

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ У ПАЦИЕНТОВ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Ю.В. Болдырева

к.м.н., доцент, кафедра биологической химии,
Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия)
E-mail: tgma.06@mail.ru

И.А. Лебедев

д.м.н., профессор кафедры детских болезней, педиатрический факультет,
Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия)

А.В. Брагин

д.м.н., профессор, зав. кафедрой ортопедической и хирургической стоматологии с курсом ЛОР-болезней,
Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия)

Е.А. Гаджимарова

студентка, педиатрический факультет,
Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия)

В настоящее время активно изучаются и создаются новые молекулы коротких пептидов. Эти вещества способны влиять на процессы биосинтеза белка в организме, что нормализует работу того или иного органа, функция которого нарушена. Олигопептиды широко используются в медицине, в качестве как профилактических, так и лечебных средств, дополняя традиционные схемы лечения различных заболеваний.

Цель работы – изучить литературные данные, посвященные применению регуляторных пептидов у пациентов неврологического и стоматологического профиля. Короткие пептидные молекулы широко применяются в клинической практике. Один из актуальных разделов медицины, где возможно использование данного класса веществ – геронтология. По мере того, как организм претерпевает возрастные изменения, происходит снижение образования молекул белковой природы, а именно, регуляторных пептидов. Происходящие изменения обусловлено тем, что происходит угасание функции основных органов и систем, обеспечивающих жизнедеятельность организма. Регуляторные пептиды инициируют снижающийся с возрастом процесс синтеза белка, в результате чего происходит улучшение процессов регуляции и обмена информационными молекулами. Применение регуляторных пептидов способствует улучшению работы иммунной, эндокринной и многих других систем, повышающих адаптацию организма к изменяющимся факторам внешней и внутренней среды.

Ключевые слова: олигопептиды, пептиды Хавинсона, биорегуляторы, применение, неврология, стоматология, продукты пчеловодства.

Для цитирования: Болдырева Ю.В., И.А. Лебедев, Брагин А.В., Гаджимарова Е.А. Использование регуляторных пептидов у пациентов неврологического и стоматологического профиля. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(10):44–49. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-10-06>

Регуляторные пептиды (РП) представляют собой химические молекулы, которые секретируются клетками диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС, АПУД-система). Структуру данной системы составляют нейроэндокринные органы, которые продуцируют гормоны, биогенные амины. Регуляторные пептиды отвечают за первичный ответ, оповещение и защиту органов и систем от действия неблагоприятных факторов как внешней, так и внутренней среды. Доказано, что РП могут влиять на геном человека, изменяя активность процессов, обеспечивающих клеточный цикл. В настоящее время многие процессы, которые протекают с участием РП, изучены и понятны. Однако

вопрос механизма их действия не имеет однозначного толкования [1, 2].

Ц е л ь р а б о т ы – изучить литературные данные, посвященные применению регуляторных пептидов у пациентов неврологического и стоматологического профиля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с помощью данных научной литературы по вопросу применения регуляторных пептидов у пациентов с неврологическими и стоматологическими заболеваниями. В работе использовали базы данных библиотеки Тюменского государственного медицинского уни-

верситета, электронных библиотек (eLibrary, Киберленинка, PubMed, Googl.Scholar), а также официальные сайты научных изданий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1900 г. биохимик В.С. Гулевич открыл первый среди эндогенных РП – карнозин (β -Ala-His); по своей химической структуре это дипептид. В условиях организма карнозин принимает участие во многих биохимических процессах: является буфером протонов, осмотрегулятором, антиоксидантом, блокирует гликирование [3, 4]. В связи с этим данное вещество в практической деятельности применяется как средство, нормализующее иммунный ответ, как лекарственный препарат, применяемый в терапии заболеваний многих органов и систем, в также как протектор от радиоактивного излучения [5].

В последующих исследованиях, в начале 1970-х гг., учеными В.Г. Морозовым и В.Х. Хавинсоном пептиды были выделены из многих органов, в частности головного мозга. Пептиды головного мозга названы цитомединами. Далее стало известно, что практически всем клеткам организма свойственен синтез РП. Все проведенные работы с участием РП доказали, что данные вещества проявляют широкий спектр благотворного влияния на клетки и органы, нормализуя их функцию. Сегодня на основе пептидов, молекулы которых выделены и «расшифрованы», синтезированы препараты, названные цитомединами, цитогенами и цитаминами.

Более детальному изучению подверглась группа цитомединов. Данная группа веществ относится к сигнальным молекулам. Механизм действия этих веществ до конца не изучен. Есть мнение, что они способны проникать через мембрану клетки, образовывать комплекс с нуклеиновыми кислотами, в частности с ДНК, тем самым блокируя возрастные изменения, возникающие в организме в ответ на естественный процесс старения.

На основе цитомединов разработаны два класса биологически активных добавок к пище: цитогены и цитамины. Основная функция этих веществ – нормализация метаболических процессов во всех органах и тканях организма. Этот факт позволил использовать данные вещества в качестве эффективных геропротективных средств. Ученые полагают, что механизм действия цитомединов связан с их способностью поддерживать и восстанавливать процессы синтеза белка в том ор-

гане, из которого он выделен. При этом восстанавливаются белковые субстанции клеточных рецепторов и повышается чувствительность клеток и к другим гуморальным регуляторам [4, 6, 7–10].

Полученные из цитомединов цитамины представляют собой комплекс белков и нуклеиновых кислот; данные соединения получают путем гидролиза органов и тканей животных в щелочной среде. Цитамины также выделены из многих органов и систем организма. Полагают, что им принадлежит роль переносчиков информации для конкретного органа или системы. Назначение данного класса веществ осуществляется как с лечебной, так и с профилактической целью. Доказано, что прием цитаминов не сопровождается развитием нежелательных побочных реакций. Использование цитаминов на фоне лечения традиционными лекарственными средствами повышает ожидаемый положительный эффект до 80% случаев [10, 11–14].

Результаты многолетних исследований [6, 15–17] показали, что низкомолекулярные пептиды эффективны как органоспецифические биорегуляторы, адаптогены. Короткоцепочечные пептиды зарекомендовали себя как нейропротекторы, благотворно влияющие на деятельность нервной системы и мозга. Так, важнейшим свойством созданного на основе низкомолекулярных пептидов тетрапептида кортагена (Ala-Glu-Asp-Pro) считается коррекция когнитивных функций. Однако когнитивно-модулирующий эффект препарата является далеко не единственным. Описаны ноотропный, нейротрофический, антиконвульсантный, иммуномодулирующий (иммунорегуляторный) и нейропротекторный эффекты кортексина, а также его антистрессорное, антиоксидантное и метаболическое действие. Кроме того, названный тетрапептид способствует нормализации обмена нейромедиаторов, а также регуляции баланса активирующих/тормозных аминокислот. Имеющиеся терапевтические свойства у тетрапептида позволили использовать его на протяжении последних 10 лет в различных областях клинической медицины. В частности, он применяется при черепно-мозговых травмах, нейроинфекциях, детском церебральном параличе, перинатальном поражении нервной системы, нарушениях (задержка) психомоторного и речевого развития, нарушениях мышления, сниженной способности к обучению, невротических расстройствах, синдроме дефицита внимания и гиперактивности, синдроме эмоционального выгорания, вегетативной дисфункции и др. [4, 7–10].

Кроме того, это соединение активно используется в геронтологии в терапии нарушений мозгового кровообращения, астенических состояний, энцефалопатии различного генеза и т.д. Есть мнение [5, 11, 18], что в ближайшем будущем это средство будет применяться в качестве средства для коррекции различных форм неврологического дефицита, сопутствующего некоторым разновидностям пищевой непереносимости (целиакия, лактазная недостаточность и др.) в детском возрасте, а впоследствии – у совершеннолетних пациентов. Наиболее впечатляющей является возможность применения препарата в лечении эпилепсии.

Не менее широко олигопептиды используются при лечении пациентов стоматологического профиля. В частности, использование антимикробных пептидов в качестве диагностических маркеров для защиты пародонтальных тканей от бактериальной агрессии приобретает все большее значение. Доказано, что антимикробные пептиды могут влиять на развитие заболеваний тканей пародонта путем инактивации бактериальных или хост-протеаз, или связывать бактериальные токсины [4, 19]. В целом обсуждаемые в литературе открытия значительно расширяют современные представления о роли антимикробных пептидов в механизмах специфической и неспецифической защиты тканей пародонта и открывают новые возможности в профилактике и лечении их заболеваний.

Интересное открытие в области стоматологии было сделано исследователями из университета Вашингтона [13]. Группой ученых синтезирован препарат пептидной природы, который нанесли на искусственно созданное кариозное поражение. В результате произошли реминерализация эмали и исчезновение признаков кариеса. Авторы считают, что реминерализация под воздействием пептидов может быть рассмотрена, как альтернатива хирургическому препарированию.

В настоящее время созданы и активно используются зубные пасты с пептидными комплексами, которые способствуют укреплению тканей ротовой полости. Данные зубные пасты назначаются при ведении пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями десен, гингивитами, пародонтитами, стоматитами, а также в качестве профилактики кариеса и воспаления слизистых оболочек рта. Созданы зубные пасты для профилактики пародонтоза. Пародонтоз – это серьезное заболевание ротовой полости, которое в кратчайшие сроки может закончиться потерей зубов, даже если они здоровы.

Все дело в том, что в процессе развития инфекции поражаются десна, кости и связки зубов. Главная его причина – нарушение микроциркуляции крови в костных и мягких тканях, возникающего в результате образования микробного налета на деснах и каменных отложений под ними. Применение пептидной зубной пасты в данной ситуации позволяет уменьшить воспаление и повышает восстанавливающие свойства ротовой полости. Подобного рода проблемы часто встречаются в геронтологии, а значит, использование вышеназванных средств является оправданным [4, 5, 11].

Регуляторные пептиды в продуктах пчеловодства. В качестве источников регуляторных пептидов могут выступать продукты пчеловодства, в частности, трутневый расплод. На наличие в нем высокоэффективных регуляторных пептидов, не имеющих аналогов в живой природе, указывает чрезвычайно высокая скорость процессов метаболизма на личиночной стадии, когда масса личинок трутней за 6–7 суток увеличивается более чем в 1500 раз [20, 21]. Скорость синтеза белка в клетках контролируется генетическим аппаратом и уникальными механизмами его регуляции. С интенсивным белковым обменом у трутневых личинок связывают высокую активность ферментов – щелочной и кислой фосфатаз. Причём активность первой в 3 раза выше, чем второй. Совокупность незаменимых аминокислот расплода составляет 111–165% «идеального» белка – гипотетического продукта, обладающего аминокислотным составом, идеально сбалансированным для роста и развития живого организма [22, 23]. Большая часть аминокислот находится в свободном состоянии и в составе транспортных олигопептидов [22].

В медицинской практике описано немало случаев использования трутневого расплода в качестве стимулятора развития организма и деятельности нервной системы [24, 25]. Так, в ходе экспериментов на животных было установлено, что 6–8-дневные личинки трутней обладают нейростимулирующим действием, оказывают ноотропный эффект, улучшая процессы памяти и умственной деятельности, вызывают достоверное снижение эмоциональной тревожности и увеличение поисковой и двигательной активности [26]. Сообщается, что пчелопродукт регулирует сон, повышает аппетит, оказывает успокаивающее воздействие [25]. Изучаются его антимикробные свойства [27].

Современная фарминдустрия выпускает препараты для улучшения работы головного мозга и

лечения пародонтоза, центральным компонентом которых является трутневый расплод.

Отдельного внимания заслуживают отечественные разработки – «Мемо-Вит» и «Остеомед Форте». В их состав включены особым образом законсервированные личинки пчелиных трутней, получившие название «HDBA органик комплекс». «Мемо-Вит» – ноотропное средство, позволяющее улучшить кровоснабжение и питание головного мозга, повысить его функциональную активность и когнитивные способности, защитить нейроны от окислительного повреждения и восстановить миелиновые оболочки аксонов нервных клеток [28]. Помимо «HDBA органик комплекса» (50 мг), в его состав включены трава гречихи красностебельной (100 мг) – природный источник биофлавоноидов рутина, кверцетина, изокверцетина, гиперозида, цитрина, а также плоды шиповника майского (100 мг) – концентрат витаминов (провитамина А, С, В₁, В₂, Е, К, Р, РР). Для сохранения биологически активных веществ растительных компонентов препарата применяется уникальная технология криообработки сырья, предполагающая его замораживание при температуре –175 °С. «Остеомед Форте» – инновационный препарат, применяемый в терапии пародонтоза [29]. Он позволяет не только остановить снижение минеральной плотности челюстных костей, но и повернуть этот процесс вспять. Современная медицина рассматривает заболевание ротовой полости как остеопороз костей челюстей и связывает его развитие с возрастным дефицитом половых гормонов. «HDBA органик комплекс» (50 мг), содержащийся в названном препарате, будучи донатором стероидных соединений, способствует естественной нормализации гормонального фона человека, стимулируя выработку его собственных гормонов. Деценовые кислоты, обнаруженные в пчелопродукте, оказывают антимикробное действие при сублингвальном применении препарата [30]. Действие центрального компонента «Остеомеда Форте» дополняют кальций в легкоусваиваемой цитратной форме (250 мг) и витамин D₃ (150 МЕ). Оптимальные дозы последних позволяют минимизировать риск кальцификации аорты и мягких тканей, нередкий при использовании высокодозированных препаратов кальция и витамина D.

ВЫВОДЫ

Применение веществ белковой природы широко используется в различных направлениях медицины. Профилактическая медицина не является

исключением. Олигопептиды являются перспективными молекулами в решении многих вопросов этого раздела здравоохранения. Профилактика заболеваний позволяет уменьшить риск возникновения, прогрессирования и хронизации патологического процесса. Поэтому учеными постоянно синтезируются и активно изучаются вещества различной химической природы. Регуляторные пептиды не являются исключением в этом вопросе. Напротив, исследователи, занимающиеся изучением их механизма действия и областей применения, полагают, что применение этих средств способно не только повысить качество жизни пациентов, но и в будущем увеличить ее продолжительность.

Продукты пчеловодства, в частности трутневый гомогенат, и препараты на их основе являются доступными и безопасными источниками РП, способными регулировать множество функций организма. Их можно рекомендовать при повышенной утомляемости, неврозах, стрессе, для восстановления после депрессии, а также в комплексной терапии заболеваний ротовой полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашаркин В.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Эпигенетические механизмы пептидергической регуляции экспрессии генов при старении клеток человека. Биохимия. 2015; 3: 374–388.
2. Ашмарин И.П. Регуляторные пептиды для медицины. М.: Наука, 2007. 173 с.
3. Хавинсон В.Х., Гарновская С.И., Линькова Н.С., Полякова В.О., Дурнова А.О., Ничик Т.Е., Кветной И.М., Дьяконов М.М., Якуцени П.П. Трипептиды замедляют процесс старения в культурах клеток почек. Успехи геронтологии. 2014; 4: 651–656.
4. Gaspar D., Veiga A.S., Castanho M.A. From antimicrobial to anticancer peptides. A review. *Frontiers in Microbiology*. 2013; 294(4): 1–16. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00294>.
5. Бабина С.А., Желтышева А.Ю., Шуклин Г.О., Шуклина А.А., Япаров А.Э. Лекарственные средства на основе пептидов: применение, технологии получения. *Международный студенческий научный вестник*. 2019; 3: 21.
6. Ceafalan L.C., Enciuab A.M., Fertig T.E., Popescu B.O., Gherghiceanu M., Hinescu M.E., et al. Heterocellular molecular contacts in the mammalian stem cell niche. *Eur. J. Cell Biol.* 2018; 97(6): 442–461.
7. Hans M., Madaan Hans V. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity. *International Journal of Peptides*. 2014; 20(4): 1–13. <https://doi.org/10.1155/2014/370297>.
8. Khavinson V., Trofimova S., Trofimov A., Solomin I. Molecular Physiological Aspects of Regulatory Effect of Peptide Retinoprotectors. *Stem. Cell Rev. Reports*. 2019; 1–4. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09882-7>.
9. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N., Yakimov A., Baitin D., Afanasyeva A., Petukhov M. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA. *Nucleic Acids Research*. 2019; 47(20): 10553–10563. <https://doi.org/10.1093/narlgkz850>.
10. Lee A.C., Harris J.L., Khanna K.K., Hong J.H. A

- Comprehensive Review on Current Advances in Peptide Drug Development and Design. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10): PII: E2383. <https://doi.org/10.3390/ijms20102383>.
11. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Тарновская С.И. Короткие пептиды регулируют экспрессию генов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2016; 8: 259–264.
 12. Owji H., Nezafat N., Negahdaripour M., Hajiebrahimi A., Ghasemi Y. A comprehensive review of signal peptides: Structure, roles, and applications. *Eur. J. Cell. Biol.* 2018; 97(6): 422–441.
 13. Sinjari B., Diomedea F., Khavinson V., Mironova E., Linkova N., Trofimova S., Trubiani O., Caputi S. Short peptides protect oral stem cells from ageing. *Stem. Cell. Rev. Reports.* 2019; 16(1): 1–8. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09921-3>.
 14. Vanyushin B.F., Khavinson V.Kh. Short Biologically Active Peptides as Epigenetic Modulators of Gene Activity. *Epigenetics – A Different Way of Looking at Genetics. W. Doerfler, P. Böhm (eds.). Springer International Publishing Switzerland.* 2016; 17(2): 69–90.
 15. Харитоновна Т.В., Козина Л.С. Показатели про- и антиоксидантных систем крови при старении. *Материалы III научно-практической международной геронтологической конференции.* Спб. 2007. С. 135–136.
 16. Чалисова Н.И., Линькова Н.С., Жекалов А.Н., Орлова А.О., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х. Короткие пептиды стимулируют клеточную регенерацию в коже при старении. *Успехи геронтологии.* 2014; 4: 699–703.
 17. Caputi S., Trubiani O., Sinjari B., Trofimova S., Diomedea F., Linkova N., Diatlova A., Khavinson V. Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2019; 33: 1–12.
 18. Додонова С.А., Бельых А.Е., Бобынцев И.И. Регуляторные пептиды семейства меланокортинов: биосинтез, рецепция, биологические эффекты. *Человек и его здоровье.* 2018; 1: 1–10.
 19. Galdiero S., Gomes P.A.C. Peptide-Based Drugs and Drug Delivery Systems. *Molecules.* 2017; 22(12): 2185–2191. <https://doi.org/10.3390/molecules22122185>.
 20. Будникова Н.В. Биологически активные соединения в трутневом расплоде. *Пчеловодство.* 2009; 6: 52.
 21. Бурмистрова Л.А. Перспективный продукт пчеловодства. *Пчеловодство.* 2005; 8: 18.
 22. Илиешу Н.В. Апиларнил новый естественный продукт пчеловодства личиночного происхождения. XXIX Международный конгресс по пчеловодству. Бухарест: Апи-мондия. 1983. С. 398.
 23. Неделька В.И., Неделька А.Ф., Петренко В.В. Аминокислотный состав трутневого молочка. Апитерапия сегодня: материалы конференции по апитерапии. Рыбное. 1994. С. 32–33.
 24. Krell R. Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome. *Faagricultural services bulletin.* 1996; 124: 409.
 25. Mbaya J. S. K. Usages of bee products in folk medicine in Kenya. Bee products: Proprieties, applications and apitherapy : program 7 Abstracts International Conference. Israel, 1996. P. 98.
 26. Моисеева А.А., Генгин М.Т., Гришина Ж.В. Нейростимулирующие свойства препарата пептидов, выделенных из личинок трутневого расплода. *Естественные науки. Биология.* 2015; 4(12): 3–9.
 27. Сахаров В.В. Исследование антибактериальной активности трутневого расплода медоносной пчелы (*Apis mellifera*). Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных. Москва. 2017. С. 144.
 28. Петрова Е.В., Калистратов В.Б., Полубояринов П.А. и др. Ноотропные и нейропротекторные эффекты натурального биокомплекса «Мемо-Вит». Современные проблемы фитотерапии и травничества: материалы 5-го Международного съезда фитотерапевтов и травников 19–20 января 2019 г. Под ред. В.Ф. Корсуна. М.: Русские. 2019: 309–315.
 29. Исмаилова О., Еремина Н., Струков В., Кириллова Т., Поставная Т., Смирнова Н. Лечение хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузальном периоде с учётом минеральной плотности костной ткани. *Врач.* 2015; 10: 56–58.
 30. Митрофанов Д.В., Будникова Н.В. Содержание деценовых кислот в препаратах трутневого расплода и комбинированных препаратах на его основе. *Биомика.* 2020; 12: 389–393.

Поступила 7 июля 2022 г.

THE USE OF REGULATORY PEPTIDES IN NEUROLOGICAL AND DENTAL PATIENTS

© Authors, 2022

Yu.V. Boldyreva

Ph.D. (Med.), Associate Professor, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

E-mail: tgma.06@mail.ru

I.A. Lebedev

Dr.Sc. (Med.), Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

A.V. Bragin

Dr.Sc. (Med.), Professor, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

E.A. Gadjumarova

Student, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

Currently, new molecules of short peptides are being actively studied and created. These substances are able to influence the processes of protein biosynthesis in the body, which normalizes the work of an organ whose function is impaired. Oligopeptides are widely used in medicine as both preventive and therapeutic agents, complementing traditional treatment regimens for various diseases.

Objective – to study the literature data on the use of regulatory peptides in neurological and dental patients.

Short peptide molecules have great clinical applications. One of the relevant sections of medicine where the widespread use of this class of substances is possible is gerontology. As the body undergoes age-related changes, there is a decrease in the formation of protein molecules, namely, regulatory peptides. This is due to the fact that the function of the main organs and systems that ensure the

vital activity of the body is fading. As a result of improving the processes of protein synthesis, there is an improvement in the processes of regulation and exchange of information molecules. This, in turn, contributes to the improvement of the immune, endocrine and many other systems that increase the adaptation of the body to changing factors of the external and internal environment.

Key words: oligopeptides, Havinson peptides, bioregulators, application, neurology, dentistry, bee products.

For citation: Boldyreva Yu.V., Lebedev I.A., Bragin A.V., Gadjumarova E.A. The use of regulatory peptides in neurological and dental patients. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(10):44–49. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-10-06>

REFERENCES

1. Ashapkin V.V., Lin'kova N.S., Havinson V.H., Vanjushin B.F. Jepigeneticheskie mehanizmy peptidergicheskoj reguljacji jekspressii genov pri starenii kletok cheloveka. *Biohimija*. 2015; 3: 374–388.
2. Ashmarin I.P. Reguljatornye peptidy dlja mediciny. M.: Nauka, 2007. 173 s.
3. Havinson V.H., Tarnovskaja S.I., Lin'kova N.S., Poljako-va V.O., Dumova A.O., Nichik T.E., Kvetnoj I.M., D'jakonov M.M., Jakuceni P.P. Tripeptidy zamedljajut process starenija v kul'turah kletok poček. *Uspehi gerontologii*. 2014; 4: 651–656.
4. Gaspar D., Veiga A.S., Castanho M.A. From antimicrobial to anticancer peptides. A review. *Frontiers in Microbiology*. 2013; 294(4): 1–16. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00294>.
5. Babina S.A., Zhelysheva A.Ju., Shuklin G.O., Shuklina A.A., Japarov A.Je. Lekarstvennye sredstva na osnove peptidov: primeneniye, tehnologii polucheniya. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2019; 3: 21.
6. Ceafalan L.C., Enciuab A.M., Fertig T.E., Popescu B.O., Gherghiceanu M., Hinescu M.E., et al. Heterocellular molecular contacts in the mammalian stem cell niche. *Eur. J. Cell Biol.* 2018; 97(6): 442–461.
7. Hans M., Madaan Hans V. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity. *International Journal of Peptides*. 2014; 20(4): 1–13. <https://doi.org/10.1155/2014/370297>.
8. Khavinson V., Trofimova S., Trofimov A., Solomin I. Molecular Physiological Aspects of Regulatory Effect of Peptide Retinoprotectors. *Stem. Cell Rev. Reports*. 2019; 1–4. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09882-7>.
9. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N., Yakimov A., Baitin D., Afanasyeva A., Petukhov M. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA. *Nucleic Acids Research*. 2019; 47(20): 10553–10563. <https://doi.org/10.1093/narlgkz850>.
10. Lee A.C., Harris J.L., Khanna K.K., Hong J.H. A Comprehensive Review on Current Advances in Peptide Drug Development and Design. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10): PII: E2383. <https://doi.org/10.3390/ijms20102383>.
11. Havinson V.H., Lin'kova N.S., Tarnovskaja S.I. Korotkie peptidy regulirujut jekspressiju genov. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2016; 8: 259–264.
12. Owji H., Nezafat N., Negahdaripour M., Hajiebrahimi A., Ghasemi Y. A comprehensive review of signal peptides: Structure, roles, and applications. *Eur. J. Cell Biol.* 2018; 97(6): 422–441.
13. Sinjari B., Diomedea F., Khavinson V., Mironova E., Linkova N., Trofimova S., Trubiani O., Caputi S. Short peptides protect oral stem cells from ageing. *Stem. Cell Rev. Reports*. 2019; 16(1): 1–8. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09921-3>.
14. Vanyushin B.F., Khavinson V.Kh. Short Biologically Active Peptides as Epigenetic Modulators of Gene Activity. *Epigenetics – A Different Way of Looking at Genetics*. W. Doerfler, P. Böhm (eds.). Springer International Publishing Switzerland. 2016; 17(2): 69–90.
15. Haritonova T.V., Kozina L.S. Pokazateli pro- i antioksidantnyh sistem krovi pri starenii. *Materialy III nauchno-prakticheskoy mezhdunarodnoj gerontologicheskoy konferencii*. Spb. 2007. S. 135–136.
16. Chalisova N.I., Lin'kova N.S., Zhekalov A.N., Orlova A.O., Ryzhak G.A., Havinson V.H. Korotkie peptidy stimulirujut kletochnuju regeneraciju v kozhe pri starenii. *Uspehi gerontologii*. 2014; 4: 699–703.
17. Caputi S., Trubiani O., Sinjari B., Trofimova S., Diomedea F., Linkova N., Diatlova A., Khavinson V. Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2019; 33: 1–12.
18. Dodonova S.A., Belyh A.E., Bobynceva I.I. Reguljatornye peptidy semejstva melanokortinov: biosintez, recepcija, biologicheskie jeffekty. *Chelovek i ego zdorov'e*. 2018; 1: 1–10.
19. Galdiero S., Gomes P.A.C. Peptide-Based Drugs and Drug Delivery Systems. *Molecules*. 2017; 22(12): 2185–2191. <https://doi.org/10.3390/molecules22122185>.
20. Budnikova N.V. Biologicheski aktivnyye soedineniya v trutnevom rasplode. *Pchelovodstvo*. 2009; 6: 52.
21. Burmistrova L.A. Perspektivnyj produkt pchelovodstva. *Pchelovodstvo*. 2005; 8: 18.
22. Ilieshiu N.V. Apilamil novyj estestvennyj produkt pchelovodstva lichinochnogo proishozhdenija. XXIX Mezhdunarodnyj kongress po pchelovodstvu. Buharest: Apimondija. 1983. S. 398.
23. Nedel'ka V.I., Nedel'ka A.F., Petrenko V.V. Aminokislotnyj sostav trutnevo go molochka. *Apiterapija segodnja: materialy konferencii po apiterapii*. Rybnoe. 1994. C. 32–33.
24. Krell R. Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome. *Faoagricultural services bulletin*. 1996; 124: 409.
25. Mbaya J. S. K. Usages of bee products in folk medicine in Kenya. *Bee products: Properties, applications and apitherapy : program 7 Abstracts International Conference*. Israel, 1996. P. 98.
26. Moiseeva A.A., Gengin M.T., Grishina Zh.V. Nejrostimulirujushhie svojstva preparata peptidov, vydelennyh iz lichinok trutnevo go rasploda. *Estestvennyye nauki. Biologija*. 2015; 4(12): 3–9.
27. Saharov V.V. Issledovanie antibakterial'noj aktivnosti trutnevo go rasploda medonosnoj pchely (*Apis mellifera*). *Sbornik tezisov XII Mezhdunarodnoj (XXI Vserossijskoj) Pirogovskoj nauchnoj medicinskoj konferencii studentov i molodyh uchjonyh*. Moskva. 2017. S. 144.
28. Petrova E.V., Kalistratov V.B., Polubojarinov P.A. i dr. Nootropnye i nejroprotektornye jeffekty natural'nogo biokompleksa «Memo-Vit». *Sovremennyye problemy fitoterapii i travnichestva: materialy 5-go Mezhdunarodnogo s#ezda fitoterapevtov i travnikov 19–20 janvarja 2019 g.* Pod red. V.F. Korsuna. M.: Russkie. 2019: 309–315.
29. Ismailova O., Eremina N., Strukov V., Kirillova T., Posmetnaja T., Smirnova N. Lechenie hronicheskogo generalizovannogo parodontita u zhenshhin v postmenopauzal'nom periode s uchjotom mineral'noj plotnosti kostnoj tkani. *Vrach*. 2015; 10: 56–58.
30. Mitrofanov D.V., Budnikova N.V. Soderzhanie decenovyh kislot v preparatah trutnevo go rasploda i kombinirovannyh preparatah na ego osnove. *Biomika*. 2020; 12: 389–393.