Кроме того, дипептид стимулирует экспрессию аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов, которые ответственны за синтез, сборку и транспорт рибосом в цитоплазму в тимоцитах и эпителиальных клетках. Этот процесс приводит к усилению синтеза белка. Следует полагать, что KE способен включаться в механизм регуляции функционального состояния областей ядрышковых организаторов и локализованных в них рибосомных генов. Дипептид стимулирует синтез мРНК цитокина IL2 в лимфоидных клетках. В условиях стрессорного воздействия дипептид снижал уровень спонтанной клеточной гибели, повышал пролиферативный потенциал и усиливал резистентность клеток к неблагоприятным условиям внешнего микроокружения, тем самым способствуя регенерации тканей. Установлено, что KE приводит к статистически значимому увеличению в 2–3,7 раза экспрессии генов, отвечающих за клеточное деление, структуру клетки, клеточный метаболизм человека [13]. С помощью вычислительных ресурсов суперкомпьютерного центра «Политехник» СПбПУ Петра Великого (560 вычислительных ядер Tornado) изучена вероятность специфического связывания пептида KE со всеми возможными вариантами двунитевой ДНК в  $\beta$ -форме из 4 пар нуклеотидов методами молекулярного моделирования *in silico* и электрофоретической подвижности веществ в полиакриламидном геле. Пептид KE селективно связывается с последовательностью TCGA указанных генов. Результаты теоретических расчетов были подтверждены экспериментально методом электрофореза в полиакриламидном геле [14].

При изучении биологической активности трипептида Glu-Asp-Pro (EDP) была выявлена стимуляция процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов за счет восстановления синтеза тканеспецифических белков, нормализации метаболических и молекулярно-генетических показателей при возрастных нарушениях клеточного и гуморального иммунитета. Пептид способствует продукции моонуклеарными фагоцитами цитокинов IL1, IL6, TNF $\alpha$ , а также усиливает пролиферацию эпителиальных клеток тимуса при старении. Выявлено, что введение пептида EDP экспериментальным животным в ради-

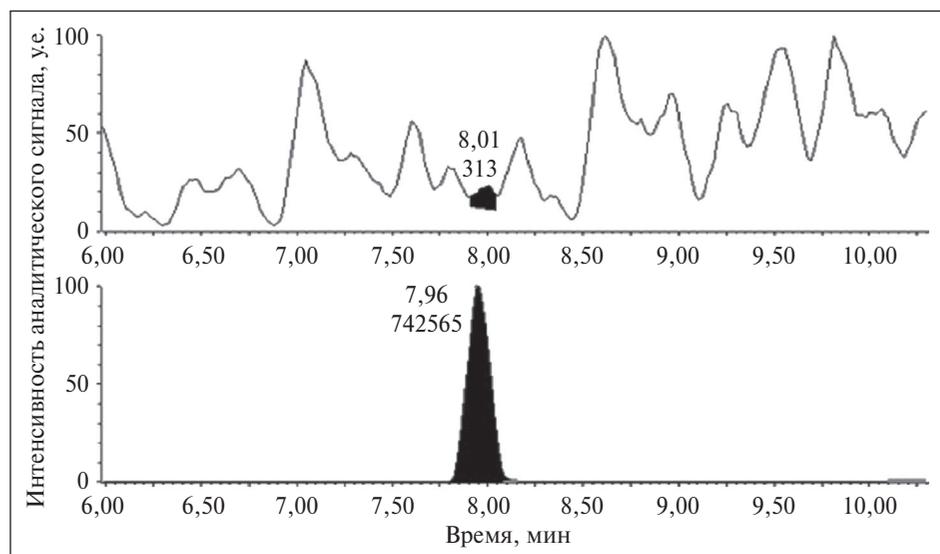
Таблица 2

## Условия МС-детектирования

Table 2

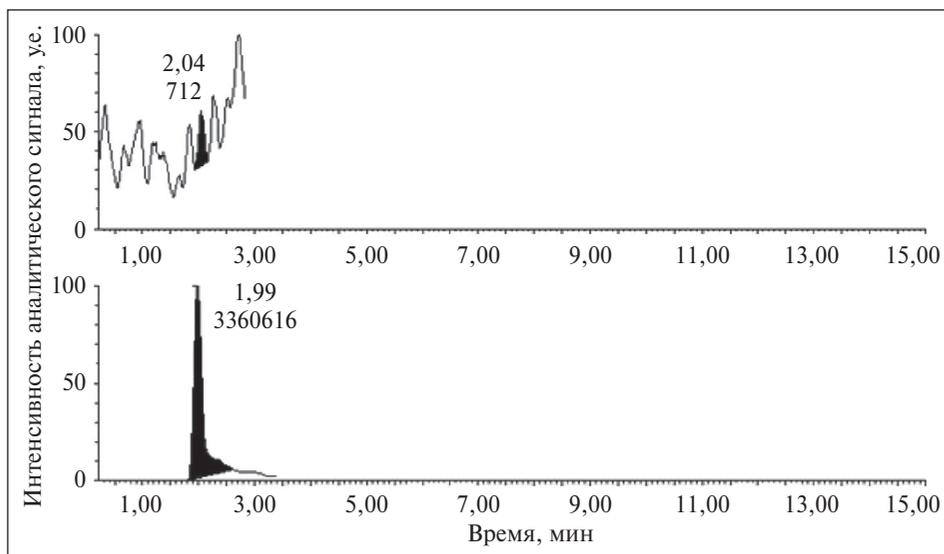
## MS detection conditions

Тип ионизации	Ионизация электростатическим распылением при атмосферном давлении (ESI)
Диапазон массовых чисел	50–1250 Да
Полярность детектируемых ионов	Детектирование положительных ионов
Температура газа-осушителя	350°C
Напряжение на капилляре	3,0 кВ
Скорость потока газа-осушителя	600 л/ч



**Рис. 4.** Определение трипептида EDP в тималине методом УЭЖХ-МС. Внизу – хроматограмма EDP (стандартный образец), сверху – хроматограмма EDP в составе тималина

**Fig. 4.** Determination of EDP tripeptide in thymalin by HPLC-MS. The chromatogram of EDP (standard sample) is shown below, the chromatogram of EDP tripeptide in the composition of thymalin is shown above



**Рис. 5.** Определение дипептида KE в тималине методом УЭЖХ-МС. Внизу – хроматограмма KE (стандартный образец), сверху – хроматограмма KE в составе тималина

**Fig. 5.** Determination of KE dipeptide in thymalin by HPLC-MS. The chromatogram of KE (standard sample) is shown below, the chromatogram of KE dipeptide in the composition of thymalin is shown above

ационной модели преждевременного старения усиливает пролиферативный потенциал клеток. Трипептид также способствует деконденсации гетерохроматина в лимфоцитах крови у лиц старческого возраста, что коррелирует с восстановлением экспрессии генов. Применение трипептида у спортсменов привело к увеличению экспрессии генов, регулирующих синтез белков теплового шока (HSPA1A) и генов, регулирующих синтез белков, ответственных за окислительную способность скелетных мышц (PPARA, PPARG) [3, 5, 15].

Таким образом, результаты проведенных ранее и настоящего исследований показывают, что короткие пептиды KE и EDP являются минорными компонентами тималина и обладают сходным с ним по биологической активности выраженным иммунопротективным действием.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идентификация молекулярных составляющих способствует реализации таргетных свойств многокомпонентных лекарственных препаратов, что позволяет изучить их молекулярный механизм и мишени терапевтического действия. Ранее установлено, что тималин представляет собой суммарный ком-

плекс большого количества пептидов, содержащихся в центральном органе иммунной системы организма – тимусе. Этот уникальный набор пептидов позволяет полноценно функционировать тимусу и соответственно всей иммунной системе организма. Однако для понимания молекулярного механизма действия препарата и фармакодинамики крайне важно определить его компонентный состав. Результаты данного и ранее проведенных исследований позволяют сделать вывод, что биологическая и терапевтическая активность лекарственного препарата тималин связана с наличием в его составе трех важных компонентов – дипептида EW (тимоген), дипептида KE, трипепти-

да EDP. Экспериментальные данные показали, что короткие пептиды эпигенетически регулируют экспрессию определенных групп генов и синтез соответствующих белков в иммунокомпетентных клетках, тем самым оказывая комплексное воздействие прежде всего на функционирование иммунной и на другие системы организма. Выявление физиологически активных пептидов в составе тималина стало отправной точкой для изучения фармакогенетики препарата. Таким образом, тималин является интегральным лекарственным препаратом, регулирующим функцию тимуса и поддерживающим гомеостаз организма.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

*Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.*

\*\*\*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interest

*The authors declare no conflict of interest.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хавинсон В.Х., Копылов А.Т., Васьяковский Б.В., Рыжак Г.А., Линькова Н.С. Идентификация пептида AEDG в полипептидном комплексе эпифиза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 164 (7): 52–5. (Khavinson V.Kh., Kopylov A.T., Vas'kovskij B.V., Ryzhak G.A., Lin'kova N.S. AEDG Peptide Identification in the Epiphysis Polypeptide Complex. *Vyulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2017; 164 (7): 52–5 (in Russian))
2. Журкович И.К., Ковров Н.Г., Рыжак Г.А., Миронова Е.С., Хавинсон В.Х. Идентификация коротких пептидов в составе полипептидных комплексов, выделенных из органов животных. *Успехи современной биологии*. 2020; 140 (2): 140–8. <https://doi.org/10.31857/S004213242002012X>. (Zhurkovich I.K., Kovrov N.G., Ryzhak G.A., Mironova E.S., Khavinson, V.Kh. Identification of short peptides in the composition of polypeptide complexes isolated from animal organs. *Uspekhi sovremennoj biologii*. 2020; 140 (2): 140–8. <https://doi.org/10.31857/S004213242002012X> (in Russian))
3. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы – эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена, 2014; 271. (Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide geroprotectors – epigenetic regulators of the physiological functions of the organism. SPb.: RGPU im. A.I. Gercena, 2014; 271 (in Russian))
4. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology*. 2010; 11 (2): 139–49.
5. Khavinson V.Kh., Morozov, V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrinology Letters*. 2003; 24 (3/4): 233–40.
6. Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ. СПб.: Гиппократ, 2020; 336. (Smirnov V.S., Zarubaev V.V., Petlenko S.V. Pathology biology and control of influenza and SARS. SPb.: Gippokrat, 2020; 336 (in Russian))
7. Zhukova G.V., Schikhlyarova A.I., Barteneva T.A., Shevchenko A.N., Zakharyuta F.M. Effect of thymalin on the tumor and thymus under conditions of activation therapy in vivo. *Bull Exp. Biol. Med.* 2018; 165 (1): 80–3. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4104-z>.
8. Долина А.Б., Кузник Б.И., Розенберг В.Я., Вишнякова Т.М., Витковский Ю.А. Влияние тималина на состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию у детей с вторичным инфекционным эндокардитом. *Медицинская иммунология*. 2010; 12 (4–5): 381–6. (Dolina A.B., Kuznik B.I., Rozenberg V.YA., Vishnyakova T.M., Vitkovskij YU.A. The influence of thymalin on the state of immunity and lymphocyte-platelet adhesion in children with secondary infective endocarditis. *Medicinskaya immunologiya*. 2010; 12 (4–5): 381–6 (in Russian))
9. Khlystova ZS, Kalinina I, Shmeleva SP. Thymalin in developing respiratory organs of human fetus. *Bull Exp. Biol. Med.* 2003; 135 (6): 600–2. <https://doi.org/10.1023/a:1025449923475>.
10. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Будажабон Г.Б., Сизоненко В.А. Влияние тималина на свертываемость крови и содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с ожоговой болезнью. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2000; 159 (5): 39–43. (Kuznik B.I., Vitkovskii Yu.A., Budazhabon G.B., Sizonenko V.A. Effects of thymalin on blood coagulation and contents of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with burns. *Vestn Khir im. I.I. Grek*. 2000; 159 (5): 39–43 (in Russian))
11. Silin D.S., Lyubomska O.V., Ershov F.I., Frolov V.M., Kutsyna G.A. Synthetic and natural immunomodulators acting as interferon inducers. *Curr Pharm Des.* 2009; 15 (11): 1238–47. <https://doi.org/10.2174/138161209787846847>.
12. Smirnov V.S., Petlenko S.V., El'tsin S.S. Application thymogen for preoperative preparation of elderly patients with tumor processes in abdominal cavity. *Adv Gerontol.* 2011; 24 (2): 278–84.
13. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation*, Basel (Switzerland): Karger AG. 2005; 104.
14. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N., Yakhimov A., Baitin D., Afanasyeva A., Petukhov M. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA. *Nucleic Acids Research*. 2019; 47 (20): 10553–63. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz850>
15. Solovyev A.Y., Tarnovskaya S.I., Chernova I.A., Shataeva L.K., Skorik Y.A. The interaction of amino acids, peptides, and proteins with DNA. *Int. J. Biol. Macromol.* 2015; 78: 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.03.054>.

Поступила 8 июля 2020 г.

**Для цитирования:** Хавинсон В.Х., Журкович И.К., Рыжак Г.А., Миронова Е.С., Ковров Н.Г. Идентификация коротких пептидов: оптимизация таргетных терапевтических свойств лекарственного препарата тимуса. *Молекулярная медицина*. 2021; 19 (3): 32–37. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-03-05>

**For citation:** Khavinson V.Kh., Zhurkovich I.K., Ryzhak G.A., Mironova E.S., Kovrov N.G. Identification of short peptides: optimization of target therapeutic properties of the thymus medicine. *Molekulyarnaya meditsina*. 2021; 19 (3): 32–37 (in Russian). <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-03-05>