

УДК 577.112:613.98

DOI 10.24412/2312-2935-2024-5-382-399

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.И. Жернакова¹, Т.Ю. Лебедев¹, К.И. Прощаев², И.П. Почтаева², Л.В. Мельникова³

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

² Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва

³ Учебный Центр «Академия Эстетики и Здоровья», г. Екатеринбург

Введение. Увеличение средней продолжительности жизни населения делает все более актуальной проблему геропротекции и лечения заболеваний, ассоциированных с достижением пациентами пожилого и старческого возраста. В поисках решения этой проблемы растет интерес к исследованию биологически активных пептидов. Биологические свойства многих представителей этой группы органических соединений позволяют считать их перспективной основой для создания новых лекарственных средств, представляющих интерес для гериатрической практики. Поэтому анализ биологических свойств этих пептидов представляется актуальным и практически значимым.

Цель исследования: проанализировать актуальные литературные данные о свойствах биологически активных пептидов, представляющих интерес для геропротекции и гериатрической практики.

Материалы и методы. В ходе проделанной работы применялись стандартные методы теоретического научного исследования (анализ, синтез, индукция, дедукция и т.п.). Анализировались биологические свойства пептидов, которые могут оказаться полезными для целей геропротекции, а также при лечении заболеваний и состояний, наиболее часто возникающих в пожилом и старческом возрасте. Данные для последующего анализа получали из открытых источников, индексируемых базами данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что биологически активные пептиды обладают множеством эффектов, представляющих интерес для гериатрической практики. В частности, некоторые представители этой группы органических соединений обладают геропротективным эффектом. Известны также свойства биологически активных пептидов, помогающих устранению дислипотеидемий, защите от оксидативного стресса, нормализации артериального давления, сохранению минеральной плотности костной ткани, предотвращению и лечению злокачественных опухолей, устранению нарушений углеводного обмена, а также замедлению старения кожи.

Заключение. Анализ литературных данных свидетельствует о наличии у биологически активных пептидов серьезного потенциала в области достижения геропротекции. Кроме того, данная группа органических соединений может оказаться основой для разработки и создания новых, более эффективных и безопасных методов профилактики и лечения хронических неинфекционных заболеваний, часто встречающихся в гериатрической практике.

Ключевые слова: биоактивные пептиды, биологические свойства, лечение, профилактика, хронические неинфекционные заболевания, гериатрия

POSSIBILITIES AND PROSPECTS FOR THE USE OF BIOLOGICALLY ACTIVE PEPTIDES IN ELDERLY PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

N.I. Zhernakova¹, T.Yu. Lebedev¹, K.I. Prashchayev², I.P. Pochitaeva², L.V. Melnikova³

¹ *Belgorod National Research University, Belgorod*

² *Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA, Moscow*

³ *Academy of Aesthetics and Health Training Center, Yekaterinburg*

Introduction. The increase in the average life expectancy of the population makes the problem of geroprotection and treatment of diseases associated with the achievement of elderly and senile age by patients more urgent. In search of a solution to this problem, there is a growing interest in the study of biologically active peptides. The biological properties of many representatives of this group of organic compounds allow us to consider them a promising basis for the creation of new medicines that are interested for geriatric practice. Therefore, the analysis of the biological properties of these peptides seems relevant and practically significant.

Research objectives were analysis of the current literature data on the properties of biologically active peptides of interest for geroprotection and geriatric practice

Materials and methods. Scientific methods of theoretical research (analysis, synthesis, induction, deduction, etc.) were used. The biological properties of peptides that may be useful for the purposes of geroprotection, as well as for the treatment of diseases and conditions that most often occur in the elderly and senile cases were analyzed. The data for the study were obtained from the open 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. Biologically active peptides have been found to have many effects of interest to geriatric practice. In particular, some representatives of this group of organic compounds have a geroprotective effect. The properties of biologically active peptides are also known to help eliminate dyslipoproteidemia, protect against oxidative stress, normalize blood pressure, preserve bone mineral density, prevent and treat malignant tumors, eliminate disorders of carbohydrate metabolism, and slow down skin aging.

Conclusion. The analysis of the literature data indicates that biologically active peptides have a serious potential in the field of achieving geroprotection. In addition, this group of organic compounds may be the basis for the development and creation of new, more effective and safe methods for the prevention and treatment of chronic non-communicable diseases that are often found in geriatric practice.

Key words: bioactive peptides, biological properties, treatment, prevention, chronic non-communicable diseases, geriatrics

Введение. Достижения современной гериатрии позволили значительно увеличить ожидаемую среднюю продолжительность жизни человека [1]. Однако данное положительное явление сопровождается развитием глобальной демографической тенденции к постарению

населения, которая, в свою очередь, порождает новые проблемы медицинского, экономического и социального характера [2].

В борьбе за активное долголетие, а также в ходе поиска средств терапии заболеваний и состояний, характерных для лиц пожилого и старческого возраста, все больше внимания обращается на использование биологически активных пептидов [3]. Поэтому, изучение возможностей применения этой группы препаратов в гериатрической практике представляется актуальным и практически значимым.

Цель исследования: проанализировать актуальные литературные данные о свойствах биологически активных пептидов, представляющих интерес для геропротекции и гериатрической практики.

Материалы и методы. В ходе проделанной работы применялись стандартные методы теоретического научного исследования (анализ, синтез, индукция, дедукция и т.п.). Анализировались биологические свойства пептидов, которые могут оказаться полезными для целей геропротекции, а также при лечении заболеваний и состояний, наиболее часто возникающих в пожилом и старческом возрасте. Данные для последующего анализа получали из открытых источников, индексируемых базами данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ.

Результаты и их обсуждение.

Биологически активные пептиды обладают разнообразными биологическими свойствами, зависящими от принадлежности образующих их аминокислот определенному классу, суммарного заряда молекулы пептида, наличия вторичных структур, а также последовательности аминокислотных остатков в молекуле пептида и ее молекулярной массы [4].

Результаты изучения различных биологических объектов позволяют считать научно-обоснованным применение биологически активных пептидов для геропротекции, которая позволяет повысить не только продолжительность, но и качество жизни человека [3].

В настоящее время сформировано представление о едином механизме пептидергической регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе. В частности, доказана способность коротких биорегуляторных пептидов проникать в ядра клеток [5], а также, путем взаимодействия с промоторными зонами различных генов, влиять на внутриклеточные процессы транскрипции и трансляции [6, 7]. Указанные эффекты способствуют нормализации функций различных органов и систем человеческого организма, а также способны увеличивать их жизненный ресурс [3].

Известно, что распространенность сосудистого атеросклероза существенно возрастает в пожилом и старческом возрасте [8]. Нарушение липидного обмена является известным фактором риска атеросклероза [9]. Данные литературы показывают, что некоторые пептиды, полученные путем воздействия протеаз на белки сои, способны снижать уровень холестерина крови. Механизм указанного действия регуляторных пептидов все еще не до конца изучен. Например, некоторые авторы предполагают, что соевые пептиды снижают содержание холестерина в кишечнике, что затрудняет его усвоение организмом [10]. Другие авторы полагают, что гидрофобные пептиды, полученные из соевых белков, связываются с желчными кислотами и усиливают их выведение из организма вместе с каловыми массами [11, 12].

Некоторые пептиды соевых белков, имеют сходную структуру с эндостатином и способны подавлять 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент, необходимый для биосинтеза холестерина [11]. Способность к благоприятному влиянию на липиды крови была обнаружена у пептидов, выделенных из белков сардин [13], а также белков декоративной аквариумной рыбки данио-рерио [14]. Биологически активный пептид, снижающий уровень холестерина, был выделен также из бета-лактоглобулина коровьего молока. При этом было отмечено, что уменьшение содержания в пептидах аминокислотных остатков метионина, глицина, лизина и аргинина приводит к более выраженному снижению уровня холестерина, а белок коровьего молока казеин, который содержит большое количество таких остатков, наоборот повышает уровень холестерина [15].

Наряду с дислипидемией, важным фактором риска развития атеросклероза является оксидативный стресс [16]. Кроме того, оксидативный стресс может приводить к повреждению клеток, что способствует развитию рака, диабета, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [17]. В связи с этим, представляет интерес возможное антиоксидантное действие биологически активных пептидов. Известно, что основными элементами антиоксидантной защиты являются такие ферменты, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза [18]. Однако в устранении оксидативного стресса также участвуют особые вещества – антиоксиданты. Последние представляют собой небольшие молекулы, способные взаимодействовать с активными радикалами, превращая их в менее токсичные соединения [19].

Нейтрализация активных радикалов может происходить разными способами, например, путем обмена электронами, передачей протонов, связыванием ионов металлов-прооксидантов, а также посредством подавления перекисного окисления липидов [20].

Антиоксидантные свойства аминокислот, входящих в состав антиоксидантных пептидов, зависят от их типа [21].

Биологически активные пептиды, обладают выраженной антиоксидантной активностью [22], что позволяет ожидать их эффективного применения у пациентов с атеросклерозом. Считается, что антиоксидантные свойства пептидов определяются их составом, структурой и гидрофобностью [22, 23]. Антиоксидантная активность биоактивных пептидов усиливается при наличии в них остатков гидрофобных (пролин, валин, лейцин, метионин, глицин, аланин) и ароматических (тирозин, гистидин, триптофан, фенилаланин) аминокислот [24]. В частности, наличие остатков гидрофобных аминокислот, например, валина или лейцина, способно облегчить доступ пептидов к свободным радикалам, образующимся при окислении жиров [25, 26].

Антиоксидантные пептиды чаще всего содержат 4-16 аминокислотных остатков [20], их молекулярная масса обычно находится в пределах 0,5-1,5 кДа. Пептиды с более высокой или более низкой молекулярной массой, обычно обладают менее выраженной антиоксидантной активностью [27, 28]. Замечено, что чем выше степень гидролиза пептидов, тем ниже их антиоксидантная активность. А свободные аминокислоты, полученные в результате гидролиза, такой активностью практически не обладают [18].

В пожилом возрасте существенно возрастает вероятность развития артериальной гипертонии [29]. Поэтому эффективная антигипертензивная терапия представляет собой актуальную гериатрическую проблему. Широко используемые для лечения артериальной гипертонии ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента демонстрируют достаточно высокую эффективность, однако эта группа препаратов обладают целым рядом неприятных побочных эффектов (кашель, отеки, нарушение вкуса, появление кожных сыпей и др.) [30]. В связи с этим, растет интерес к потенциальным возможностям использования биологически активных пептидов в качестве средства борьбы с повышением артериального давления [18].

Антигипертензивные пептиды были получены из самых разных источников, например, из молочного и яичного белка, мяса, гемоглобина крупного рогатого скота, желатина, белка рыбьей кожи, растительных белков сои, кунжута, брокколи, гречневой крупы, трансгенного риса [18]. При этом в большинстве случаев, для осуществления антигипертензивного действия молекулы пептидов должны всасываться в кишечнике и попадать в кровь в неизменном виде [18].

Антигипертензивное действие биологически активных пептидов чаще всего реализуется путем подавления активности ангиотензинпревращающего фермента [31]. Ароматические аминокислотные остатки на С-конце пептидной цепи, а также гидрофобные аминокислотные остатки на ее N-конце помогают биологически активным пептидам более эффективно блокировать функцию ангиотензинпревращающего фермента [32].

Антигипертензивные пептиды были выделены из коровьего молока [33], а также из растительного сырья: гороха, сои и риса [34], белков льняного семени [35], рисовых отрубей [36].

Хроническая боль представляет собой часто встречающийся гериатрический синдром, приводящий к ограничениям функциональных способностей и психоэмоциональным нарушениям [37]. Для ее купирования приходится применять фармацевтические препараты различных групп, включая наркотические анальгетики [38]. В связи с этим, представляет интерес наличие у биологически активных пептидов опиоидной и опиоидоподобной активности.

Опиоидные пептиды могут синтезироваться в организме человека, они обладают обезболивающим эффектом [39], которое реализуется путем связи таких пептидов с опиатными рецепторами, что приводит к специфическому воздействию на нервную систему пациентов [40]. Эффекты опиоидных пептидов могут подавляться налоксоном [41].

Среди эндогенных опиоидных пептидов, самым первым был обнаружен Энкефалин. В последствие, было обнаружено множество экзогенных пептидов, имеющих сходное действие. Например, опиоидные пептиды могут быть обнаружены в молоке и молочных продуктах [42], а также выделены из сырья растительного происхождения, в том числе овса, пшеницы, ржи, ячменя и кукурузы [43]. Однако аминокислотная последовательность пептидов, полученных из белков молока, больше всего похожа на таковую у эндогенных опиоидных пептидов. Поэтому именно молочные белки считаются лучшим сырьем для получения экзогенных опиоидных пептидов [18]. Следует учитывать, что пептиды, полученные в результате расщепления белков пищеварительными ферментами, могут быть доступны для приема внутрь [44], что облегчает их применение в качестве лекарственного средства.

Еще одной проблемой пациентов пожилого и старческого возраста является нарушение минерального обмена, которое может постепенно приводить к остеопении, а затем и к остеопорозу [45]. Для решения этой проблемы биологически активные пептиды также могут оказаться полезными. В частности, при определенной последовательности

аминокислотных остатков, пептиды способны образовывать в тонком кишечнике растворимые соединения, содержащие кальций и фосфор, причем эти соединения устойчивы к воздействию кишечных протеаз [46].

В белках семени льна содержатся гидрофобные и положительно заряженные аминокислоты. В процессе ферментативного гидролиза, вызванного воздействием алкалазы, из них могут образовываться кальмодулин-связывающие пептиды [47]. Казеины молока могут связываться с ионами кальция и фосфора, повышая их биодоступность [46]. Фосфопептиды, полученные из молочных белков, также могут взаимодействовать с катионами кальция [48]. Способность пептидов к связыванию кальция зависит от аминокислотного остатка, находящегося в фосфорилированной области [49]. Применение таких пептидов может оказаться полезным для профилактики кариеса и остеопороза. Помимо этого, в опытах на животных показана способность биоактивных пептидов увеличивать биодоступность железа [12].

Данные литературы указывают на возможность применения биоактивных пептидов для борьбы с избыточным весом. В частности, некоторые пептиды могут воздействовать на центральную нервную систему, вызывая у пациента чувство насыщения [15]. Их влияние на потребление пищи может быть опосредовано воздействием на рецепторы к холецистокинину А [50].

Злокачественные опухоли представляют собой еще одну медицинскую проблему пациентов пожилого и старческого возраста [51]. Противоопухолевый эффект был обнаружен у гидролизатов рисового и соевого белка [20]. Пептиды, обладающие противоопухолевым действием, были выявлены в результате обработки белков рисовых отрубей алкалазой [52]. Пептиды, выделенные из белков моллюсков, разрушали раковые клетки, находящиеся в легких, простате и молочных железах, при этом не оказывая влияния на здоровые клетки этих органов [53].

Одним из наиболее известных противоопухолевых пептидов является луназин, который получают из белков сои или пшеницы [46]. В литературе имеются данные о том, что концентраты соевых пептидов способны снижать заболеваемость раком молочных желез, простаты, желудочно-кишечного тракта [54].

Некоторые пептиды могут оказаться полезными при лечении сахарного диабета 2 типа, который преимущественно развивается у пациентов старших возрастных групп. Конкретный механизм влияния биологически активных пептидов на углеводный обмен

может быть различен. В частности, он может реализовываться посредством воздействия на активность альфа-амилазы, дипептилпептидазы IV, систем транспорта глюкозы. Кроме того, некоторые биоактивные пептиды могут обладать инсулиноподобным действием [55].

Наряду с возрастными инволютивными изменениями, процесс старения сопровождается досадными косметическими изменениями кожи, приводящими к снижению ее эластичности и появлению морщин. В значительной степени, эти изменения связаны с ослаблением синтеза белков внеклеточного матрикса, который необходим для нормальной пролиферации и дифференцировки клеток [18]. В поисках средств, замедляющих старение кожи, следует учитывать, что синтез клеточного матрикса в значительной степени контролируется биологически активными пептидами, которые называются матрикинами (matrikine) [56, 57]. Установлено, что биоактивные пептиды могут стимулировать выработку коллагена, что способствует разглаживанию морщин, омоложению кожи и повышению ее способности к восстановлению [58].

Заключение. Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о наличии у биологически активных пептидов серьезного потенциала в области достижения геропротекции. Кроме того, данная группа органических соединений может оказаться основой для разработки и создания новых, более эффективных и безопасных методов профилактики и лечения хронических неинфекционных заболеваний, часто встречающихся в гериатрической практике.

Список литературы.

1. Beltrán-Sánchez H., Soneji S., Crimmins E.M. Past, Present, and Future of Healthy Life Expectancy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(11):a025957.
2. Jakovljevic M., Kumagai N., Ogura S. Editorial: Global population aging - Health care, social and economic consequences, volume II. *Front Public Health.* 2023;11:1184950.
3. Хавинсон В.Х. Пептиды, геном, старение. М.: РАН; 2020.
4. Agyei D., Ongkudon C.M., Wei C.Y., et al. Bioprocess challenges to the isolation and purification of bioactive peptides. *Food Bioprod Proces.* 2016;98:244–256.
5. Федорева Л.И., Киреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Проникновение коротких флуоресцентно-меченных пептидов в цитоплазму и ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибоолигонуклеотидами и ДНК *in vitro.* *Биохимия.* 2011;76(11):1505-1516.

6. Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Шатаева Л.К. Молекулярный механизм взаимодействия олигопептидов и двойной спирали ДНК. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006;141(4):443-447.
7. Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С. и др. Короткие пептиды, проникающие в клетку: модель взаимодействия с промоторными участками генов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012;154(9):391-396.
8. Head T., Daunert S., Goldschmidt-Clermont P.J. The Aging Risk and Atherosclerosis: A Fresh Look at Arterial Homeostasis. *Front Genet.* 2017;8:216.
9. Abera A., Worede A., Hirigo A.T., et al. Dyslipidemia and associated factors among adult cardiac patients: a hospital-based comparative cross-sectional study. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):237.
10. Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2000;151(2):357-379.
11. 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(4):171-182.
12. Korhonen H., Pihlanto A. Bioactive peptides: Production and functionality. *Int Dairy J.* 2006;16(9):945-960.
13. Affane F., Louala S., el Imane Harrat N., et al. Hypolipidemic, antioxidant and antiatherogenic property of sardine by-products proteins in high-fat diet induced obese rats. *Life Sci.* 2018;199:16-22.
14. Ktari N., Mnafigui K., Nasri R., et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of protein hydrolysates from zebra blenny (*Salaria basilisca*) in alloxan-induced diabetic rats. *Food Funct.* 2013;4(11):1691-1699.
15. Nagaoka S., Futamura Y., Miwa K., et al. Identification of novel hypocholesterolemic peptides derived from bovine milk beta-lactoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;281(1):11-17.
16. Batty M., Bennett M.R., Yu E. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Cells.* 2022;11(23):3843.
17. Ibrahim H.R., Isono H., Miyata T. Potential antioxidant bioactive peptides from camel milk proteins. *Anim Nutr.* 2018;4(3):273-280.
18. Akbarian M., Khani A., Eghbalpour S., Uversky V.N. Bioactive Peptides: Synthesis, Sources, Applications, and Proposed Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1445.

19. Guo C., Yang J., Wei J., et al. Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. *Nutr Res.* 2003;23(12):1719-1726.
20. Zaky A.A., Simal-Gandara J., Eun J.B., et al. Bioactivities, Applications, Safety, and Health Benefits of Bioactive Peptides From Food and By-Products: A Review. *Front Nutr.* 2022;8:815640.
21. Li X.X., Han L.J., Chen L.J. In vitro antioxidant activity of protein hydrolysates prepared from corn gluten meal. *J Sci Food Agric.* 2008;88(9):1660–1666.
22. Chen H.-M., Muramoto K., Yamauchi, F., et al. Antioxidative properties of histidine-containing peptides designed from peptide fragments found in the digests of a soybean protein. *J Agric Food Chem.* 1998;46(1):49-53.
23. Seo H.-S., Kwak S.-Y., Lee Y.-S. Antioxidative activities of histidine containing caffeic acid-dipeptides. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2010;20(14):4266-4272.
24. Giri A., Ohshima T. Bioactive marine peptides: Nutraceutical value and novel approaches. *Adv Food Nutr Res.* 2012;65:73-105.
25. Ranathunga S., Rajapakse N., Kim S.-K. Purification and characterization of antioxidative peptide derived from muscle of conger eel (*Conger myriaster*). *Eur Food Res Technol.* 2006;222(3):310-315.
26. Zou T.B., He T.P., Li H.B., et al. The Structure-Activity Relationship of the Antioxidant Peptides from Natural Proteins. *Molecules.* 2016;21(1):72.
27. Mendis E., Rajapakse N., Kim S.K. Antioxidant properties of a radical-scavenging peptide purified from enzymatically prepared fish skin gelatin hydrolysate. *J Agric Food Chem.* 2005;53(3):581-587.
28. Kim S.-Y., Je J.-Y., Kim S.-K. Purification and characterization of antioxidant peptide from hoki (*Johnius belengerii*) frame protein by gastrointestinal digestion. *J Nutr Biochem.* 2007;18(1):31-38.
29. Cheng W., Du Y., Zhang Q., et al. Age-related changes in the risk of high blood pressure. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:939103.
30. Messerli F.H., Bangalore S., Bavishi C., Rimoldi S.F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: To use or not to use? *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(13):1474-1482.
31. Joffres M.R., Hamet P., MacLean D.R., et al. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens.* 2001;14(11 Pt 1):1099-1105.

32. Acquah C., Stefano E.D., Udenigwe C.C. Role of hydrophobicity in food peptide functionality and bioactivity. *J Food Bioactiv.* 2018;4:88-98.
33. Tuomilehto J., Lindström J., Hyyrynen J., et al. Effect of ingesting sour milk fermented using *Lactobacillus helveticus* bacteria producing tripeptides on blood pressure in subjects with mild hypertension. *J Hum Hypertens.* 2004;18(11):795-802.
34. Görgüç A., Gençdağ E., Yılmaz F.M. Bioactive peptides derived from plant origin by-products: Biological activities and techno-functional utilizations in food developments - A review. *Food Res Int.* 2020;136:109504.
35. Marambe P.W., Shand P.J., Wanasundara J.P.D. An in-vitro investigation of selected biological activities of hydrolysed flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) proteins. *J Am Oil Chem Soc.* 2008;85(12):1155-1164.
36. Wang X., Chen H., Fu X., et al. A novel antioxidant and ACE inhibitory peptide from rice bran protein: biochemical characterization and molecular docking study. *LWT Food Sci Technol.* 2017;75:93-99.
37. Dagnino A.P.A., Campos M.M. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Perspectives. *Front Hum Neurosci.* 2022;16:736688.
38. Rakowski J.A., Holloway R.W., Ahmad S., et al. A prospective randomized trial of intravenous ketorolac vs. acetaminophen administered with opioid patient-controlled analgesia in gynecologic surgery. *Gynecol Oncol.* 2019;155(3):468-472.
39. Remesic M., Sun Lee Y., Hruba V.J. Cyclic opioid peptides. *Curr Med Chem.* 2016;23(13):1288-1303.
40. Liu Z., Udenigwe C.C. Role of food-derived opioid peptides in the central nervous and gastrointestinal systems. *J Food Biochem.* 2019;43(1):e12629.
41. Lesniak A., Leszczynski P., Bujalska-Zadrozny M., et al. Naloxone exacerbates memory impairments and depressive-like behavior after mild traumatic brain injury (mTBI) in mice with upregulated opioid system activity. *Behav Brain Res.* 2017;326:209-216.
42. Haque E., Chand R., Kapila S. Biofunctional properties of bioactive peptides of milk origin. *Food Rev Int.* 2008;25(1):28-43.
43. Kaur J., Kumar V., Sharma K., et al. Opioid peptides: an overview of functional significance. *Int J Pept Res Therapeut.* 2020;26(1):33-41.
44. Zioudrou C., Streaty R.A., Klee W.A. Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. *J Biol Chem.* 1979;254(7):2446-2449.

45. Bouvard B., Annweiler C., Legrand E. Osteoporosis in older adults. *Joint Bone Spine*. 2021;88(3):105135.
46. Bhandari D., Rafiq S., Gat Y., et al. A review on bioactive peptides: physiological functions, bioavailability and safety. *Int J Pept Res Ther*. 2020;26:139-150.
47. Omoni A.O., Aluko R.E. Effect of cationic flaxseed protein hydrolysate fractions on the in vitro structure and activity of calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(10):958–966.
48. Walther B., Sieber R. Bioactive proteins and peptides in foods. *Int J Vitam Nutr Res*. 2011;81(2-3):181-192.
49. Gagnaire V., Pierre A., Molle D., Leonil J. Phosphopeptides interacting with colloidal calcium phosphate isolated by tryptic hydrolysis of bovine casein micelles. *J Dairy Res*. 1996;63(3):405-422.
50. Pupovac J., Anderson G.H. Dietary peptides induce satiety via cholecystokinin—A and peripheral opioid receptors in rats. *J Nutr*. 2002;132(9):2775–2780.
51. Montégut L., López-Otín C., Kroemer G. Aging and cancer. *Mol Cancer*. 2024;23(1):106.
52. Kannan A., Hettiarachchy N.S., Lay J.O., Liyanage R. Human cancer cell proliferation inhibition by a pentapeptide isolated and characterized from rice bran. *Peptides*. 2010;31(9):1629–1634.
53. Kim E.K., Joung H.J., Kim Y.S., et al. Purification of a novel anticancer peptide from enzymatic hydrolysate of *Mytilus coruscus*. *J Microbiol Biotechnol*. 2012;22(10):1381–1387.
54. Badger T.M., Ronis M.J.J., Simmen R.C.M., Simmen F.A. Soy protein isolate and protection against cancer. *J Am Coll Nutr*. 2005;24(2):146S–149S.
55. Patil S.P., Goswami A., Kalia K., Kate A.S. Plant-derived bioactive peptides: A treatment to cure diabetes. *Int J Pept Res Ther*. 2020;26(2):955-968.
56. Sivaraman K., Shanthi C. Matrikines for therapeutic and biomedical applications. *Life Sci*. 2018;214:22-33.
57. Leroux R., Ringenbach C., Marchand T., et al. A new matrikine-derived peptide up-regulates longevity genes for improving extracellular matrix architecture and connections of dermal cell with its matrix. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(1):53-59.
58. Ferreira M.S., Magalhães M.C., Sousa-Lobo J.M., Almeida I.F. Trending anti-aging peptides. *Cosmetics*. 2020;7(4):91.

References

1. Beltrán-Sánchez H., Soneji S., Crimmins E.M. Past, Present, and Future of Healthy Life Expectancy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(11):a025957.
2. Jakovljevic M., Kumagai N., Ogura S. Editorial: Global population aging - Health care, social and economic consequences, volume II. *Front Public Health.* 2023;11:1184950.
3. Khavinson V.Kh. Peptidy, genom, starenie [Peptides, Genome, Aging]. M.: RAN; 2020. (In Russian)
4. Agyei D., Ongkudon C.M., Wei C.Y., et al. Bioprocess challenges to the isolation and purification of bioactive peptides. *Food Bioprod Proces.* 2016;98:244–256.
5. Fedoreeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Proniknovenie korotkikh fluorestsentno-mechennykh peptidov v tsitoplazmu i yadro v kletkakh HeLa i spetsificheskoe vzaimodeistvie peptidov s dezoksiribooligonukleotidami i DNK in vitro [Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in HeLa cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyribooligonucleotides and DNA]. *Biokhimiya [Biochemistry].* 2011;76(11):1505-1516. (In Russian)
6. Khavinson V.Kh., Solov'ev A.Yu., Shataeva L.K. Molekulyarnyi mekhanizm vzaimodeistviya oligopeptidov i dvoinei spirali DNK [The molecular mechanism of interaction between oligopeptides and the DNA double helix]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine].* 2006;141(4):443-447. (In Russian)
7. Khavinson V.Kh., Tarnovskaya S.I., Lin'kova N.S. i dr. Korotkie peptidy, pronikayushchie v kletku: model' vzaimodeistviya s promotornymi uchastkami genov [Short cell-penetrating peptides: a model of interactions with gene promoter sites]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine].* 2012;154(9):391-396. (In Russian)
8. Head T., Daunert S., Goldschmidt-Clermont P.J. The Aging Risk and Atherosclerosis: A Fresh Look at Arterial Homeostasis. *Front Genet.* 2017;8:216.
9. Abera A., Worede A., Hirigo A.T., et al. Dyslipidemia and associated factors among adult cardiac patients: a hospital-based comparative cross-sectional study. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):237.
10. Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2000;151(2):357-379.
11. 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(4):171-182.

12. Korhonen H., Pihlanto A. Bioactive peptides: Production and functionality. *Int Dairy J.* 2006;16(9):945-960.
13. Affane F., Louala, S., el Imane Harrat N., et al. Hypolipidemic, antioxidant and antiatherogenic property of sardine by-products proteins in high-fat diet induced obese rats. *Life Sci.* 2018;199:16-22.
14. Ktari N., Mnafgui K., Nasri R., et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of protein hydrolysates from zebra blenny (*Salaria basilisca*) in alloxan-induced diabetic rats. *Food Funct.* 2013;4(11):1691-1699.
15. Nagaoka S., Futamura Y., Miwa K., et al. Identification of novel hypocholesterolemic peptides derived from bovine milk beta-lactoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;281(1):11-17.
16. Batty M., Bennett M.R., Yu E. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Cells.* 2022;11(23):3843.
17. Ibrahim H.R., Isono H., Miyata T. Potential antioxidant bioactive peptides from camel milk proteins. *Anim Nutr.* 2018;4(3):273-280.
18. Akbarian M., Khani A., Eghbalpour S., Uversky V.N. Bioactive Peptides: Synthesis, Sources, Applications, and Proposed Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1445.
19. Guo C., Yang J., Wei J., et al. Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. *Nutr Res.* 2003;23(12):1719-1726.
20. Zaky A.A., Simal-Gandara J., Eun J.B., et al. Bioactivities, Applications, Safety, and Health Benefits of Bioactive Peptides From Food and By-Products: A Review. *Front Nutr.* 2022;8:815640.
21. Li X.X., Han L.J., Chen L.J. In vitro antioxidant activity of protein hydrolysates prepared from corn gluten meal. *J Sci Food Agric.* 2008;88(9):1660–1666.
22. Chen H.-M., Muramoto K., Yamauchi, F., et al. Antioxidative properties of histidine-containing peptides designed from peptide fragments found in the digests of a soybean protein. *J Agric Food Chem.* 1998;46(1):49-53.
23. Seo H.-S., Kwak S.-Y., Lee Y.-S. Antioxidative activities of histidine containing caffeic acid-dipeptides. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2010;20(14):4266-4272.
24. Giri A., Ohshima T. Bioactive marine peptides: Nutraceutical value and novel approaches. *Adv Food Nutr Res.* 2012;65:73-105.

25. Ranathunga S., Rajapakse N., Kim S.-K. Purification and characterization of antioxidative peptide derived from muscle of conger eel (*Conger myriaster*). *Eur Food Res Technol.* 2006;222(3):310-315.
26. Zou T.B., He T.P., Li H.B., et al. The Structure-Activity Relationship of the Antioxidant Peptides from Natural Proteins. *Molecules.* 2016;21(1):72.
27. Mendis E., Rajapakse N., Kim S.K. Antioxidant properties of a radical-scavenging peptide purified from enzymatically prepared fish skin gelatin hydrolysate. *J Agric Food Chem.* 2005;53(3):581-587.
28. Kim S.-Y., Je J.-Y., Kim S.-K. Purification and characterization of antioxidant peptide from hoki (*Johnius belengerii*) frame protein by gastrointestinal digestion. *J Nutr Biochem.* 2007;18(1):31-38.
29. Cheng W., Du Y., Zhang Q., et al. Age-related changes in the risk of high blood pressure. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:939103.
30. Messerli F.H., Bangalore S., Bavishi C., Rimoldi S.F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: To use or not to use? *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(13):1474-1482.
31. Joffres M.R., Hamet P., MacLean D.R., et al. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens.* 2001;14(11 Pt 1):1099-1105.
32. Acquah C., Stefano E.D., Udenigwe C.C. Role of hydrophobicity in food peptide functionality and bioactivity. *J Food Bioactiv.* 2018;4:88-98.
33. Tuomilehto J., Lindström J., Huynen J., et al. Effect of ingesting sour milk fermented using *Lactobacillus helveticus* bacteria producing tripeptides on blood pressure in subjects with mild hypertension. *J Hum Hypertens.* 2004;18(11):795-802.
34. Görgüç A., Gençdağ E., Yılmaz F.M. Bioactive peptides derived from plant origin by-products: Biological activities and techno-functional utilizations in food developments - A review. *Food Res Int.* 2020;136:109504.
35. Marambe P.W., Shand P.J., Wanasundara J.P.D. An in-vitro investigation of selected biological activities of hydrolysed flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) proteins. *J Am Oil Chem Soc.* 2008;85(12):1155-1164.
36. Wang X., Chen H., Fu X., et al. A novel antioxidant and ACE inhibitory peptide from rice bran protein: biochemical characterization and molecular docking study. *LWT Food Sci Technol.* 2017;75:93-99.

37. Dagnino A.P.A., Campos M.M. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Perspectives. *Front Hum Neurosci.* 2022;16:736688.
38. Rakowski J.A., Holloway R.W., Ahmad S., et al. A prospective randomized trial of intravenous ketorolac vs. acetaminophen administered with opioid patient-controlled analgesia in gynecologic surgery. *Gynecol Oncol.* 2019;155(3):468-472.
39. Remesic M., Sun Lee Y., Hruby V.J. Cyclic opioid peptides. *Curr Med Chem.* 2016;23(13):1288-1303.
40. Liu Z., Udenigwe C.C. Role of food-derived opioid peptides in the central nervous and gastrointestinal systems. *J Food Biochem.* 2019;43(1):e12629.
41. Lesniak A., Leszczynski P., Bujalska-Zadrozny M., et al. Naloxone exacerbates memory impairments and depressive-like behavior after mild traumatic brain injury (mTBI) in mice with upregulated opioid system activity. *Behav Brain Res.* 2017;326:209-216.
42. Haque E., Chand R., Kapila S. Biofunctional properties of bioactive peptides of milk origin. *Food Rev Int.* 2008;25(1):28-43.
43. Kaur J., Kumar V., Sharma K., et al. Opioid peptides: an overview of functional significance. *Int J Pept Res Therapeut.* 2020;26(1):33-41.
44. Zioudrou C., Streaty R.A., Klee W.A. Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. *J Biol Chem.* 1979;254(7):2446-2449.
45. Bouvard B., Annweiler C., Legrand E. Osteoporosis in older adults. *Joint Bone Spine.* 2021;88(3):105135.
46. Bhandari D., Rafiq S., Gat Y., et al. A review on bioactive peptides: physiological functions, bioavailability and safety. *Int J Pept Res Ther.* 2020;26:139-150.
47. Omoni A.O., Aluko R.E. Effect of cationic flaxseed protein hydrolysate fractions on the in vitro structure and activity of calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase. *Mol Nutr Food Res.* 2006;50(10):958–966.
48. Walther B., Sieber R. Bioactive proteins and peptides in foods. *Int J Vitam Nutr Res.* 2011;81(2-3):181-192.
49. Gagnaire V., Pierre A., Molle D., Leonil J. Phosphopeptides interacting with colloidal calcium phosphate isolated by tryptic hydrolysis of bovine casein micelles. *J Dairy Res.* 1996;63(3):405-422.
50. Pupovac J., Anderson G.H. Dietary peptides induce satiety via cholecystokinin—A and peripheral opioid receptors in rats. *J Nutr.* 2002;132(9):2775–2780.

51. Montégut L., López-Otín C., Kroemer G. Aging and cancer. *Mol Cancer*. 2024;23(1):106.
52. Kannan A., Hettiarachchy N.S., Lay J.O., Liyanage R. Human cancer cell proliferation inhibition by a pentapeptide isolated and characterized from rice bran. *Peptides*. 2010;31(9):1629–1634.
53. Kim E.K., Joung H.J., Kim Y.S., et al. Purification of a novel anticancer peptide from enzymatic hydrolysate of *Mytilus coruscus*. *J Microbiol Biotechnol*. 2012;22(10):1381–1387.
54. Badger T.M., Ronis M.J.J., Simmen R.C.M., Simmen F.A. Soy protein isolate and protection against cancer. *J Am Coll Nutr*. 2005;24(2):146S–149S.
55. Patil S.P., Goswami A., Kalia K., Kate A.S. Plant-derived bioactive peptides: A treatment to cure diabetes. *Int J Pept Res Ther*. 2020;26(2):955-968.
56. Sivaraman K., Shanthi C. Matrikines for therapeutic and biomedical applications. *Life Sci*. 2018;214:22-33.
57. Leroux R., Ringenbach C., Marchand T., et al. A new matrikine-derived peptide up-regulates longevity genes for improving extracellular matrix architecture and connections of dermal cell with its matrix. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(1):53-59.
58. Ferreira M.S., Magalhães M.C., Sousa-Lobo J.M., Almeida I.F. Trending anti-aging peptides. *Cosmetics*. 2020;7(4):91.

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, 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, ORCID: 0000-0001-6355-0200, SPIN: 7867-9720

Прощаев Кирилл Иванович – доктор медицинских наук, профессор, 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: prashchayeu@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6534-1362, SPIN-код: 3997-0381

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, SPIN-код: 4766-5769

Мельникова Лионелла Вячеславовна - руководитель Учебного Центра «Академия Эстетики и Здоровья», 620026 г. Екатеринбург, ул. Бажова, 193, e-mail: mlionella@mail.ru

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, 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, ORCID: 0000-0001-6355-0200, SPIN: 7867-9720

Prashchayeu Kiryl Ivanovich – MD, Professor, Professor in Department of Therapy, Geriatrics and Anti-Aging Medicine, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 125371, Russia, Moscow, Volokolamskoe highway, 91; e-mail: prashchayeu@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6534-1362; SPIN-код: 3997-0381

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, SPIN-код: 4766-5769

Melnikova Lionella Vyacheslavovna - Head of the Academy of Aesthetics and Health Training Center, 620026 Yekaterinburg, Bazhova St., 193, e-mail: mlionella@mail.ru

Статья получена: 06.09.2024 г.
Принята к публикации: 20.12.2024 г.