

успешный опыт применения Тималина для повышения эффективности вакцинации от штаммов вируса гриппа, вызывающих острые респираторные заболевания и пневмонию [2], можно полагать, что этот пептидный препарат будет способствовать пролонгации защитного эффекта при вакцинации против SARS-CoV-2.

Список литературы:

1. Смирнов В.С., Петленко С.В., Ельцин С.С. Применение Тимогена для предоперационной подготовки больных пожилого возраста с опухолевыми процессами в брюшной полости// Успехи геронтологии. 2011. Т. 24. №2.С. 278-284.
2. Хохлов Д.Т., Дегтярев А.А., Захаров В.Е., Фургал С.М., Хавинсон В.Х.Профилактическая эффективность тималина в сочетании с вакцинными препаратами// Военно-медицинский журнал им. Н.И. Пирогова. 1987. № 1. С. 37-39.
3. Khavinson V., Linkova N., Dyatlova A., Trofimova S.V. Peptides: prospects for use in the treatment of COVID-19 // Molecules. Special Issue "Peptide Therapeutics 2.0". 2020. Vol.25. Issue 19. 4389. 21 p. doi: 10.3390/molecules25194389.
4. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Kvetnoy I.M.,Polyakova V.O., Drobintseva A.O., Kvetnaia T.V., Ivko O.M.Thymalin: activation of differentiation of human hematopoietic stem cells // Bull. Exp. Biol. Med. 2020. Vol. 170. N 1. P. 118-122. DOI: 10.1007/s10517-020-05016-z.
5. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N., Yakimov A., Baitin D., Afanasyeva A., Petukhov M. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA // Nucleic Acids Research. 2019. Vol. 47, N 20. P. 10553-10563. doi: 10.1093/narlgkz850.

Линькова Н.С.¹, Фридман Н.В.¹, Гутоп Е.О.¹, Дудков А.В.¹, Мякишева С.Н.¹, Хавинсон В.Х.^{1,2}

Lin'kova N.S.¹, Fridman N.V.¹, Gutop E.O.¹, Dudkov A.V.¹, Myakisheva C.N.¹, Khavinson V.Kh.^{1,2}

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия;

¹Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия;

²Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

УЛЬТРАКОРОТКИЕ ПЕПТИДЫ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

ULTRA SHORT PEPTIDES: MOLECULAR AND CLINICAL ASPECTS OF BIOLOGICAL ACTIVITY

Abstract. Ultrashort peptides KE (Lys-Glu), AED (Ala-Glu-Asp), AEDG (Ala-Glu-Asp-Gly) are physiologically active components of polypeptide drugs. These peptides regulate the functions of the immune, endocrine, and antioxidant systems. Ultrashort peptides are capable of binding to specific DNA sequences in the promoters of the P16, SLC3A2, SIRT1, SIRT6, COL1A1 genes. Peptides KE, AED, AEDG regulate synthesis of proapoptotic protein p16, histone deacetylases Sirt1, Sirt6, glycoprotein CD98hc and collagen type 1, which leads to an increase in the dermis and epidermis thickness, which decreases with ageing. Under the influence of peptides, the functions and quality of the skin are improved. The data obtained indicate the effectiveness of the ultrashort peptides application in dermatology.

В настоящее время в дерматологии возрастает интерес к пептидным препаратам. Пептиды – регуляторы функций кожи, информация о которых опубликована в международных базах данных. Эти пептиды можно разделить на 4 функциональные группы: 1 – иммуномодуляторы (α - и β -дефенсины, пептиды на основе факторов роста и цитокинов); 2 - пептиды, восстанавливающие гомеостаз внеклеточного матрикса (матрикины - GNK, GEK, KTTKS, KFK, KVK, VGVAPG, карнозин, «коллагеновые» пептиды); 3 – пептиды-блокаторы нервно-мышечной передачи (EEMQRRR, GQMQR); 4 - полифункциональные пептиды. В 4 группу входят пептиды, участвующие в регуляции гомеостаза внеклеточного матрикса, пролиферации и апоптоза фибробластов кожи, иммунопротекции, обладающие антиоксидантным и вазопротекторным действием. К ним относятся ультракороткие пептиды KE, AED, AEA, KED, AcSDKP, AEDG. В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии были выделены из экстрактов и затем синтезированы ультракороткие пептиды, регулирующие функции фибробластов кожи: KE (Lys-Glu), AED (Ala-Glu-Asp), AEDG (Ala-Glu-Asp-Gly). Эти пептиды являются физиологически активными компонентами полипептидных комплексов эпифиза (лекарственный препарат Эпиталамин), хрящей (лекарственный препарат Хондролукс) и тимуса (лекарственный препарат Тималин)[1, 6].

Пептид KE - регулятор функций иммунной системы и дифференцировки стволовых клеток, оказывающий антиоксидантное, онкостатическое, стресс-протекторное действие[4, 6, 8]. Пептид AED восстанавливает минеральную плотность костной ткани, эффективен при остеоартрозе коленных суставов и активирует пролиферацию фибробластов хрящевой ткани [5]. Пептид AEDG – регулятор функций эпифиза и геропротектор, активатор синтеза мелатонина. Этот пептид участвует в регуляции функций эндокринной, иммунной, нервной, сердечно-сосудистой систем, оказывает онкостатическое, антиоксидантное, стресс-протекторное действие и увеличивает продолжительность жизни в исследованиях *in vivo*[4,7].

Методами физико-химии и молекулярного моделирования установлено, что ультракороткие пептиды могут комплементарно связываться с определенными последовательностями двунитевой ДНК в составе нуклеосомы. Это связывание в промоторной области генов приводит к регуляции их экспрессии и синтеза соответствующих белков[8]. Предполагается, что пептид AEDG может комплементарно связываться с последовательностью ДНК ACCG в промоторах генов, кодирующих белки p16 и CD98hc (табл.). В модели репликативного старения культур фибробластов кожи установлено, что пептид AEDG в 1,7 раза снижает синтез проапоптотического белка p16 и в 1,5 раза повышает экспрессию белка CD98hc – маркера функциональной активности фибробластов кожи [2]. Пептид AED может комплементарно связываться с последовательностью ДНК CGGG в промоторах генов, кодирующих белки Sirt1 и α 1-цепь коллагена I типа (табл. 1). В модели

репликативного старения культур фибробластов кожи пептид AED в 2 и 2,7 раза повышает синтез белка Sirt1 и коллагена 1 типа [3]. Коллаген I типа является одним из основных структурных белков, синтезируемых фибробластами кожи. Синтез коллагена указывает на высокую функциональную активность этих клеток.

Таблица 1

Предполагаемые сайты связывания пептидов в промоторах генов человека

Название гена и кодируемого им белка	Промотор	Комплементарный пептид
<i>SIRT6/Sirt6</i>	5'TCCGGCGGAAGCGGCCTCAACAAGGGAAACTTTATTG TTCCCGTGGGGCAG TCGAGG ATG 3'	KE
<i>SIRT1/Sirt1</i>	5' CGGGT CACGTGATGGGGTTTAAATCTCCCGCAGCCGG AGCCG CGGGGG CGCCAGTGCCGC 3'	AED
<i>COL1A1/ α1-цепь коллагена I типа</i>	5'CTGCTCTCCATCAGGACAGTATAAAAGGGGGCC CGGGC CAGTCGTCCGGAGCAGAC CGGG AG 3'	
<i>P16/p16</i>	5'ACCAGAGGGTGGGGCGG ACCG CGTGCGCTCGGCGGCT GCGGAGAGGGGGAGAGCAGGCAG 3'	AEDG
<i>SLC3A2/CD98hc (тяжелая субъединица)</i>	5'CACGAGGGTGGGTGACTCAGCGTCCTCCTTCCCGCGG GCGCCAGAAGCCAGTTGCA ACCG 3'	

Жирным подчеркнутым шрифтом выделены предполагаемые сайты связывания пептидов в промоторах генов фибробластов кожи человека. Промоторы генов взяты из EukaryoticPromoterDatabase.

Пептид KE может комплементарно связываться с последовательностью ДНК TCGAV в промоторе гена, кодирующего белок Sirt6. В модели репликативного старения культур фибробластов кожи пептид KE в 2,4 раза повышает синтез белка Sirt6[3]. Пептидная регуляция синтеза сиртуинов в фибробластах кожи является важным механизмом геропротекции. Sirt1 снижает активность NFκB, COX-2 и продукцию iNOS, оказывая противовоспалительный эффект. Sirt6 способствует замедлению репликативного старения клеток и увеличению продолжительности жизни. Sirt6 участвует в репарации ДНК, ингибирует патологические сигнальные каскады, связанные с IGF-1 и нарушением функций антиоксидантной системы. На основании данных о молекулярном механизме геропротекторного действия пептидов в отношении фибробластов кожи было проведено исследование их эффективности у женщин разного возраста.

Женщины контрольной группы получали физиологический раствор методом лекарственного электрофореза на область кожи лица, 1 раз в неделю в течение 8 недель. Пациентки первой группы по той же схеме получали пептиды KE, AED, AEDG методом лекарственного электрофореза. Пациентки второй группы в дополнение к лекарственному электрофорезу пептидами перорально получали полипептидный комплекс эпифиза и хрящей

по 2 капсулы в день в течение 8 недель. В каждой группе было по 15 женщин среднего и пожилого возраста.

По данным опросника «Дерматологический индекс качества жизни» после применения пептидов у женщин среднего возраста в 2 раза, а у пациенток пожилого возраста на 30% возростала удовлетворенность качеством и внешним видом кожи. Критериями оценки при анкетировании служили: ощущение сухости кожи, цвет от нормального до тусклого, поверхностный рельеф кожи, гладкость, наличие расширенных капилляров, выраженность морщин, пигментных пятен. По данным сканограмм УЗИ у женщин среднего возраста 1 и 2 групп толщина дермы повышалась соответственно на 20 и 33% по сравнению с контролем. Толщина эпидермиса у женщин среднего и пожилого возраста 2 группы увеличивалась соответственно на 50 и 15%. У женщин пожилого возраста 1 и 2 групп толщина эпидермиса повышалась соответственно на 19 и 38% по сравнению с контролем.

Таким образом, короткие пептиды KE, AED, AEDG могут взаимодействовать с промоторами генов, кодирующих белки (SIRT1, SIRT6, p16, CD98hc, коллаген I типа) - маркеры функциональной активности фибробластов кожи. Это способствует нормализации функций фибробластов кожи при репликативном старении. По данным анкетирования и оценки толщины эпидермиса и дермы методом УЗИ полипептидные комплексы и входящие в их состав короткие пептиды KE, AED, AEDG повышают толщину эпидермиса и дермы у женщин среднего и пожилого возраста. Полученные данные указывают на эффективность применения пептидных биорегуляторов методами электрофореза и *peros* для замедления инволютивных процессов в коже. Эти пептиды могут применяться для повышения качества жизни и удовлетворенности своим внешним видом у женщин среднего и пожилого возраста.

Список литературы:

1. 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. Т. 140, № 2. С. 140-148. doi: 10.31857/S004213242002012X.
2. Линькова Н.С., Дробинцева А.О., Орлова О.А., Кузнецова Е.П., Полякова В.О., Кветной И.М., Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция функций фибробластов кожи при их старении *invitro* // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2016. №1. С. 40-44. doi: 10.1007/s10517-016-3370-x.
3. Фридман Н.В., Линькова Н.С., Кожевникова Е.О., Гутоп Е.О., Хавинсон В.Х. Сравнительное влияние пептидов KE и AED на функциональную активность фибробластов кожи человека при их репликативном старении // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2020. № 3. С. 197-201. doi: 10.47056/1814-3490-2020-3-197-201.
4. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 3. – 165-177. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177
5. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, нормализующий метаболизм в костной и хрящевой тканях, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. Патент РФ № 2299741 от 30.05.2006.
6. 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. Т. 19, № 3. С. 32-37. doi: 10.29296/24999490-2021-03-05
7. Khavinson V., Diomede F., Mironova E., Linkova N., Trofimova S., Trubiani O., Caputi S., Sijari B. AEDG Peptide (Epitalon) Stimulates Gene Expression and Protein Synthesis during Neurogenesis:

Possible Epigenetic Mechanism // *Molecules*. 2020. Vol. 25, Issue 3, 609. 17 p. doi:10.3390/molecules25030609.

8. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N., Yakimov A., Baitin D., Afanasyeva A., Petukhov M. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA // *Nucleic Acids Research*. 2019. Vol. 47, N 20. P. 10553-10563. doi:10.1093/nar/gkz850.

Е.И. Сахенберг¹, Е.О. Гутоп², Н.С. Линькова², Н.В. Фридман²

Sachenberg E.I.¹, Gutop E.O.², Linkova N.S.², Fridman N.V.²

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия;

¹ Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия;

² Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia;

ПЕПТИД АЕД СТИМУЛИРУЕТ ПРОЛИФЕРАЦИЮ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ХОНДРОЦИТОВ

AED PEPTIDE STIMULATES PROLIFERATION AND VIABILITY OF CHONDROCYTES

Abstract. *The AED peptide possesses chondroprotective properties and regulates the functions of skin fibroblasts during replicative ageing. The aim of the study is to evaluate the effect of the AED peptide on the proliferation and viability of rat cartilage cells in an insufficient nutrient intake model. The study was carried out on a rat primary cartilage cell culture. The model of unfavorable conditions for cell growth was represented by a nutrient medium without the addition of bovine embryo serum. The assessment of cell viability and their proliferative activity was carried out using the MTS test. AED peptide at concentrations of 100 and 200 µg/ml increased the number of viable cells in serum-free medium at 48 h and 72 h of cultivation by 12-18%. The possibility of interaction of the AED peptide with CGGG DNA major groove sequence has been demonstrated by the method of molecular modeling. In the promoter of Mki67 gene, encoding the proliferative Ki67 protein, 4 putative binding sites for the AED peptide were found. Thus, the AED peptide can interact with the Mki67 gene promoter, which enhances the proliferation and viability of cartilage cells. The data obtained are important for understanding the chondroprotective effect of the AED peptide and its ability to activate the functions of skin fibroblasts during ageing.*

Актуальность. Пептид АЕД является физиологически активным компонентом пептидного препарата, выделенного из хрящей крупного рогатого скота [1]. Для пептидного комплекса хрящей и пептида АЕД показана эффективность перорального применения при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника и остеоартрозе коленных суставов. Эти пептиды восстанавливают минеральную плотность костной ткани в модели остеопороза у крыс и стимулируют рост органотипической культуры хряща крыс [5]. Кроме того, пептид АЕД повышает синтез сиртуинов-1,6 и коллагена I типа в фибробластах кожи человека при их репликативном старении [4].

Цель исследования – оценить влияние пептида АЕД на жизнеспособность и пролиферацию клеток хряща крысы в модели недостаточного поступления питательных веществ.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
“Научно-исследовательский институт медицинской приматологии”
(ФГБНУ “НИИ МП”)

**IV МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ
МЕДИЦИНСКОЙ ПРИМАТОЛОГИИ»**

***КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕНА 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
АКАДЕМИКА БОРИСА АРКАДЬЕВИЧА ЛАПИНА***



Сочи – Адлер, 1 - 3 ноября 2021 года

УДК 001(063):61:57
ББК 72
М 75

IV МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПРИМАТОЛОГИИ» (Сочи – Адлер, 1 - 3 ноября 2021 года) [Электронный ресурс]/ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии». –Сочи:ФГБНУ «НИИ МП», 2021. – 274 с.

Сборник научных статей составлен по итогам IV МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПРИМАТОЛОГИИ», прошедшей 1-3 ноября 2021 года в г. Сочи.

В издание вошли публикации ученых-исследователей, посвященные актуальным проблемам медицинской приматологии.

Материалы сборника могут быть использованы научными работниками, аспирантами и студентами в научно-исследовательской, учебно-методической и практической работе.

Ответственность за аутентичность и точность цитат, имен, названий и иных сведений, а так же за соблюдение законов об интеллектуальной собственности несут авторы публикуемых материалов.

УДК 001(063):61:57
ББК 72

***КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕНА 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
АКАДЕМИКА БОРИСА АРКАДЬЕВИЧА ЛАПИНА***

© ФГБНУ "НИИ МП", 2021