

УДК 578.72.083:612.67:599.323.4
DOI 10.24412/2312-2935-2022-1-225-236

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА KED НА РОСТ ОРГАНОТИПИЧЕСКИХ КУЛЬТУР ТКАНЕЙ МЕЗОДЕРМАЛЬНОГО ГЕНЕЗА У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.И. Чалисова^{1,2}, И.Д. Юшкова³, Г.А. Рыжак², Н.С. Линькова^{2,4,5}, Е.А. Золотоверхая⁶, Е.О. Гутон², Е.С. Заломаева¹, Т.В. Степанова⁷

¹ ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», г. Санкт-Петербург,

² АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург

³ ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», 195271, Санкт-Петербург

⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, г. Москва

⁵ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

⁶ ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, г. Санкт-Петербург

⁷ АНО НИМЦ «Геронтология», Москва

Введение. На процессы физиологической регенерации клеток в организме (апоптоз, пролиферация, дифференцировка) влияют различные факторы, в том числе лекарственные препараты. В научных исследованиях и доклинических испытаниях потенциальных лекарственных препаратов широко используются эксперименты на клеточном уровне, в том числе с применением органотипической культуры тканей, сохраняющей все многообразие типов клеток, присущее тканям различных органов.

Цель работы - сравнительное исследование влияния пептида KED на рост органотипических культур тканей мезодермального генеза у молодых и старых крыс.

Материалы и методы исследования. Эксперименты по влиянию пептида KED проведены в органотипической культуре тканей кожи, хряща, селезенки крыс линии Вистар молодого (3 мес.) и старого (24 мес.) возраста. Культивирование эксплантатов тканей осуществляли в CO₂-инкубаторе в течение 3 суток. Рост эксплантатов ткани в органотипической культуре исследовали прижизненно с помощью фазово-контрастного микроскопа. Индекс площади зоны роста эксплантатов рассчитывали, как отношение площади всего эксплантата, включая периферическую зону роста, к площади центральной зоны, и выражали в % по отношению к контролю.

Результаты. Геропротекторный пептид KED в концентрации 0,05 нг/мл стимулирует рост органотипических культур тканей мезодермального генеза. Пептид KED в большей степени стимулирует рост тканей кожи, хряща и селезенки, полученных от молодых крыс, по сравнению с этими показателями у старых животных. Таким образом, метод органотипического культивирования тканей является эффективным инструментом для выявления биологически активных веществ, регулирующих регенерационные процессы в тканях организма. Этот метод также позволяет определять необходимые эффективные концентрации данных веществ. На основе полученных на клеточном уровне данных создается база для последующей разработки лекарственных средств, направленных на усиление

регенерационных процессов при патологии различных тканей, в том числе при заболеваниях, ассоциированных с возрастом.

Заключение. Пептид KED является перспективным потенциальным геропротектором для коррекции возрастных изменений кожи и опорно-связочного аппарата.

Ключевые слова: органотипическая культура тканей, пептид KED, геропротекция.

COMPARATIVE EFFECT OF KED PEPTIDE ON GROWTH OF ORGANOTYPIC CULTURE OF MEODERMAL GENESIS TISSUES FROM YOUNG AND OLD ANIMALS: MULTICENTER STUDY RESULTS

N.I. Chalisova^{1, 2}, I.D. Yushkova³, G.A. Ryzhak², N.S. Linkova^{2,4,5}, E.A. Zolotoverkhaja⁶, E.O. Gutop², E.A. Zalomaeva¹, T.V. Stepanova⁷

¹ Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint Petersburg

² Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg

³ Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg

⁴ Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA, Moscow

⁵ Belgorod State National Research University, Belgorod

⁶ N.S. Golikov Scientific and Clinical Center of the FMBA, Saint Petersburg

⁷ Research Medical Centre «GERONTOLOGY», Moscow

Introduction. The processes of physiological regeneration of cells in the body (apoptosis, proliferation, differentiation) are influenced by various factors, including medications. Experiments at the cellular level are widely used in scientific research and preclinical trials of potential drugs. It includes the use of organotypic tissue culture that preserves all the variety of cell types inherent in the tissues of various organs.

The aim of the work is a comparative study of the effect of the KED peptide on the growth of organotypic tissue cultures of mesodermal genesis in young and old rats.

Material and methods of investigation. There are experiments in organotypic culture of skin, cartilage and spleen of young (3 month) and old (24 month) rats of Wistar line for study the KED peptide activity. Tissue explants were cultured in a CO₂ incubator for 3 days. The growth of tissue explants in organotypic culture was studied *in vivo* using a phase contrast microscope. The area index of the explant growth zone was calculated as the ratio of the area of the entire explant, including the peripheral growth zone, to the area of the central zone, and expressed in % relative to the control.

Results. It was shown, that geroprotector KED peptide in the concentration 0.05 ng/ml stimulates the growth of organotypic culture of mesodermal genesis tissues. The most stimulation was observed in skin, cartilage and spleen of young, as compared to old rats. Thus, the method of the organotypic tissue culture is effective for the investigation of biological active substances, which regulate the regeneration processes in tissues of the organism. This method resolves to detect the effective concentrations of these substances. It is possible to create on base of these data for the formation of the drug substances for increase of the regeneration processes by tissues pathology, including the age pathology.

Conclusion. KED peptide is a perspective potential geroprotector for the correction of age pathology of skin and supporting-motor apparatus.

Key words: organotypic tissue culture, KED peptide, geroprotection.

Введение. Нормальная жизнедеятельность организма сопровождается непрерывным процессом замены вступающих в апоптоз клеток пролиферирующими и дифференцирующимися. Это явление получило название физиологической регенерации. В то же время на ткани организма могут влиять самые разные факторы, в том числе лекарственные средства, способные либо увеличивать, либо уменьшать скорость и интенсивность физиологической клеточной регенерации. В настоящее время в научных исследованиях и доклинических испытаниях потенциальных лекарственных препаратов широко используются эксперименты на клеточном уровне, в том числе с применением органотипической культуры тканей, сохраняющей все многообразие типов клеток, присущее тканям различных органов.

Метод органотипического культивирования тканей является одним из наиболее адекватных способов быстрого скринингового исследования влияния различных веществ на процессы регенерации на клеточном уровне. Этот метод позволяет исследовать местное воздействие биологически активных веществ (БАВ), то есть исключать системные эффекты нервной и эндокринной систем, действующих в организме. Кроме того, в органотипической культуре имеется иерархическая соподчиненность различных клеточных популяций, в отличие от диссоциированной культуры клеток, что позволяет сохранять нормальные тканевые взаимодействия между отдельными клетками. Поэтому с помощью метода органотипического культивирования можно исследовать влияние БАВ не на один-два типа клеток, а на ткань определенного органа в целом [1, 2, 3, 4]. Экономические затраты на органотипическое культивирования тканей значительно меньше, чем на длительные эксперименты на организменном уровне с использованием интактных животных. Во всех исследованиях методом органотипического культивирования тканей продемонстрирована высокая воспроизводимость экспериментальных данных при соблюдении основных условий эксперимента [5].

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии исследуется в качестве потенциального лекарственного препарата с геро- и вазопротекторными свойствами полипептидный комплекс сосудов. Активным началом полипептидного комплекса сосудов является трипептид KED (Lys-Glu-Asp) [6]. Этот трипептид может проникать в цитоплазму и ядро эндотелиоцитов сосудов и специфически взаимодействовать с последовательностью ДНК CACC, регулируя экспрессию гена, кодирующего пролиферотропный белок Ki67 [7]. По такому же механизму, либо при взаимодействии с нуклеосомой (комплекс ДНК и гистоновых белков) пептид KED может регулировать экспрессию генов и синтез белков апоптоза (p53),

пролиферации (VEGF), адгезии (Е-селектин) эндотелиоцитов при старении и патологии сердечно-сосудистой системы [8, 9]. Кроме того, ранее было показано, что пептид KED оказывает геропротекторный эффект на одну из тканей мезодермального генеза – кожу. Пептид KED подавляет возрастающую при старении кожи экспрессию матриксной металлопротеиназы-9, повышает синтез пролифератропного протеина Ki67 и гликопротеина CD98hc, синтез которых при старении фибробластов кожи *in vitro* снижается [10]. Пептид KED при сочетанном применении с другими короткими пептидами повышает толщину дермы и эпидермиса у женщин среднего и пожилого возраста [11, 12].

Цель работы - сравнительное исследование влияния пептида KED на рост органотипических культур тканей мезодермального генеза у молодых и старых крыс.

Методы и материал исследования. Эксперименты проведены на молодых (3 мес.) и старых (24 мес.) крысах линии Вистар, которые умерщвлялись при вдыхании паров эфира. Для взятия тканей (кожа, хрящ, селезенка) и их препаровки использовали набор инструментов для микрохирургии глаза. Ткани извлекали в стерильных условиях, разделяли на фрагменты величиной 1 мм³ и затем 20-25 таких фрагментов помещали на дно чашки Петри, покрытое полилизинном, на расстоянии 3 мм друг от друга. Чтобы эксплантаты прикрепились к подложке, герметично закрытые чашки Петри помещали в термостат при температуре 37±0,1⁰С на 30 минут. Далее чашки Петри с прикрепленными эксплантатами заливали 3 мл питательной среды. Используемая культуральная среда (рН 7,2) содержала 35 % раствора Хенкса, 35 % среды Игла, 25% фетальной сыворотки теленка, глюкозу (0,6%), инсулин (0,5 ЕД/мл), гентамицин (100 ЕД/мл). В культуральную среду добавляли пептид KED в ранее подобранной эффективной концентрации 0,05 нг/мл. Культивирование эксплантатов тканей осуществляли при 37⁰С и 5% CO₂ в течение 3 суток. Рост эксплантатов ткани в органотипической культуре исследовали прижизненно с помощью фазово-контрастного микроскопа. В 1-е сутки культивирования происходило распластывание эксплантатов на коллагеновой подложке, выселение пролиферирующих и мигрирующих клеток, составляющих зону роста от края эксплантата. В структурной организации периферической зоны эксплантатов выделяется прежде всего периферическая зона роста, а также капсула эксплантата, представленная одним - двумя слоями фибробластов (рис. 1).

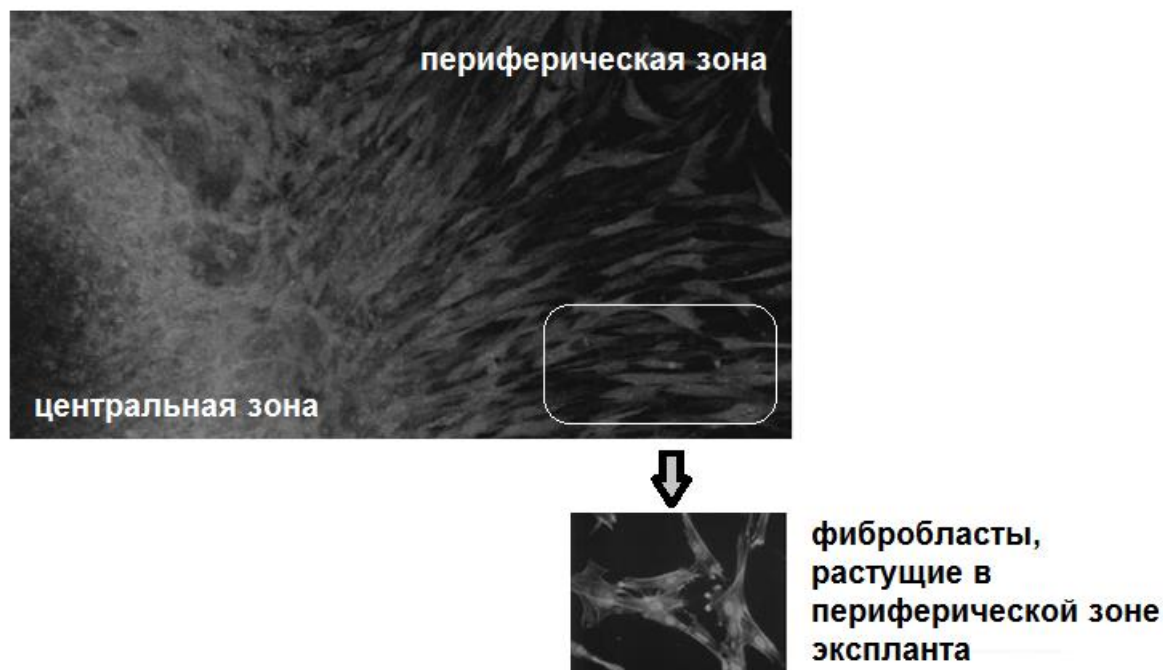


Рисунок 1. Схема строения эксплантата кожи в органотипической культуре: центральная и периферическая зоны. Рост фибробластов кожи в периферической зоне эксплантата.

Для визуализации эксплантатов использовали микротеленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Количественную оценку роста эксплантатов осуществляли с помощью пакета программ PhotoM 1.2. Для количественной оценки влияния пептида KED на развитие эксплантатов применяли морфометрический метод. Учитывая неоднородность морфологической картины эксплантатов, с целью унификации конечных показателей использовали относительный критерий – индекс площади (ИП). ИП рассчитывали, как отношение площади всего эксплантата, включая периферическую зону роста, к площади центральной зоны. За условную единицу площади принимали квадрат окуляр-сетки микроскопа. Сторона квадрата при увеличении 3.5×10 равнялась 150 мкм. Значения ИП выражали в условных единицах, контрольное значение ИП принимали за 100%. Достоверность различий сравниваемых средних значений ИП контрольных и опытных образцов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Вклад авторов в работу над статьей: научное руководство проектом – Чалисова Н.И., культивирование тканей – Гутоп Е.О., Золотоверхая Е.А., Заломаева Е.С., методологические аспекты исследования пептидов – Рыжак Г.А., статистическая обработка данных – Юшкова И.Д., методологический анализ результатов исследования – Линькова Н.С. (биogerонтология), Степанова Т.В. (клиническая геронтология),

Результаты исследования и их обсуждение. В типичной картине структурной организации периферической зоны эксплантатов различных тканей выделяется, прежде всего, периферическая зона роста в подкапсульной области, именно в которой и проводился морфометрический анализ индекса площади (ИП) эксплантатов. Затем выявляется капсула эксплантата, представленная одним-двумя слоями фибробластов веретеновидной формы. Среди фибробластов капсулы часто выявляются макрофаги с характерными полиморфными гранулами. С поверхности капсула покрыта мезотелием – однослойным плоским эпителием. Обращает внимание отсутствие сплошного мезотелиального пласта. Клетки мезотелия часто отходят друг от друга, округляются и, по-видимому, отрываются от базальной мембраны. В результате на месте отпавших клеток образуются обширные просветы, через которые часть клеток мигрирует за пределы эксплантата. Среди мигрирующих клеток типизируются макрофаги, фибробласты и специализированные клетки, соответствующие типу ткани (эпителиоциты, хондроциты, сплюсциты), встречаются фигуры митозов. За счет этого и формируется периферическая зона роста эксплантатов, при измерении которой определяется индекс площади. Через 3 сут, если в эксперименте имела место стимуляция развития зоны роста, индекс площади экспериментальных эксплантатов увеличивался по сравнению с индексом площади контрольных эксплантатов. При морфологическом исследовании эксплантатов выявлено, что и в опытной группе (при добавлении в культуральную среду пептида KED) культура в полной мере сохраняла зональность морфотипической организации, характерную для эксплантатов контрольной группы. В результате миграции и клеточной пролиферации специализированные клетки и некоторое количество фибробластов формируют зону роста эксплантатов.

В культуре ткани кожи молодых и старых крыс пептид KED вызывал повышение ИП на $62 \pm 9\%$ ($n=20$, $p<0,05$) и на $54 \pm 7\%$ ($n=21$, $p<0,05$) соответственно, по сравнению с контролем ($n=20$). При действии пептида KED на ткань хряща молодых и старых крыс ИП увеличивался на $25 \pm 5\%$ ($n=22$, $p<0,05$) и на $21 \pm 3\%$ ($n=21$, $p<0,05$) соответственно по сравнению с контролем ($n=19$). В культуре ткани селезенки пептид KED оказывал статистически достоверное стимулирующее действие на ткани молодых крыс, когда ИП увеличивался на $22 \pm 3\%$ ($n=21$, $p<0,05$). В ткани селезенки старых крыс под действием пептида KED происходило увеличение ИП на $18 \pm 7\%$ ($n=22$, $p<0,05$) по сравнению с контролем ($n=20$) (рис. 2).

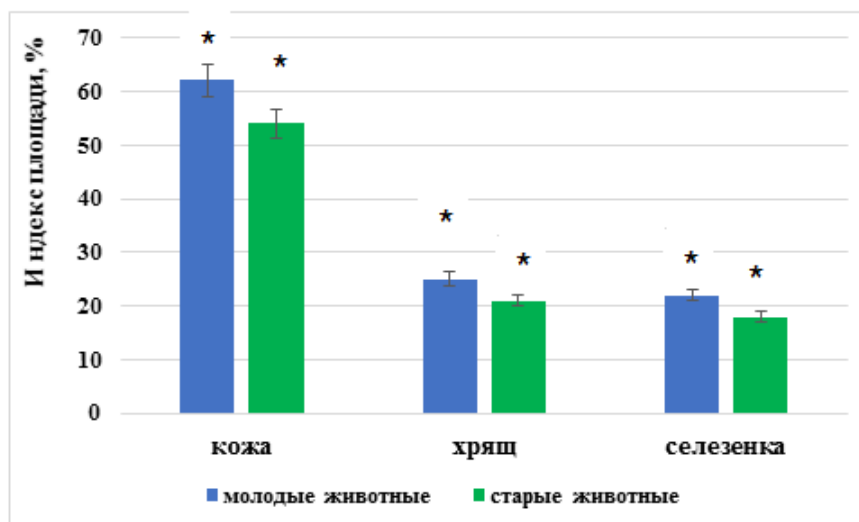


Рисунок 2. Влияние пептида KED на индекс площади эксплантатов кожи, хряща и селезенки в органотипической культуре тканей крыс разного возраста. Контроль – нулевая линия. $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Закключение. Таким образом, метод органотипического культивирования тканей является эффективным инструментом для выявления БАВ, обладающих свойствами либо усиливать, либо угнетать регенерационные процессы в тканях организма. Становится возможным проводить быстрый скрининг однотипных БАВ для выявления среди них наиболее нужных веществ для стимуляции регенерации в определенной ткани организма, или для подавления клеточного роста в случаях онкологических заболеваний. Кроме того, этот метод позволяет определять необходимые эффективные концентрации данных веществ. На основе полученных на клеточном уровне данных создается база для последующей разработки лекарственных средств, направленных на усиление регенерационных процессов при патологии различных тканей, в том числе при заболеваниях, ассоциированных с возрастом.

Установлено, что геропротекторный пептид KED стимулирует рост органотипических культур тканей мезодермального генеза. Выраженность эффекта этого трипептида зависит от типа ткани и возраста животного, от которого эта ткань была получена. Так, пептид KED в большей степени стимулирует рост тканей кожи, хряща и селезенки, полученных от молодых крыс по сравнению с этими показателями у старых животных. Это можно объяснить снижением регенерационных способностей тканей, наблюдающимся с возрастом. Кроме того, впервые показано, что пептид KED в большей степени стимулирует рост органотипической культуры кожи и хряща, и в меньшей степени – селезенки. Это позволяет рассматривать

пептид KED как перспективный потенциальный геропротектор для коррекции возрастных изменений кожи и опорно-связочного аппарата.

Список литературы

1. Chalisova N.I., Vahitov T.Y., Polevaya E.V. et al. Effect of genetically coded amino acids and their precursors carboxylic acids on the cellular proliferation in the organotypic culture of spleen in young and old rats. *Adv. Gerontol.* 2017;30 (1):39-42
2. Chalisova N.I., Smirnov A.V., Kontsewaya E.A., Nozdrachev A.D. The effect of amino acid combinations on the development of tissues of different origins in an organotypic culture. *Dokl. Biol. Sci.* 2011;440: 267-269. doi:10.1134/S0012496611050012
3. Vakhitov T.Y., Chalisova N.I., Sitkin S.I. et al. Low-molecular-weight components of the metabolome control the proliferative activity in cellular and bacterial cultures. *Dokl. Biol. Sci.* 2017;472(1) :8-10. doi: 10.1134/S0012496617010069
4. Гаврилова Н.А., Ланевская Н.И., Бакаева Л.М. и др. Влияние нейротрофического фактора мозга BDNF на органотипические культуры сетчатки. *Офтальмохирургия.* 2009; 11:44-48.
5. Семенова М.Л., Сергеев С.А., Сабурова И.Н. и др. Использование органотипической культуры сетчатки как модели для исследования миграционной активности трансплантированных клеток. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2010; 2:55- 61.
6. Fedoreyeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh. et al. Penetration of Short Fluorescence-Labeled Peptides into the Nucleus in HeLa Cells and in vitro specific Interaction of the Peptides with Deoxyribonucleotides and DNA. *Biochemistry.* 2011; 76 (11): 1210-1219. doi: 10.1134/S0006297911110022
7. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide Bioregulators: A New Class of Geroprotectors, Report 2. The Results of Clinical Trials. *Advances in Gerontology.* 2014; 4(4) : 346-361
8. Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Linkova N.S. et al. Peptide Regulation of Gene Expression: A Systematic Review. *Molecules.* 2021; 26:1-22. doi:10.3390/molecules26227053
9. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Evlashkina E.V. Et al. Molecular aspects of anti-atherosclerotic effects of short peptides. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014;158(1): 159-163. doi: 10.1007/s10517-014-2713-8

10. Lin'kova N.S., Drobintseva A.O., Orlova O.A. et al. Peptide Regulation of Skin Fibroblast Functions during Their Aging In Vitro. Bull. Exp. Biol. Med. 2016;161(1): 175-178. doi: 10.1007/s10517-016-3370-x
11. Фридман Н.В., Линькова Н.С., Бойко Л.В., Кахели М.А. Влияние пептидных биорегуляторов на структурно-функциональные особенности кожи лица женщин пожилого возраста. Молекулярная медицина. 2021; 4: 38-42. doi:10.29296/24999490-2021-04-07.
12. Фридман Н.В., Бойко Л.В., Трофимова С.В. Перспективы применения пептидных биорегуляторов для восстановления структуры кожи женщин среднего возраста. Врач. 2020; 9: 63–67. doi:10.29296/25877305-2020-09-11.

References

1. Chalisova N.I., Vahitov T.Y., Polevaya E.V. et al. Effect of genetically coded amino acids and their precursors carboxylic acids on the cellular proliferation in the organotypic culture of spleen in young and old rats. Adv. Gerontol. 2017;30 (1):39-42
2. Chalisova N.I., Smirnov A.V., Kontsewaya E.A., Nozdrachev A.D. The effect of amino acid combinations on the development of tissues of different origins in an organotypic culture. Dokl. Biol. Sci. 2011;440: 267-269. doi:10.1134/S0012496611050012
3. Vakhitov T.Y., Chalisova N.I., Sitkin S.I. et al. Low-molecular-weight components of the metabolome control the proliferative activity in cellular and bacterial cultures. Dokl. Biol. Sci. 2017;472(1) :8-10. doi: 10.1134/S0012496617010069
4. Gavrilova N.A., Lanevskaya N.I., Bakaeva L.M. et al. Vliyanie neirotroficheskogo faktora mozga BDNF na organotipicheskie kulturi setchatki [Effect of neurotrophic factor BDNF on the organotypic cultures of retina] Oftalmokhirurgiya [Ophthalmosurgery] 2009; 11:44-48 (In Russian)
5. Semenova M.L., Sergeev S.A. Saburina I.M. et al. Ispolzovanie organotipicheskoi kulturi setchatki kak modeli dlya issledovaniya migratsionnoi aktivnosti transplantirovannikh kletok [Using of organotypic cultures of retina as a model of research of the migration activity of transplanting cells] Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya ingeneriya [Cell Transplantology and Tissue Engineering] 2010; 2:55- 61 (In Russian)
6. Fedoreyeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh. et al. Penetration of Short Fluorescence-Labeled Peptides into the Nucleus in HeLa Cells and in vitro specific Interaction of the Peptides with Deoxyribooligonucleotides and DNA. Biochemistry. 2011; 76 (11) : 1210-1219. doi: 10.1134/S0006297911110022

7. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide Bioregulators: A New Class of Geroprotectors, Report 2. The Results of Clinical Trials. *Advances in Gerontology*. 2014; 4(4) : 346-361
8. Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Linkova N.S. et al. Peptide Regulation of Gene Expression: A Systematic Review. *Molecules*. 2021; 26:1-22. doi:10.3390/molecules26227053
9. Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Evlashkina E.V. Et al. Molecular aspects of anti-atherosclerotic effects of short peptides. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014;158(1): 159-163. doi: 10.1007/s10517-014-2713-8
10. Lin'kova N.S., Drobintseva A.O., Orlova O.A. et al. Peptide Regulation of Skin Fibroblast Functions during Their Aging In Vitro. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;161(1): 175-178. doi: 10.1007/s10517-016-3370-x
11. Fridman N.V., Linkova N.S., Boiko L.V., Kacheli M.A. Vliyanie peptidnirh regulyatorov na strukturno-funktsionalnie osobennosti kozgi litca zhenshchin pozhilogo vozrasta [Effect of peptide bioregulators on the structural-functional patterns of face skin of old age womans] *Molekulyarnaya medicina [Molecular medicine]* 2021; 4:38-42 (In Russian)
12. Fridman N.V., Boiko L.V., Trofimova S.V. Perspektivi primeneniya peptidnikh preparatov dlya vosstanovleniya strukturi kozgi zhenshchin srednego vozrasta [Perspectives of peptide preparations using for the reconstruction of skin of middle age woman's] *Vrach [Doctor]*. 2020; 9: 63–67 (In Russian)

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

Чалисова Наталья Иосифовна - доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник группы пептидной регуляции старения ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.5, ведущий научный сотрудник лаборатории онкогеронтологии АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д.3, SPIN 2139-7608, ORCID 0000-0002-2371-0043

Юшкова Ирина Дмитриевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры социальной реабилитации и эрготерапии ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»,

195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект д. 72 лит. А, e-mail: irusik-m@list.ru, SPIN 5311-6751, ORCID 0000-0002-4683-5113

Рыжак Галина Анатольевна – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по научной работе и новым технологиям, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д.3, email: galina@gerontology.ru, SPIN 5543-5974, ORCID 0000-0003-2536-1438

Линькова Наталья Сергеевна – доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией молекулярных механизмов старения АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д.3, профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91, ведущий научный сотрудник лаборатории проблем старения Белгородского государственного национального исследовательского университета, 308009, Белгород, ул. Победы, д.85, корп. 12, email: miauu@yandex.ru, SPIN 1860-4329, ORCID 0000-0001-5156-5421

Золотоверхая Екатерина Андреевна кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-клинического центр имени академика С.Н. Голикова ФМБА, Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 1, e-mail: e.zolotoverkhaja@yandex.ru, SPIN 8138-1497, ORCID 0000-0002-9708-2596

Гутоп Екатерина Олеговна – кандидат медицинских, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов старения АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д.3, e-mail: mgutop@mail.ru, SPIN 6106-6900, ORCID 0000-0002-1038-7785

Заломаева Екатерина Сергеевна - научный сотрудник Института физиологии им. И.П. Павлова РАН 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова 6, e-mail: kostikorange@yandex.ru, SPIN 2075-1823, ORCID 0000-0002-6005-3433

Степанова Татьяна Владимировна - 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: md.stept@gmail.com

Author's information

Chalisova Natalia Iosifovna - doctor of biological sciences, professor, leading researcher of the group of peptide regulation of aging of Pavlov Institute of Physiology of RAS, Makarova emb. 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034, senior researcher of the laboratory of oncogerontology of Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Dynamo pr., 3, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110, SPIN 2139-7608, ORCID 0000-0002-2371-0043

Yushkova Irina Dmitrievna — PhD, docent of the departments of social rehabilitation and occupational therapy of Saint Petersburg Medico-Social Institute, Kondratievskij pr., 72 liter A, Saint Petersburg, Russian Federation, 195271, e-mail: irusik-m@list.ru, SPIN 5311-6751, ORCID 0000-0002-4683-5113

Ryzhak Galina Anatol'evna – MD, doctor of medical sciences, professor, associate of director on the scientific research and new technologies of Saint Petersburg Institute of Bioregulation and

Gerontology, Dynamo pr., 3, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110, email: galina@gerontology.ru, SPIN 5543-5974, ORCID 0000-0003-2536-1438

Linkova Natalia Sergeevna - doctor of biological sciences, docent, the head of the laboratory of molecular mechanisms of aging of Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Dynamo pr., 3, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110, professor of the Department of therapy, geriatrics and antiaging medicine of Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Volokolamskaya r., 91, Moscow, Russian Federation, 125371, senior researcher of the Laboratory "Problem of Aging", Belgorod National Research University, Pobedy str., 85, Belgorod, Russian Federation, 308009, email: miayy@yandex.ru, SPIN 1860-4329, Orcid 0000-0001-5156-5421

Zolotoverkhaja Ekaterina Andreevna - PhD, senior researcher of N.S. Golikov Scientific and Clinical Center of the FMBA, Bekhtereva str. 1, Saint Petersburg, Russian Federation, 192019, e-mail: e.zolotoverkhaja@yandex.ru, SPIN 8138-1497, ORCID 0000-0002-9708-2596

Gutop Ekaterina Olegovna – MD, PhD, the senior researcher of the laboratory of molecular mechanisms of aging of Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Dynamo pr., 3, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110, mgutop@mail.ru, SPIN 6106-6900, ORCID 0000-0002-1038-7785

Zalomaeva Ekaterina Sergeevna - scientific researcher of the group of peptide regulation of aging of Pavlov Institute of Physiology of RAS, Makarova emb. 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034, e-mail: kostikorange@yandex.ru, SPIN 2075-1823, ORCID 0000-0002-6005-3433

Stepanova Tat'yana Vladimirovna - researcher in Independent noncommercial organization «Research Medical Centre «GERONTOLOGY», 125371, Moscow, Volokolamskoe highway, 116, b.1, of. 321; e-mail: md.stept@gmail.com

Статья получена: 05.12.2021 г.
Принята к публикации: 30.03.2022 г.