

УДК 577.112:613.98

DOI 10.24412/2312-2935-2024-3-359-376

## **БИОАКТИВНЫЕ ПЕПТИДЫ, ИСТОЧНИКИ И ВОЗМОЖНЫЕ МЕТОДЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ ДЛЯ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Н.И. Жернакова<sup>1</sup>, Т.Ю. Лебедев<sup>1</sup>, И.П. Почтаева<sup>2</sup>, Е.Е. Шостак<sup>3</sup>, А.И. Тартаковский<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва

<sup>3</sup>АНО НИМЦ «Геронтология», г. Москва

**Введение.** Глобальная демографическая тенденция к постарению населения, заставляет искать новые, более эффективные способы геропротекции и лечения хронических заболеваний, характерных для пациентов пожилого и старческого возраста. В процессе поиска фармакологических средств, позволяющих замедлить развитие возрастных инволютивных изменений и продлить период активного долголетия, представляются перспективными биоактивные пептиды. В связи с этим, анализ возможных источников и методов получения биоактивных пептидов представляется актуальным и практически значимым.

**Цель исследования:** изучить актуальные литературные данные об источниках, методах и способах получения биоактивных пептидов.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели были использованы научные методы теоретического исследования (индукция, дедукция, анализ, синтез и др.). В процессе исследования отбирались и анализировались сведения об источниках и способах получения биоактивных пептидов. Оценивались потенциальные возможности их использования в гериатрической практике. Поиск информации осуществлялся среди литературных источников, находящихся в открытом доступе и индексируемых базами данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что известные науке биоактивные пептиды являются большой группой органических соединений, число которых составляет порядка полутора тысяч. Известно, что некоторые биоактивные пептиды обладают свойствами, которые могут быть полезными в гериатрической практике. Однако производство биоактивных пептидов в товарных количествах требует наличия соответствующей сырьевой базы и технологий их получения. В качестве сырья для промышленного производства биоактивных пептидов могут быть использованы белки животного и растительного происхождения. Для получения биоактивных пептидов могут быть использованы методы ферментативного гидролиза, микробной ферментации, химического синтеза, а также рекомбинантные ДНК технологии. Существующие технологии производства биоактивных пептидов позволяют, при необходимости, производить их в товарных количествах. Учитывая содержание белка в отходах рыбоперерабатывающей и мясо-молочной промышленности, а также количество таких отходов, можно говорить о наличии сырьевой базы, необходимой для промышленного производства биоактивных пептидов.

**Заключение.** Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на наличие сырьевой базы, необходимой для производства и получения биоактивных пептидов, а также

свидетельствуют о существовании требующихся для этого технологий. Все это создает предпосылки для успешной организации промышленного производства фармацевтических препаратов, созданных на основе биоактивных пептидов и обладающих геропротективными, а также иными эффектами, полезными для гериатрической практики.

**Ключевые слова:** биоактивные пептиды, источники получения, способы получения, использование в гериатрии

## **BIOACTIVE PEPTIDES, SOURCES AND POSSIBLE METHODS OF THEIR OBTAINING FOR GERIATRIC PRACTICE (LITERATURE REVIEW).**

*N.I. Zhernakova<sup>1</sup>, T.Yu. Lebedev<sup>1</sup>, I.P. Pochitaeva<sup>2</sup>, E.E. Shostak<sup>3</sup>, A.I. Tartakovsky<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Belgorod state national research University, Belgorod*

<sup>2</sup>*Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA, Moscow*

<sup>3</sup>*Research Medical Centre «GERONTOLOGY», Moscow*

**Introduction.** The global demographic trend towards the aging of the population forces us to look for new, more effective ways of geroprotection and treatment of chronic diseases that is common for elderly and senile cases. In the process of searching for pharmacological agents that can slow down the development of age-related involution and prolong the period of active longevity, bioactive peptides seem promising. In this regard, the analysis of possible sources and methods for obtaining bioactive peptides seems relevant and practically significant.

**Research objectives** were studying and analysis of the relevant literature data on the sources and methods of bioactive peptides obtaining.

**Materials and methods.** Scientific methods of theoretical research (induction, deduction, analysis, synthesis, etc.) were used. Information about the sources and methods of bioactive peptides obtaining was selected and analyzed. The potential possibilities of this peptides use in geriatric practice were evaluated. The information was searched among the publicly available literature sources that are indexed by the databases of Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, and RSCI.

**Results and their discussion.** It has been established that bioactive peptides known to science are a large group of organic compounds, the number of which is about one and a half thousand. It is known that some bioactive peptides have properties that may be useful in geriatric practice. However, the production of bioactive peptides in commercial quantities requires the availability of appropriate raw materials and technologies. Animal and vegetable proteins can be used as raw materials for the industrial production of bioactive peptides. Methods of enzymatic hydrolysis, microbial fermentation, chemical synthesis, as well as recombinant DNA technologies can be used to obtain bioactive peptides. Existing technologies for the production of bioactive peptides allow, if necessary, to produce them in commercial quantities. Taking into account the protein content in waste from the fish processing and meat and dairy industries, as well as the amount of such waste, we can talk about the availability of a raw material base that is necessary for the industrial production of bioactive peptides.

**Conclusion.** Thus, the results of the study indicate on the availability of the raw material base that is necessary for the production of bioactive peptides, and also indicate on the existence of the technologies that is required for this. All this creates prerequisites for the successful organization of

industrial production of pharmaceuticals that is based on bioactive peptides and that have geroprotective and other effects that are useful for geriatric practice.

**Key words:** bioactive peptides, sources of production, methods of production, use in geriatrics

**Введение.** Развитие гериатрии и клинической медицины в целом, привело к значительному увеличению средней продолжительности жизни населения. При сохранении существующих демографических тенденций, к 2050 году, каждый пятый человек преодолевает порог пожилого возраста [1]. Уже сейчас многие авторы считают старость одним из универсальных, естественных этапов человеческой жизни [2]. Тем не менее, увеличение среднего возраста в XXI веке стало не только триумфом, но и вызовом современному обществу [1]. Стабильная демографическая тенденция к постарению населения создает целый ряд проблем экономического, социального и медицинского характера [3].

Увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста заставляет искать новые, более эффективные способы геропротекции. Среди фармакологических средств, позволяющих замедлить развитие возрастных инволютивных изменений, продлить период активного долголетия, представляются перспективными биоактивные пептиды [4]. В настоящее время установлено, что многие биоактивные пептиды имеют эффекты, которые могут оказаться полезными при ведении пациентов пожилого и старческого возраста. Показано, что данные пептиды могут обладать не только геропротективным, но и антигиперлипидемическим, антигипертензивным, антитромботическим, антиоксидантным, противомикробным и тераностическим действием [5]. Некоторые биоактивные пептиды обладают опиоидной активностью [6], некоторые из них можно использовать для создания систем адресной доставки лекарственных средств [7]. Биоактивные пептиды можно использовать для хелатирования тяжелых металлов, помогающего выводить эти металлы из организма [5].

Уже известные свойства биоактивных пептидов позволяют обсуждать возможности их использования при лечении многих хронических заболеваний, в том числе, ассоциированных с пожилым и старческим возрастом [8]. Учитывая перспективность применения биоактивных пептидов для геропротекции и лечения возраст-ассоциированных заболеваний, анализ существующих источников и методов получения биоактивных пептидов представляется актуальным и практически значимым.

**Цель исследования:** изучить актуальные литературные данные об источниках, методах и способах получения биоактивных пептидов.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели были использованы научные методы теоретического исследования (индукция, дедукция, анализ, синтез и др.). В процессе исследования отбирались и анализировались сведения об источниках и способах получения биоактивных пептидов. Оценивались потенциальные возможности их использования в гериатрической практике, в том числе при ведении пациентов с хроническими заболеваниями, ассоциированными с пожилым и старческим возрастом. Поиск информации осуществлялся среди литературных источников, размещенных в открытом доступе и индексируемых базами данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ.

**Результаты и их обсуждение.** Пептидами называют органические соединения, молекулы которых построены из небольшого количества аминокислот, соединенных между собой пептидными связями [9]. Эти связи являются ковалентными и возникают в результате химической реакции между аминогруппой и карбоксильной группой расположенных рядом аминокислот. В процессе соединения молекул аминокислот между собой высвобождаются молекулы воды [10]. Для построения молекулы пептида нужно значительно меньшее количество аминокислот, чем для создания белковой молекулы. Обычно, пептиды содержат от 2 до 40 аминокислотных остатков, а молекулярная масса этих органических соединений не превышает 5000 Да [11]. Биоактивные пептиды способны воздействовать на пищеварительную, эндокринную, сердечно-сосудистую, иммунную и нервную системы пациентов [9].

В настоящее время известно порядка 1500 различных биоактивных пептидов [12]. Некоторые из них были обнаружены в природе в свободном виде, некоторые – синтезированы химическим путем. Однако большая часть известных биоактивных пептидов встроена в длинные пептидные цепи белковых молекул и может быть выделена из них в процессе гидролиза [9]. Поскольку большинство биоактивных пептидов были получены в результате расщепления пептидных цепей белковых молекул, многие авторы называют их специфическими белковыми фрагментами, способными воздействовать на здоровье и различные функции человеческого организма [13].

В качестве сырья для промышленного производства биоактивных пептидов могут быть использованы белки животного и растительного происхождения [14]. Фактически, биоактивные пептиды можно выделить почти из любых биологических организмов [5]. Однако, выбирая источник получения биоактивных пептидов, следует учитывать

экономическую эффективность этого процесса. Последняя зависит от многих факторов, например, от содержания пептидов в исходном сырье, количества этого сырья и его доступности, применяемых способов экстракции пептидов и их очистки и т.д. [9]. Сырье для промышленного производства биоактивных пептидов может быть животного и растительного происхождения. В частности, источником биоактивных пептидов могут быть богатые белком отходы работы скотобоен и рыбоперерабатывающих предприятий.

Моря и океаны представляют собой щедрый источник белка для производства биоактивных пептидов. Например, в 2017 году общемировой объем производства рыбы, составил 174 миллиона тонн [15]. При этом в процессе промышленной переработки рыбы и морепродуктов доля отходов может достигать 75% от общего веса улова [16]. Поэтому использование отходов рыбоперерабатывающей промышленности в качестве сырья для получения биоактивных пептидов может быть еще и полезным для экологии [16].

Среди биоактивных пептидов, выделенных из морских обитателей (губок, моллюсков и др.), оказались вещества, обладающие противоопухолевой активностью [17, 18 и др.]. Учитывая, что риск развития злокачественных неоплазий существенно возрастает в пожилом и старческом возрасте [19], биоактивные пептиды, полученные из морского сырья, могут иметь большое значение для гериатрической практики.

В качестве сырья животного происхождения, которое может быть использовано для производства пептидов, наряду с рыбой и морепродуктами заслуживают упоминания молоко и продукты его переработки, яйца домашних птиц, продукты мясопереработки.

Из молочного белка были получены пептиды, обладающие опиоидными свойствами и способные оказывать морфиноподобное действие на центральную нервную систему [20]. Из женского грудного молока были получены пептиды, способные подавлять активность ангиотензинпревращающего фермента, предотвращать формирование тромбов, вызывать цитотоксические и противоопухолевые эффекты [21]. Из молока ослиц были получены пептиды, обладающие антиоксидантным эффектом [22]. Перспективным источником молочного белка, пептидов и аминокислот для промышленного производства биоактивных пептидов может быть молочная сыворотка, которая в больших количествах образуется в процессе переработки молока [23].

Еще одним источником для получения биоактивных пептидов может быть яичный белок. Из яичного белка был получен пептид, подавляющий активность ангиотензинпревращающего фермента, причем данный пептид оказался устойчивым к

перевариванию в желудочно-кишечном тракте [24]. Помимо антигипертензивного эффекта, пептиды, полученные из белка куриных яиц, обладали антимикробной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью [25].

Среди пептидов, полученных из белков красного мяса, были обнаружены вещества, обладающие антиоксидантным, противомикробным и антигипертензивным эффектами [9, 26, 27]. Для производства биоактивных пептидов лучше подходят саркоплазматические белки, на долю которых приходится от 22% до 25% общей массы белков мышечной ткани [28]. Белки соединительной ткани (например, коллаген), сложнее использовать для получения биоактивных пептидов из-за их плохой растворимости в органических растворителях [5]. Однако это не исключает использование коллагена для получения биоактивных пептидов, особенно, с учетом его высокого содержания в отходах мясоперерабатывающей промышленности [29].

Еще одним источником сырья для получения биоактивных пептидов являются различные микроорганизмы. Антимикробные пептиды бактерий называются бактериоцинами. Бактериоцины помогают вырабатывающим их бактериям уничтожать другие микроорганизмы и дают преимущество в борьбе за выживание [30]. Бактериоцины устойчивы к воздействию тепла, кислой среды, слабых органических растворителей, холода, солей. Однако они, как правило, чувствительны к воздействию кишечных протеаз человека [31].

Белки растительного происхождения также могут быть использованы для получения пептидов. Среди биоактивных пептидов растительного происхождения выявлены вещества, обладающие антигиперхолестеринемическим, антигипертензивным, антиоксидантным, иммуномодулирующим, противодиабетическим и противомикробными свойствами [32]. Перечисленные эффекты могут представлять интерес для лечения заболеваний сердца и сосудов, характерных для пациентов пожилого и старческого возраста.

Сырье для биоактивных пептидов растительного происхождения дешевле соответствующего сырья животного происхождения, кроме того, оно обладает меньшей иммуногенностью [5]. В отличие от большинства растительных белков, белки зародышей пшеницы содержит незаменимые аминокислоты. Поэтому их ценность для производства биоактивных пептидов сопоставима источниками белка животного происхождения [33]. В растениях обнаружены антимикробные пептиды, токсичные для различных грамотрицательных и грамположительных бактерий [34]. С учетом того, что все больше

патогенных бактерий приобретают устойчивость к антибиотикам, изучение этих веществ может иметь большое значение для гериатрической практики.

Для получения биоактивных пептидов разработаны различные методы. Чаще всего среди них упоминаются ферментативный гидролиз, микробная ферментация, химический синтез и рекомбинантные ДНК технологии.

Ферментативный гидролиз считается наиболее простым и распространенным методом получения биоактивных пептидов [35]. Для более активного протекания процессов гидролиза, современные технологии предлагают дополнительно воздействовать на эти процессы различными физическими факторами: высокочастотным ультразвуком, микроволнами, импульсными электрическими полями, нагревом при помощи электрического тока (ohmic heating) и т.п. [36]. В принципе, для расщепления белковых молекул на пептиды и аминокислоты может быть использована еще более простая и дешевая реакция химического гидролиза, которая происходит при нагревании белка в присутствии кислот или щелочей. Однако, в отличие от ферментативного, химическому гидролизу не хватает селективности и специфичности, а протекание процессов химического гидролиза сложнее контролировать. [37].

Результаты ферментативного гидролиза сильно зависят от типа энзима, который используется для расщепления пептидных связей. В процессах ферментативного гидролиза могут быть использованы специфические и неспецифические энзимы, полученные из растений и микроорганизмов, а также протеазы желудочно-кишечного тракта [5]. Чаще всего, для ферментативного гидролиза применяются пепсин, трипсин, химотрипсин, субтилизин, термолизин, протеиназа К, папаин, плазмин, алкалаза и аминоксипептидаза [37]. Помимо энзима, примененного для процесса ферментативного гидролиза, на результаты последнего влияют белок, который подвергается гидролизу, степень проведенного гидролиза, а также методы, использованные для разделения конечных продуктов ферментации [5].

Метод микробной ферментации основан на способности некоторых бактерий вырабатывать гидролазы – энзимы, способные расщеплять белковые молекулы на более мелкие фрагменты. По сути, метод микробной ферментации является разновидностью ферментативного гидролиза, который осуществляется путем культивирования определенных бактерий на питательных средах, содержащих белок, подлежащий переработке в биоактивные пептиды. Метод микробной ферментации дешевле традиционного

ферментативного гидролиза, а микроорганизмы, которые используются для микробной ферментации – безопасны для здоровья человека [38].

В отличие от вышеописанных методов, основанных на расщеплении длинных пептидных цепей белковых молекул на более короткие пептидные цепи биоактивных пептидов, химический синтез позволяет получать пептиды путем соединения аминокислот между собой в определенном порядке. В процессе синтеза биоактивных пептидов могут также соединяться не отдельные аминокислоты, а фрагменты пептидных цепей (метод конденсации фрагментов) [14].

Для синтеза пептидов используется один из двух протоколов. Первый предусматривает синтез пептидов в растворе (solution-phase synthesis, SPS), второй известен под именем технологии твердофазного синтеза (solid-phase synthetic procedure, SPPS). Технология синтеза пептидов в растворе не требует дорогостоящего оборудования [39], однако получение нужного пептида при помощи этой технологии требует больше времени, чем при использовании технологии твердофазного синтеза [40]. Кроме того, по мере увеличения длины пептидной цепи ухудшается ее растворимость в органических растворителях, что затрудняет получение в растворе пептидов, содержащих более 20 аминокислотных остатков [41]. При использовании метода твердофазного синтеза, сборка молекул пептида осуществляется на нерастворимой полимерной подложке. Сам синтез осуществляется посредством последовательного соединения между собой остатков аминокислот с защищенными альфа-амино- и боковыми группами [42]. Протокол твердофазного синтеза позволяет синтезировать пептидные цепи, содержащие до 50 аминокислотных остатков [42]. Однако технология твердофазного синтеза требует использования дорогих оборудования и расходных материалов [43]. Кроме того, расходные материалы, используемые в процессе твердофазного синтеза, токсичны. Поэтому применение технологии твердофазного синтеза в промышленных масштабах может представлять определенную опасность для окружающей среды [44]. Высокая себестоимость пептидов, полученных методом химического синтеза, ограничивает их применение в пищевой промышленности и производстве кормов. Однако применение этого метода можно считать оправданным для получения пептидов, используемых в целях диагностики и лечения. Кроме того, метод химического синтеза может быть применен для получения редких олигопептидов со сложной, замкнутой конформацией молекул [42].

Рекомбинантная ДНК технология получения биоактивных пептидов основана на достижениях генной инженерии, позволяющей модифицировать генетический материал микробной клетки. С целью модификации этого материала используются сверхэкспрессия (overexpression) и клонирование генов, а также сайт-направленный мутагенез (site-directed mutagenesis) [5]. В результате, генетически модифицированная клетка начинает синтезировать один или несколько необходимых пептидов [45]. Использование рекомбинантной ДНК технологии позволяет обеспечить массовое производство необходимого пептида [5].

Помимо создания генетически модифицированных микробных клеток, рекомбинантная ДНК технология может быть реализована на базе бесклеточных рекомбинантных экспрессионных систем, позволяющая синтезировать пептидные цепи *in vitro*. Бесклеточная экспрессионная система представляет собой среду, содержащую компоненты, необходимые для транскрипции и трансляции гена, кодирующего синтез пептида. В бесклеточных экспрессионных системах синтез пептидов осуществляется быстрее, чем при использовании генетически-модифицированных микроорганизмов [46]. Однако высокая стоимость и техническая сложность создания таких систем пока что ограничивают их широкое использование для массового производства специфических пептидов [5].

Следует учитывать, что нужный биоактивный пептид не всегда можно получить, используя один из вышеописанных методов. Многие биоактивные пептиды, были получены путем совместного последовательного применения технологий химического и рекомбинантного синтеза [5].

**Заключение.** Результаты проделанной работы позволяют прийти к следующему заключению. Геропротективные эффекты некоторых биоактивных пептидов, их свойства, которые могут быть полезными при ведении пациентов пожилого и старческого возраста, указывают на целесообразность более активного изучения терапевтических возможностей этих пептидов. Внедрение в гериатрическую практику фармацевтических препаратов, созданных на основе биоактивных пептидов, приведет к необходимости промышленного производства последних. Это будет сложно осуществить без необходимой ресурсной базы и соответствующих технологий. Результаты проведенного исследования подтверждают наличие необходимой сырьевой базы для производства и получения биоактивных пептидов, а также свидетельствуют о существовании требующихся для этого технологий. Все это

создает предпосылки для успешной организации промышленного производства фармацевтических препаратов, созданных на основе биоактивных пептидов и обладающих геропротективными, а также иными эффектами, полезными для гериатрической практики.

### Список литературы

1. Шергенг Н.А., Нафикова А.И. Старение и старость как глобальная проблема современности. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2017;19(7):124-126.
2. Ромашова М.В. Мировая история старения: от античности к современности. Вестник Пермского университета. Серия: История. 2017;(1 (36)):189-197.
3. Jakovljevic M., Kumagai N., Ogura S. Editorial: Global population aging - Health care, social and economic consequences, volume II. Front Public Health. 2023;11:1184950.
4. Хавинсон В.Х. Пептиды, геном, старение. М.: РАН; 2020.
5. Akbarian M, Khani A, Eghbalpour S, Uversky VN. Bioactive Peptides: Synthesis, Sources, Applications, and Proposed Mechanisms of Action. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1445.
6. Tyagi A., Daliri E.B., Kwami Ofosu F., et al. Food-Derived Opioid Peptides in Human Health: A Review. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8825.
7. Todaro B., Ottalagana E., Luin S., Santi M. Targeting Peptides: The New Generation of Targeted Drug Delivery Systems. Pharmaceutics. 2023;15(6):1648.
8. Wang J., Wu Y., Chen Z., et al. Exogenous Bioactive Peptides Have a Potential Therapeutic Role in Delaying Aging in Rodent Models. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1421.
9. Sanchez A., Vazquez A. Bioactive peptides: A review. Food Quality and Safety. 2017;1(1):29-46.
10. Löffler, F.; Cheng, Y.-C.; Förtsch, T.; Dörsam, E.; Bischoff, R.; Breitling, F.; Nesterov-Müller, A. Biofunctional xerography. In Biotechnology of Biopolymers; Elnashar, M., Ed.; InTech: Rijeka, Croatia, 2011.
11. Peptide Applications in Biomedicine, Biotechnology and Bioengineering / Edited by Sotirios Koutsopoulos. 1st ed. Duxford, England: Woodhead Publishing, 2018.
12. Singh B.P., Vij S., Hati S. Functional significance of bioactive peptides derived from soybean. Peptides. 2014;54:171-179.
13. Kitts D.D., Weiler K. Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. Current Pharmaceutical Design. 2003;9:1309-1323.

14. Alzaydi A., Barbhuiya R.I., Routray W., Elsayed A.E., Singh A. Bioactive peptides: Synthesis, applications, and associated challenges. *Food Bioengineering*. 2023;2(3):273-290.
15. Andronova I., Yakimovich E. World fish market: current trends, state and prospects. *RUDN Journal of Economics*. 2019;27(2):259-268.
16. Rustad T., Storror I., Slizyte R. Possibilities for the utilisation of marine by-products. *Int. J. Food Sci. Technol*. 2011;46(10):2001-2014.
17. Jo C., Khan F.F., Khan M.I., Iqbal J. Marine bioactive peptides: Types, structures, and physiological functions. *Food Reviews International*. 2016;33(1):44-61.
18. Zhang Q.T., Liu Z.D., Wang Z., et al. Recent Advances in Small Peptides of Marine Origin in Cancer Therapy. *Mar Drugs*. 2021;19(2):115.
19. Berben L., Floris G., Wildiers H., Hatse S. Cancer and Aging: Two Tightly Interconnected Biological Processes. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1400.
20. Park Y.W., Nam M.S. Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products: A Review. *Korean J. Food Sci. Anim. Resour*. 2015;35(6):831-840.
21. Ferranti P., Traisci M.V., Picariello G., et al. Casein proteolysis in human milk: Tracing the pattern of casein breakdown and the formation of potential bioactive peptides. *J. Dairy Res*. 2004;71:74-87.
22. Chiozzi R.Z., Capriotti A.L., Cavaliere C., et al. Purification and identification of endogenous antioxidant and ACE-inhibitory peptides from donkey milk by multidimensional liquid chromatography and nanoHPLC-high resolution mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem*. 2016;408:5657-5666.
23. Olvera-Rosales L.B., Cruz-Guerrero A.E., García-Garibay J.M., et al. Bioactive peptides of whey: obtaining, activity, mechanism of action, and further applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022;63(30):10351–10381.
24. Yu Z., Yin Y., Zhao W. et al. Characterization of ACE-inhibitory peptide associated with antioxidant and anticoagulation properties. *J. Food Sci*. 2011;76:C1149-C1155.
25. Mine Y., Kovacs-Nolan J. New insights in biologically active proteins and peptides derived from hen egg. *World's Poult. Sci. J*. 2006;62:87-96.
26. Lafarga T., Hayes M. Bioactive peptides from meat muscle and by-products: Generation, functionality and application as functional ingredients. *Meat Sci*. 2014;98:227-239.
27. Möller N.P., Scholz-Ahrens K.E., Roos N., Schrezenmeir J. Bioactive peptides and proteins from foods: Indication for health effects. *Eur. J. Nutr*. 2008;47:171-182.

28. Haard N.F., Simpson B.K., Pan B.S. Sarcoplasmic proteins and other nitrogenous compounds. In *Seafood Proteins*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 1994.
29. Nuñez S.M., Guzmán F., Valencia P., et al. Collagen as a source of bioactive peptides: a bioinformatics approach. *Electronic Journal of Biotechnology*. 2020;48:101-108.
30. Seo M.-D., Won H.-S., Kim J.-H., et al. Antimicrobial peptides for therapeutic applications: A review. *Molecules*. 2012;17:12276-12286.
31. Cheikhyoussef A., Pogori N., Chen W., Zhang H. Antimicrobial proteinaceous compounds obtained from bifidobacteria: From production to their application. *Int. J. Food Microbiol.* 2008;125:215-222.
32. Fan H., Liu H., Zhang, Y., et al. Review on plant-derived bioactive peptides: biological activities, mechanism of action and utilizations in food development. *Journal of Future Foods*. 2022;2(2):143-159.
33. Salas C.E., Badillo-Corona J.A., Ramírez-Sotelo G., Oliver-Salvador C. Biologically active and antimicrobial peptides from plants. *BioMed. Res. Int.* 2015;2015:102129.
34. Jenssen H., Hamill P., Hancock R.E. Peptide antimicrobial agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006;19:491-511.
35. Zambrowicz, A.; Timmer, M.; Polanowski, A.; Lubec, G.; Trziszka, T. Manufacturing of peptides exhibiting biological activity. *Amino Acids*. 2013;44:315-320.
36. Ulug S.K., Jahandideh F., Wu J. Novel technologies for the production of bioactive peptides. *Trends in Food Science & Technology*. 2021;108:27-39.
37. Shahidi F., Zhong Y. Bioactive peptides. *J. AOAC Int.* 2008;91:914-931.
38. Raj T., Chandrasekhar K., Kumar A.N., Kim, S.-H. Recent biotechnological trends in lactic acid bacterial fermentation for food processing industries. *Syst. Microbiol. Biomanuf.* 2021;2:14-40.
39. Vigneaud V.D., Ressler C., Swan C.J.M., Roberts C.W. et al. The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *J. Am. Chem. Soc.* 1953;75:4879-4880.
40. Kent S.B. Novel protein science enabled by total chemical synthesis. *Protein Sci.* 2019;28:313-328.
41. Bray B.L. Large-scale manufacture of peptide therapeutics by chemical synthesis. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003;2:587-593.

42. Гришин Д.В., Подобед О.В., Гладиллина Ю.А. и соавт. Биоактивные белки и пептиды: современное состояние и новые тенденции практического применения в пищевой промышленности и кормопроизводстве. Вопросы питания. 2017;86(3):19-31.

43. Barati M., Javanmardi F., Mousavi Jazayeri S.M.H. et al. Techniques, perspectives, and challenges of bioactive peptide generation: A comprehensive systematic review. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2020;19(4):1488-1520.

44. Lawrenson, S.B., Arav R., North M. The greening of peptide synthesis. Green Chem. 2017;19:1685-1691.

45. Perez Espitia P.J., de Fátima Ferreira Soares N., Dos Reis Coimbra J.S. et al. Bioactive Peptides: Synthesis, Properties, and Applications in the Packaging and Preservation of Food. ). Comprehensive reviews in food science and food safety. 2012;11(2):187-204.

46. Ozawa A., Cai Y., Lindberg I. Production of bioactive peptides in an in vitro system. Anal. Biochem. 2007;366:182-189.

### References

1. Shergeng N.A., Nafikova A.I. Starenie i starost' kak global'naya problema sovremennosti [Aging and old age as global problem of the present]. Mediko-farmatsevticheskii zhurnal «Pul's» [Medical & Pharmaceutical Journal «Pulse»]. 2017;19(7):124-126. (In Russian)

2. Romashova M.V. Mirovaya istoriya stareniya: ot antichnosti k sovremennosti [World History of Aging: From Antiquity to Modernity]. Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Istoriya [Perm University Herald. History]. 2017;(1 (36)):189-197. (In Russian)

3. Jakovljevic M., Kumagai N., Ogura S. Editorial: Global population aging - Health care, social and economic consequences, volume II. Front Public Health. 2023;11:1184950.

4. Khavinson V.Kh. Peptidy, genom, starenie [Peptides, Genome, Aging]. M.: RAN; 2020. (In Russian)

5. Akbarian M, Khani A, Eghbalpour S, Uversky VN. Bioactive Peptides: Synthesis, Sources, Applications, and Proposed Mechanisms of Action. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1445.

6. Tyagi A., Daliri E.B., Kwami Ofosu F., et al. Food-Derived Opioid Peptides in Human Health: A Review. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8825.

7. Todaro B., Ottalagana E., Luin S., Santi M. Targeting Peptides: The New Generation of Targeted Drug Delivery Systems. Pharmaceutics. 2023;15(6):1648.

8. Wang J., Wu Y., Chen Z., et al. Exogenous Bioactive Peptides Have a Potential Therapeutic Role in Delaying Aging in Rodent Models. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1421.
9. Sanchez A., Vazquez A. Bioactive peptides: A review. *Food Quality and Safety.* 2017;1(1):29-46.
10. Löffler, F.; Cheng, Y.-C.; Förtsch, T.; Dörsam, E.; Bischoff, R.; Breitling, F.; Nesterov-Müller, A. Biofunctional xerography. In *Biotechnology of Biopolymers*; Elnashar, M., Ed.; InTech: Rijeka, Croatia, 2011.
11. *Peptide Applications in Biomedicine, Biotechnology and Bioengineering* / Edited by Sotirios Koutsopoulos. 1st ed. Duxford, England: Woodhead Publishing, 2018.
12. Singh B.P., Vij S., Hati S. Functional significance of bioactive peptides derived from soybean. *Peptides.* 2014;54:171-179.
13. Kitts D.D., Weiler K. Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. *Current Pharmaceutical Design.* 2003;9:1309-1323.
14. Alzaydi A., Barbhuiya R.I., Routray W., Elsayed A.E., Singh A. Bioactive peptides: Synthesis, applications, and associated challenges. *Food Bioengineering.* 2023;2(3):273-290.
15. Andronova I., Yakimovich E. World fish market: current trends, state and prospects. *RUDN Journal of Economics.* 2019;27(2):259-268.
16. Rustad T., Storror I., Slizyte R. Possibilities for the utilisation of marine by-products. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2011;46(10):2001-2014.
17. Jo C., Khan F.F., Khan M.I., Iqbal J. Marine bioactive peptides: Types, structures, and physiological functions. *Food Reviews International.* 2016;33(1):44-61.
18. Zhang Q.T., Liu Z.D., Wang Z., et al. Recent Advances in Small Peptides of Marine Origin in Cancer Therapy. *Mar Drugs.* 2021;19(2):115.
19. Berben L., Floris G., Wildiers H., Hatse S. Cancer and Aging: Two Tightly Interconnected Biological Processes. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1400.
20. Park Y.W., Nam M.S. Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products: A Review. *Korean J. Food Sci. Anim. Resour.* 2015;35(6):831-840.
21. Ferranti P., Traisci M.V., Picariello G., et al. Casein proteolysis in human milk: Tracing the pattern of casein breakdown and the formation of potential bioactive peptides. *J. Dairy Res.* 2004;71:74-87.
22. Chiozzi R.Z., Capriotti A.L., Cavaliere C., et al. Purification and identification of endogenous antioxidant and ACE-inhibitory peptides from donkey milk by multidimensional liquid

chromatography and nanoHPLC-high resolution mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2016;408:5657-5666.

23. Olvera-Rosales L.B., Cruz-Guerrero A.E., García-Garibay J.M., et al. Bioactive peptides of whey: obtaining, activity, mechanism of action, and further applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2022;63(30):10351-10381.

24. Yu Z., Yin Y., Zhao W. et al. Characterization of ACE-inhibitory peptide associated with antioxidant and anticoagulation properties. *J. Food Sci.* 2011;76:C1149-C1155.

25. Mine Y., Kovacs-Nolan J. New insights in biologically active proteins and peptides derived from hen egg. *World's Poult. Sci. J.* 2006;62:87-96.

26. Lafarga T., Hayes M. Bioactive peptides from meat muscle and by-products: Generation, functionality and application as functional ingredients. *Meat Sci.* 2014;98:227-239.

27. Möller N.P., Scholz-Ahrens K.E., Roos N., Schrezenmeir J. Bioactive peptides and proteins from foods: Indication for health effects. *Eur. J. Nutr.* 2008;47:171-182.

28. Haard N.F., Simpson B.K., Pan B.S. Sarcoplasmic proteins and other nitrogenous compounds. In *Seafood Proteins*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 1994.

29. Nuñez S.M., Guzmán F., Valencia P., et al. Collagen as a source of bioactive peptides: a bioinformatics approach. *Electronic Journal of Biotechnology.* 2020;48:101-108.

30. Seo M.-D., Won H.-S., Kim J.-H., et al. Antimicrobial peptides for therapeutic applications: A review. *Molecules.* 2012;17:12276-12286.

31. Cheikhyoussef A., Pogori N., Chen W., Zhang H. Antimicrobial proteinaceous compounds obtained from bifidobacteria: From production to their application. *Int. J. Food Microbiol.* 2008;125:215-222.

32. Fan H., Liu H., Zhang, Y., et al. Review on plant-derived bioactive peptides: biological activities, mechanism of action and utilizations in food development. *Journal of Future Foods.* 2022;2(2):143-159.

33. Salas C.E., Badillo-Corona J.A., Ramírez-Sotelo G., Oliver-Salvador C. Biologically active and antimicrobial peptides from plants. *BioMed. Res. Int.* 2015;2015:102129.

34. Jenssen H., Hamill P., Hancock R.E. Peptide antimicrobial agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006;19:491-511.

35. Zambrowicz, A.; Timmer, M.; Polanowski, A.; Lubec, G.; Trziszka, T. Manufacturing of peptides exhibiting biological activity. *Amino Acids.* 2013;44:315-320.

36. Ulug S.K., Jahandideh F., Wu J. Novel technologies for the production of bioactive peptides. *Trends in Food Science & Technology*. 2021;108:27-39.
37. Shahidi F., Zhong Y. Bioactive peptides. *J. AOAC Int.* 2008;91:914-931.
38. Raj T., Chandrasekhar K., Kumar A.N., Kim, S.-H. Recent biotechnological trends in lactic acid bacterial fermentation for food processing industries. *Syst. Microbiol. Biomanuf.* 2021;2:14-40.
39. Vigneaud V.D., Ressler C., Swan C.J.M., Roberts C.W. et al. The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *J. Am. Chem. Soc.* 1953;75:4879-4880.
40. Kent S.B. Novel protein science enabled by total chemical synthesis. *Protein Sci.* 2019;28:313-328.
41. Bray B.L. Large-scale manufacture of peptide therapeutics by chemical synthesis. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003;2:587-593.
42. Grishin D.V., Podobed O.V., Gladilina Yu.A. i soavt. Bioaktivnye belki i peptidy: sovremennoe sostoyanie i novye tendentsii prakticheskogo primeneniya v pishchevoi promyshlennosti i kormoproizvodstve [Bioactive proteins and peptides: current state and new trends of practical application in the food industry and feed production]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2017;86(3):19-31. (In Russian)
43. Barati M., Javanmardi F., Mousavi Jazayeri S.M.H. et al. Techniques, perspectives, and challenges of bioactive peptide generation: A comprehensive systematic review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2020;19(4):1488-1520.
44. Lawrenson, S.B., Arav R., North M. The greening of peptide synthesis. *Green Chem.* 2017;19:1685-1691.
45. Perez Espitia P.J., de Fátima Ferreira Soares N., Dos Reis Coimbra J.S. et al. Bioactive Peptides: Synthesis, Properties, and Applications in the Packaging and Preservation of Food. ). *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2012;11(2):187-204.
46. Ozawa A., Cai Y., Lindberg I. Production of bioactive peptides in an in vitro system. *Anal. Biochem.* 2007;366:182-189.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

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

### Сведения об авторах

**Жернакова Нина Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: [zhernakova@bsu.edu.ru](mailto:zhernakova@bsu.edu.ru), ORCID: 0000-0001-7648-0774, SPIN: 6858-8259

**Лебедев Тихон Юрьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры семейной медицины ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: [lebedev\\_t@bsu.edu.ru](mailto:lebedev_t@bsu.edu.ru), ORCID: 0000-0001-6355-0200, SPIN: 7867-9720

**Почитаева Ирина Петровна** - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91, e-mail: [justforyouip@gmail.com](mailto:justforyouip@gmail.com), SPIN-код: 4766-5769

**Шостак Екатерина Евгеньевна** – научный сотрудник, Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» (АНО НИМЦ «Геронтология»), 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321, e-mail: [ekaterina.shos@mail.ru](mailto:ekaterina.shos@mail.ru), ORCID: 0009-0002-5675-7830, SPIN-код: 8157-9533

**Тартаковский Андрон Игоревич** – аспирант кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91, e-mail: [androntartakovsky@yandex.ru](mailto:androntartakovsky@yandex.ru), ORCID 0009-0008-7771-7815

### Information about the authors

**Zhernakova Nina Ivanovna** – Grand Ph. D., Professor, Head of the Department of Family Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod State National Research University», 308015, Belgorod, Pobedy str., 85, e-mail: [zhernakova@bsu.edu.ru](mailto:zhernakova@bsu.edu.ru), ORCID: 0000-0001-7648-0774, SPIN: 6858-8259

**Lebedev Tichon Yur'evich** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod State National Research University», 308015, Belgorod, Pobedy str., 85, e-mail: [lebedev\\_t@bsu.edu.ru](mailto:lebedev_t@bsu.edu.ru), ORCID: 0000-0001-6355-0200, SPIN: 7867-9720

**Pochitaeva Irina Petrovna** - Doctor of medicine, Professor Department of Internal Diseases, Geriatrics and Anti-aging Medicine Academy of Postgraduate Education under the Federal State Budgetary Unit «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow (125371, Moscow, Volokolamsk highway, 91), e-mail: [justforyouip@gmail.com](mailto:justforyouip@gmail.com), SPIN-код: 4766-5769

**Shostak Ekaterina Evgenevna** - researcher in Research Medical Centre «GERONTOLOGY», Moscow, 125371, Moscow, Volokolamskoe highway, 116, b.1, of. 321, e-mail: [ekaterina.shos@mail.ru](mailto:ekaterina.shos@mail.ru), ORCID: 0009-0002-5675-7830, SPIN-код: 8157-9533

**Tartakovsky Andron Igorevich** – postgraduate student of the Department of Therapy, Geriatrics and Anti-Aging Medicine of the Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 125371, Moscow, Volokolamskoe sh., 91, e-mail: androntartakovsky@yandex.ru, ORCID:0009-0008-7771-7815

Статья получена: 08.05.2024 г.  
Принята к публикации: 25.09.2024 г.