

**Санкт-Петербургский политехнический университет  
Петра Великого  
Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций**

На правах рукописи

**Кузнецова Екатерина Петровна**

**Молекулярно-клеточные механизмы пептидной регуляции функций  
кожи при её старении**

---

03.06.01 Физика и астрономия

*Код и наименование*

---

03.06.01\_12 Биофизика

*Код и наименование*

**НАУЧНЫЙ ДОКЛАД**

об основных результатах научно-квалификационной работы (диссертации)

Автор работы: Кузнецова Екатерина  
Петровна  
Научный руководитель: д.б.н., Наталья  
Сергеевна Линькова

Санкт Петербург – 2018 г.

Научно-квалификационная работа выполнена в ВШ/на кафедре Института физики нанотехнологий и телекоммуникаций федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»

Директор ВШ/зав. кафедрой: – *Власова Ольга Леонардовна,*  
*доц, д.ф.-м.н.*

Научный руководитель: – *Линькова Наталья Сергеевна,*  
*доц, д.б.н.*

Рецензент: – *Рыжак Галина Анатольевна,*  
*заслуженный деятель науки РФ,*  
*проф, д.м.н.*

С научным докладом можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» и на сайте Электронной библиотеки СПбПУ по адресу: <http://elib.spbstu.ru>

## Введение

В основе процесса старения кожи, выполняющей барьерную функцию, лежит повреждающее действие факторов внешней среды и замедление процессов клеточного обновления в организме. Возрастные изменения в фибробластах кожи прежде всего связаны со снижением синтеза коллагена, гиалуроновой кислоты и других биологически активных веществ.

Механизм клеточного обновления в коже регулируется интерлейкинами (IL-1, -2, -3, -4), факторами роста (FGF, TNF- $\alpha$  и др.) и другими сигнальными молекулами, синтез которых, помимо фибробластов, осуществляется эндотелием сосудов.

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии были разработаны косметологические средства на основе коротких пептидов. Многолетние исследования коротких пептидов показали их геропротекторное воздействие на различные ткани организма. Пептиды, выделенные из различных тканей организма, обладают выраженным тканеспецифическим действием. Они способны стимулировать синтез белка в клетках тех тканей, из которых были выделены, а так же определять направление дифференцировки полипотентной ткани. Исследование, проведённое с участием 152 пациентов в возрасте 60-89 лет, показало способность коротких пептидов при пероральном применении повышать функциональную активность различных систем организма, а соответственно и качество жизни пожилых людей.

Согласно существующей теории, биологическая активность коротких пептидов может быть связана с их способностью взаимодействовать с ДНК.

В связи с этим целью явилось изучение биологической активности коротких пептидов вилона (KE), везугена (KED) и карталакса (AED) в фибробластах кожи при их старении и исследование возможности взаимодействия данных пептидов с ДНК в растворе.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи, которые поделили на две части:

#### Часть 1:

1. Оценить влияние пептидов KE, KED и AED на процессы апоптоза в фибробластах кожи при их старении;
2. Оценить влияние пептидов KE, KED и AED на процессы пролиферации в фибробластах кожи при их старении;
3. Оценить влияние пептидов KE, KED и AED на клеточное обновление в фибробластах кожи при их старении;
4. Оценить влияние пептидов KE, KED и AED на ремоделирование межклеточного матрикса в фибробластах кожи при их старении;

#### Часть 2:

1. Проанализировать взаимодействие пептидов AEDG и AEDL с молекулой ДНК в растворе с помощью спектральных методов (УФ-спектрофотометрия);
2. Изучить влияние пептидов на третичную структуру молекулы ДНК в растворе методом вискозиметрии;
3. Оценить влияние пептидов на стабильность вторичной структуры ДНК с помощью анализа кривых плавления.

## Материалы и методы

В работе использовали следующие биологически активные пептиды:

Вилон - дипептид со структурной формулой Lys-Glu (KE), сконструированный на основе анализа полипептидного экстракта, входящего в состав эндогенных факторов тимуса и цитокинов. Обладает молекулярной массой 275,31 Да, суммарным зарядом 0, гидрофильный.

Везуген – трипептид со структурной формулой Lys-Glu-Asp (KED), сконструированный на основе анализа полипептидного экстракта сосудов. Обладает молекулярной массой 391,40 Да, суммарным зарядом -1, гидрофильный.

Карталакс – трипептид со структурной формулой Ala-Glu-Asp (AED), сконструированный на основе анализа полипептидного экстракта хрящевой ткани. молекулярной массой 333,29 Да, суммарным зарядом -2, амфифильный.

Для исследования биологической активности коротких пептидов вилона (KE), везугена (KED) и карталакса (AED) в фибробластах кожи при их старении использовали следующую методику. Первичные культуры фибробластов выделяли из кожи молодых (3 мес) крыс линии Wistar путём ферментативной диссоциации с применением коллагеназы. Выделение первичной культуры проводили на чашках Петри («Sarstedt»), обработанных раствором фибриногена («Gibco»), последующее культивирование осуществляли во флаконах с обработанной поверхностью («Sarstedt», 25 см<sup>2</sup>). Клетки культивировали в CO<sub>2</sub> инкубаторе при температуре 37°C в среде, содержащей 87,5% DMEM, 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) 1,5% NEPLS-буфера, 1% раствора пенициллина и стрептомицина и α-глутамин. Пассирование клеток проводили через 3 сут на 4-ые, посевная концентрация составила около 3·10<sup>5</sup> клеток на флакон. Предварительное разделение клеток для пассирования в соотношении 1:3–1:5 проводили,

используя смесь 0,125% трипсина, 0,02 М EDTA, 0,02% глюкозы, растворенной в фосфатном буфере.

При каждом пересеве производили добавление раствора с пептидами в ростовую среду. Культивирование клеток проводили до 3 и 14 пассажа, на которых было произведено иммуноцитохимическое окрашивание. 3 пассаж расценивали как «молодые» культуры, а 14 пассаж – как «старые» культуры в соответствии с рекомендацией Международной ассоциации исследований клеточных культур (США, Сан-Франциско, 2007). «Молодые» и «старые» культуры разделяли на 5 групп каждую: в 1 группу (контроль) добавляли физиологический раствор, во 2 – пептид AED, в 3 – пептид KED, в 4 – пептид KE, в 5 – пептид AEDG. Все исследуемые пептиды добавляли в культуральную среду в конечной концентрации 20 нг/мл.

Для иммунофлуоресцентного окрашивания клетки рассаживали в 24-луночный планшет («Биолот»). В работе использовали первичные моноклональные антитела к Caspase-3 («Novocastra», 1:75), Ki67 («Novocastra», 1:50), CD98hc («Novocastra», 1:125), и MMP9 («Novocastra», 1:75), так как эти сигнальные молекулы играют важную роль в оценке функциональной активности кожи.

Caspase-3 является важнейшим компонентом каскада апоптоза и участвует в апоптотической конденсации хроматина и фрагментации ДНК во всех типах клеток, в том числе в фибробластах кожи. Кроме того, экспрессия данного маркера обнаруживается в клетке на стадии, предшествующей апоптозу. Таким образом, определение уровня экспрессии Caspase-3 может быть использовано для количественной оценки апоптоза в фибробластах кожи .

Ki67 – белок, экспрессия которого ассоциирована с пролиферацией клеток. Ki67 верифицируется в ядрах пролиферирующих клеток кожи и других типах клеток в G1, G2, S и M-фазах клеточного цикла с максимальной

экспрессией в фазах G2 и M. В покоящихся клетках (фаза G0) данный белок отсутствует. Таким образом, уровень экспрессии Ki67 является информативным показателем для определения интенсивности деления фибробластов кожи.

Маркер CD98hc был выбран нами в качестве молекулы, принимающей участие в процессах обновления кожи. Исследование гена, кодирующего CD98hc, показало, что его удаление вызывает нарушение процессов пролиферации и миграции клеток кожи и процесса её заживления. Аналогичные изменения фибробластов кожи наблюдаются при её естественном старении, что коррелирует с возрастным снижением экспрессии CD98hc. Таким образом, уровень экспрессии CD98hc можно использовать для оценки способности фибробластов кожи к регенерации.

Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP9) реализует ремоделирование межклеточной среды фибробластами кожи. Индуцируемый ультрафиолетом синтез MMP9, способствует разрушению фибриллярного коллагена типа I и III в дерме. Коэкспрессия MMP-2, 3, 9 приводит к деградации неколлагеновых компонентов дермы, в том числе гликопротеинов и протеогликанов базальной мембраны. При старении клеток кожи уровень тканевых ингибиторов MMP снижается, что способствует активации ремоделирования межклеточного матрикса.

Для проведения пермеабиллизации с применением 0,1% Triton X-100 («Биолот»), растворённом в PBS. Далее культуры инкубировали в 1% FBS (pH=7,5) в течение 30 минут для блокировки неспецифического связывания. Инкубация с первыми антителами проводилась в течение 60 мин.

Конфокальную микроскопию клеток с проводили в инвертированном конфокальном микроскопе Olympus Fluoview CM FV300-IX70 с использованием апохроматического объектива 60x UPlan (Япония). Для спецификации флуоресценции исследуемых маркеров использовали волну

возбуждения аргонового лазера 488 нм. Ядра клеток докрашивали Hoechst 33258 («Sigma», США), в результате чего они флуоресцировали синим цветом, светло-голубая флуоресценция показывала экспрессию исследуемых маркеров (инкубация со вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромом Alexa Fluor 488 (1:1000, Abcam) в течение 30 мин при комнатной температуре, в темноте). Для анализа полученных результатов использовали программное обеспечение «Videotest Morphology 5.2». В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении 200. Площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Этот параметр характеризует количество клеток, в которых экспрессируется исследуемый маркер.

Статистическая обработка экспериментальных данных включала в себя подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала для каждой выборки и проводилась в программе Statistica 6.0. Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Для проверки статистической однородности нескольких выборок были использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала–Уоллиса). В случаях, когда дисперсионный анализ выявлял статистически значимую неоднородность нескольких выборок, для последующего выявления неоднородных групп (путем их попарных сравнений) применяли процедуры множественных сравнений с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,05.

Исследование возможности влияния пептидов KE, KED и AED на структуру молекулы ДНК была проведена при поддержке группы профессора Касьяненко Н.А с кафедры молекулярной биофизики и физики



полимеров физического факультета Санкт-Петербургского Государственного Университета.

В работе использовали коммерческий препарат ДНК тимуса телёнка фирмы Sigma с молекулярной массой  $M=8,8 \cdot 10^6$  Да. Исходная концентрация нативной тимусной ДНК в растворе 5 мМ NaCl составила 0,034%. Далее исходный раствор ДНК разбавляли до концентрации 0,002% 0,03 мМ (пар оснований) для спектрофотометрических измерений и до 0,008% 0,12 мМ (пар оснований) для вискозиметрии. Пептиды KE, KED и AED использовали в виде лиофилизированного порошка, который затем растворяли в 5 мМ NaCl растворе до концентрации 20 мг/мл. Растворы комплексов были приготовлены при различном отношении концентрации пептида к концентрации ДНК, при этом концентрация ДНК была фиксирована.

$$r = \frac{C_{\text{пептид}}}{C_{\text{ДНК (пар оснований)}}} - \text{формула расчёта соотношений концентраций.}$$

Исследование возможности взаимодействия пептидов с ДНК проводили с использованием растворов комплексов с различными значениями  $r$ :  $r=0.1$ ,  $r=0.3$ ,  $r=0.5$ ,  $r=1$ ,  $r=3$ ,  $r=5$ ,  $r=7$ ,  $r=10$ . В каждый образец добавляли Tris-HCl буфер для исключения эффектов, вызванных повышением pH в растворе ДНК.

Оценку влияния пептидов KE, KED и AED на вторичную структуру ДНК проводили методом спектрофотометрии. Данный метод позволяет обнаружить изменение в структурной организации нуклеотидной цепи по изменению спектров поглощения ультрафиолетового излучения в характерной для ДНК области 260 нм. Для регистрации спектров ДНК, пептидов и комплексов ДНК:пептид использовали спектрофотометр СФ-56 в диапазоне длин волн 200-300 нм. Длина оптического пути в образцах составляла 1 см.

Для наглядного изображения изменений в спектрах поглощения ДНК при добавлении пептидов были построены графики относительного изменения максимума поглощения ДНК от концентрации пептида в растворе.

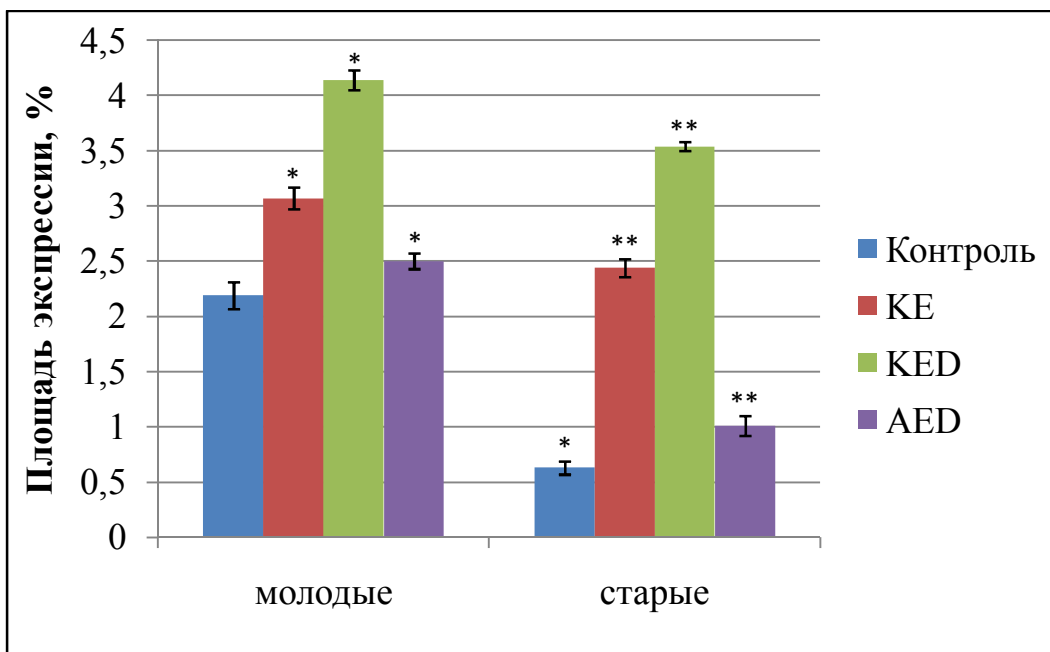
$\frac{D_{\max}(\text{ДНК+пептид})}{D_{\max}(\text{ДНК})}$  - формула для расчёта относительного изменения максимума поглощения ДНК.

Оценку влияния пептидов KE, KED и AED на третичную структуру ДНК проводили методом вискозиметрии. Данный метод позволяет делать выводы об объёме клубков гибких цепных макромолекул, а так же жёсткости молекулярных цепей. Для определения характеристической вязкости в работе использовали модифицированный низкоградиентный вискозиметр типа Зимма-Крозерс. Измерения проводили на высотах 4,3, 4,4 и 4,5 см при термостатировании при 21°C.

Статистическая обработка экспериментальных данных исследования взаимодействия пептидов KE, KED и AED с молекулой ДНК методами спектрофотометрии и вискозиметрии включала в себя подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала и проводилась в программе Microsoft Office Excel 2007.

### **Результаты исследования и их обсуждение. Часть 1.**

Для количественной оценки влияния коротких пептидов на интенсивность клеточного деления фибробластов кожи при их старении использовали маркер Ki67. В контроле экспрессия Ki67 в «молодых» культурах была в 3,48 раза больше, чем в «старых» культурах. Пептиды KE, KED и AED повышали экспрессию Ki67 в «молодых» культурах в 1,4, 1,89 и 1,14 раза соответственно. В «старых» культурах клеток пептиды KE, KED и AED повышали экспрессию Ki67 соответственно в 3,87, 5,61 и 1,6, раза (рис.1).

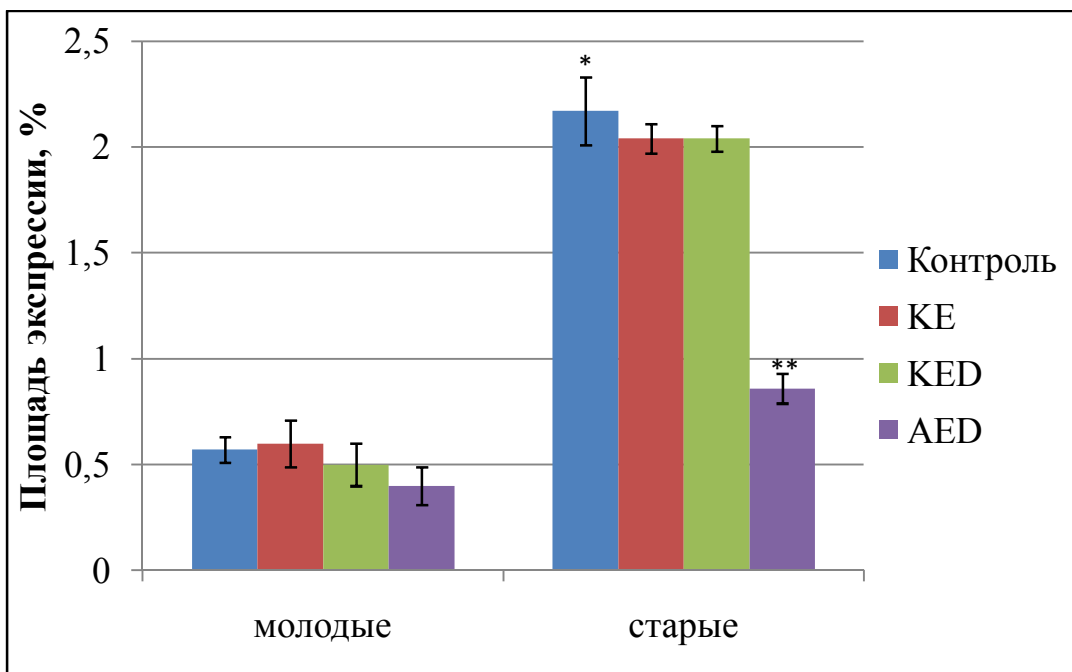


**Рис.1.** Влияние пептидов KE, KED и AED на экспрессию Ki67 в фибробластах кожи при их старении.

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем «молодых» культур клеток.

\*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем «старых» культур клеток.

Далее была проведена оценка влияния пептидов на апоптоз фибробластов кожи при их старении. Для количественной оценки апоптоза использовали маркер к Caspase-3. Экспрессия Caspase-3 в «молодых» культурах была в 3,8 раза меньше, чем в «старых» культурах. Пептид AED снижал экспрессию Caspase-3 в «молодых» культурах в 1,43 раза, а пептиды KE и KED достоверно не влияли на данный показатель. Пептид AED снижал экспрессию Caspase-3 в «старых» культурах фибробластов в 2,52 раза, а пептиды KED и KE достоверно не оказывали влияния на данный показатель (рис.2).

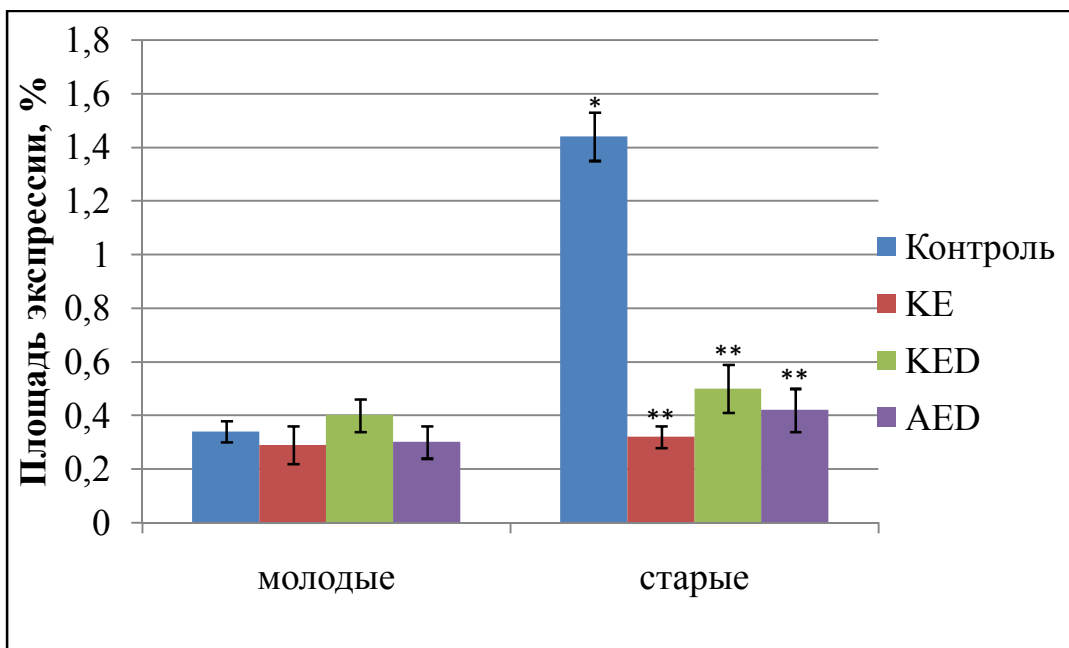


**Рис.2.** Влияние пептидов KE, KED и AED на экспрессию Caspase-3 в фибробластах кожи при их старении.

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем «молодых» культур клеток.

\*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем «старых» культур клеток.

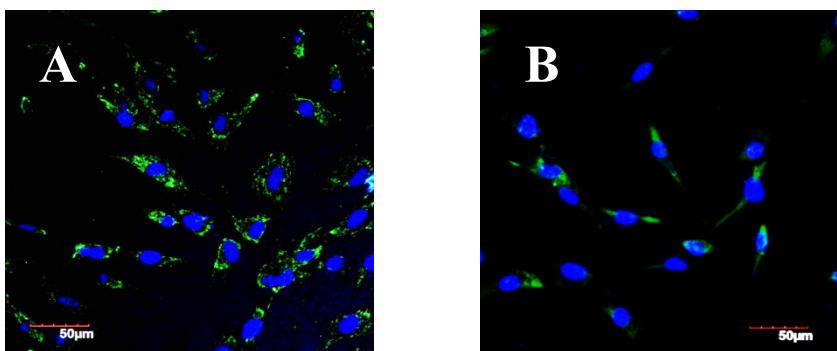
Для количественной оценки интенсивности процессов ремоделирования межклеточного матрикса в фибробластах кожи при их старении использовали маркер MMP9. В контроле экспрессия MMP9 в «молодых» культурах была в 4,24 раза меньше, чем в «старых» культурах. Ни один из исследуемых пептидов (KE, KED, AED) не оказывал влияния на экспрессию MMP9 в «молодых» культурах фибробластов. Под действием пептидов KE, KED и AED экспрессия MMP9 в «старых» культурах фибробластов понижалась соответственно в 4,5, 2,88 и 3,43 раза (рис.3).



**Рис.3.** Влияние пептидов KE, KED и AED на экспрессию MMP9 в фибробластах кожи при их старении.

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем «молодых» культур клеток.

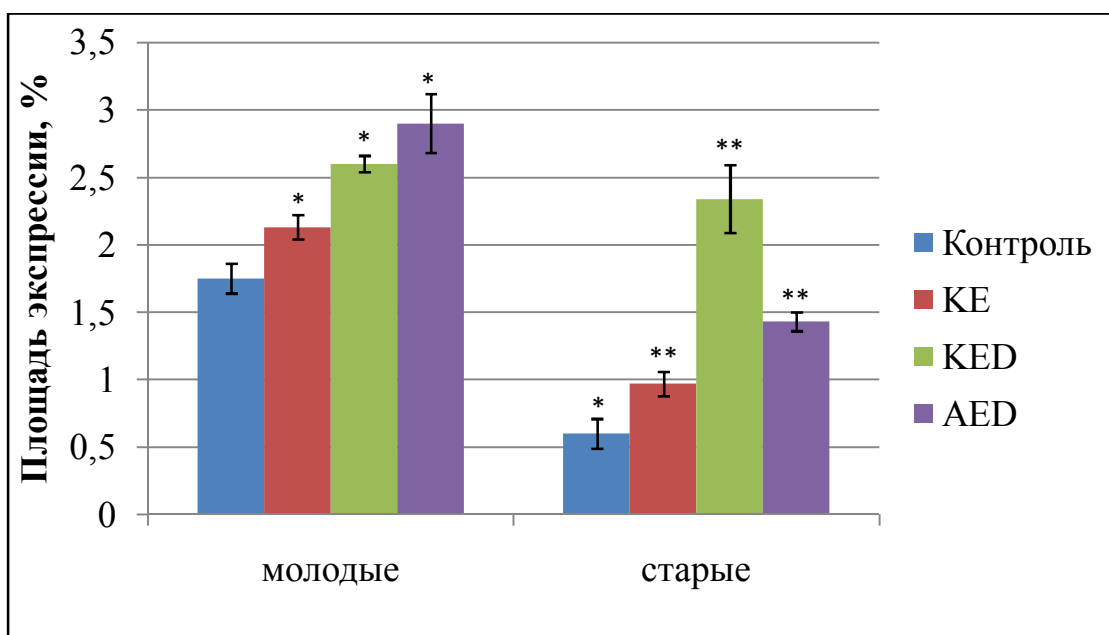
\*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем «старых» культур клеток.



**Рис.4.** Иммунофлуоресцентная конфокальная микроскопия культуры фибробластов кожи, 14 пассаж,  $\times 200$ . Ядра клеток докрашены Hoechst 33258 (темно-синяя флуоресценция), зелёная флуоресценция – окраска на MMP9 (инкубация со вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромом Alexa Fluor 488 (1:1000, Abcam). А – контроль, Б – пептид KE.

Экспрессия маркера функциональной активности клеток кожи CD98hc в «молодых» культурах была в 2,92 раза больше, чем в «старых» культурах.

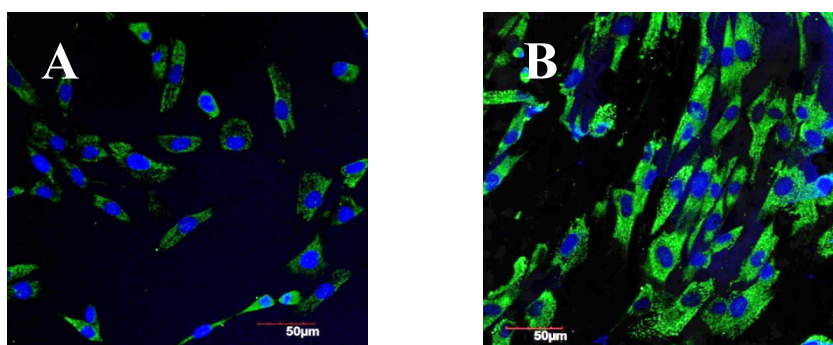
Под действием пептидов KE, KED и AED экспрессия CD98hc в «молодых» культурах повышалась в 1,22, 1,49 и 1,66 соответственно, и в «старых» культурах возрастала в 1,62, 3,9 и 2,38 раза (рис.5).



**Рис.5.** Влияние пептидов KE, KED и AED на экспрессию CD98hc в фибробластах кожи при их старении.

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем «молодых» культур клеток.

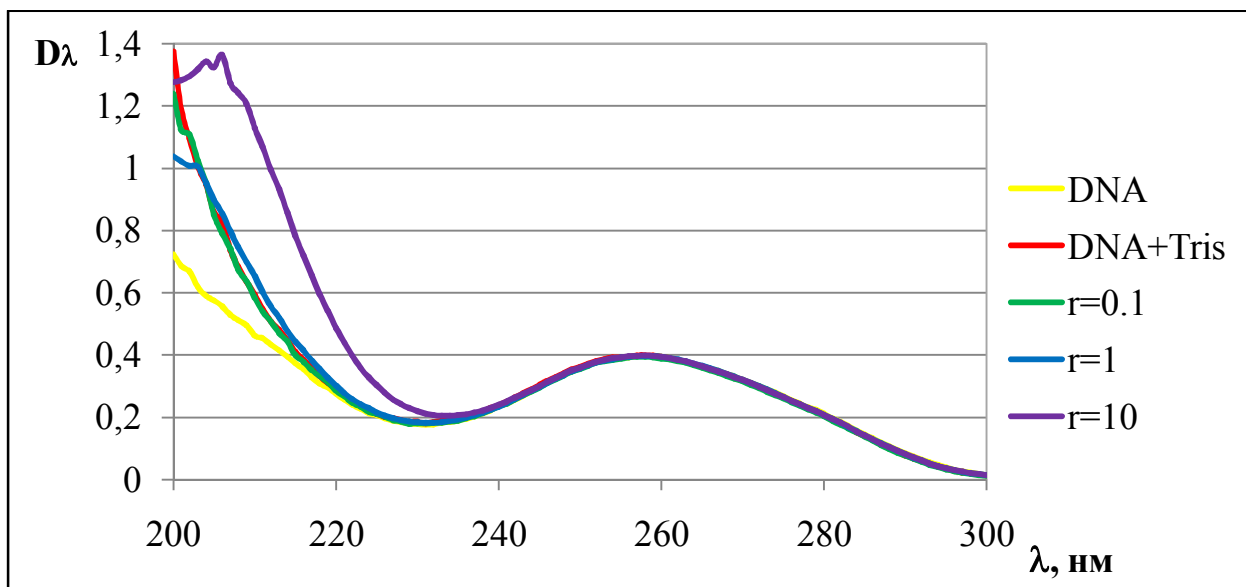
\*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем «старых» культур клеток.



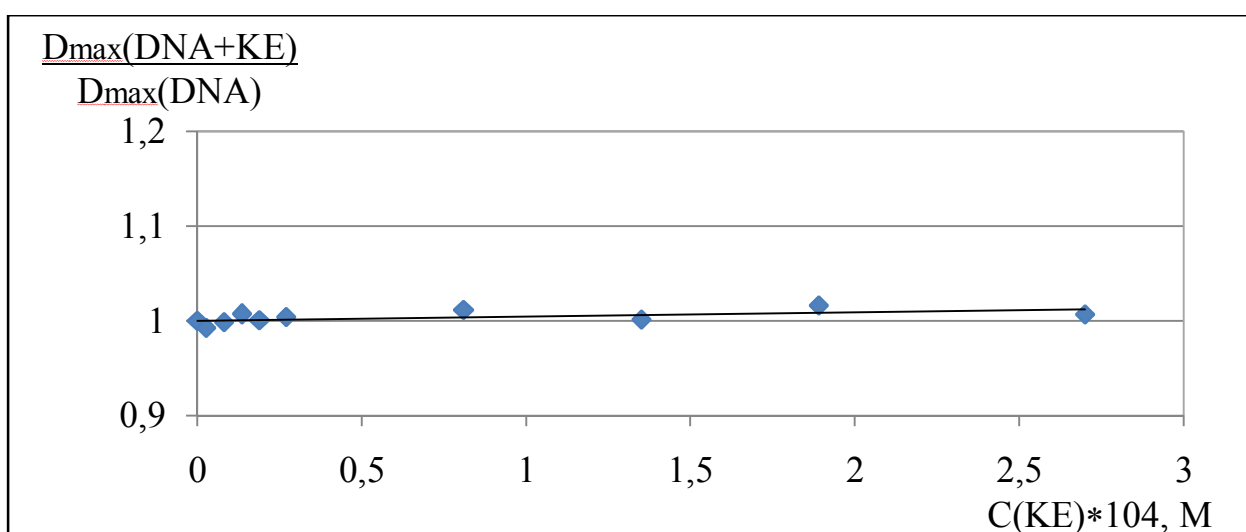
**Рис.6.** Иммунофлуоресцентная конфокальная микроскопия культуры фибробластов кожи, 14 пассаж, х200. Ядра клеток докрашены Hoechst 33258 (темно-синяя флуоресценция), зелёная флуоресценция - маркер CD98hc (инкубация со вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромом Alexa Fluor 488 (1:1000, Abcam). А – контроль, Б – пептид KED.

## Результаты исследования и их обсуждение. Часть 2.

При исследовании возможности влияния пептида КЕ на вторичную структуру ДНК методом спектрофотометрии изменений в оптических свойствах нуклеотидов не наблюдалось, что свидетельствовало об отсутствии влияния пептида на вторичную структуру ДНК (рис.7, рис.8). Погрешность измерений в области поглощения ДНК не превышала 5%.

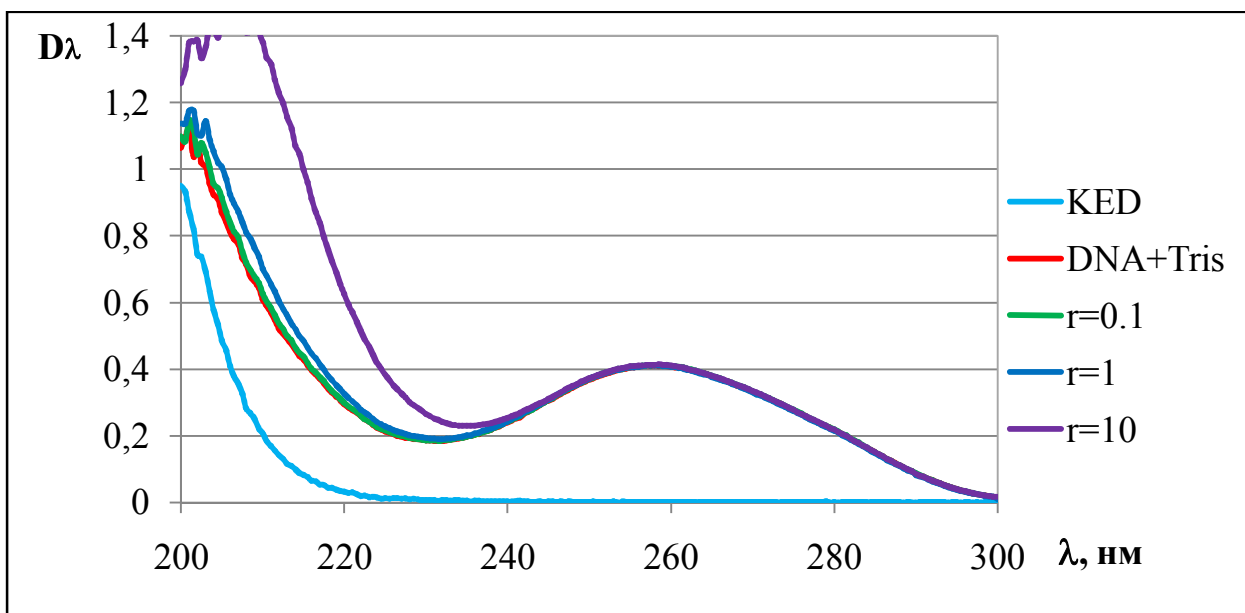


**Рис.7.** Спектры УФ-поглощения ДНК и ДНК с пептидом КЕ в растворе 5 мМ NaCl в различных соотношениях пептид:ДНК.

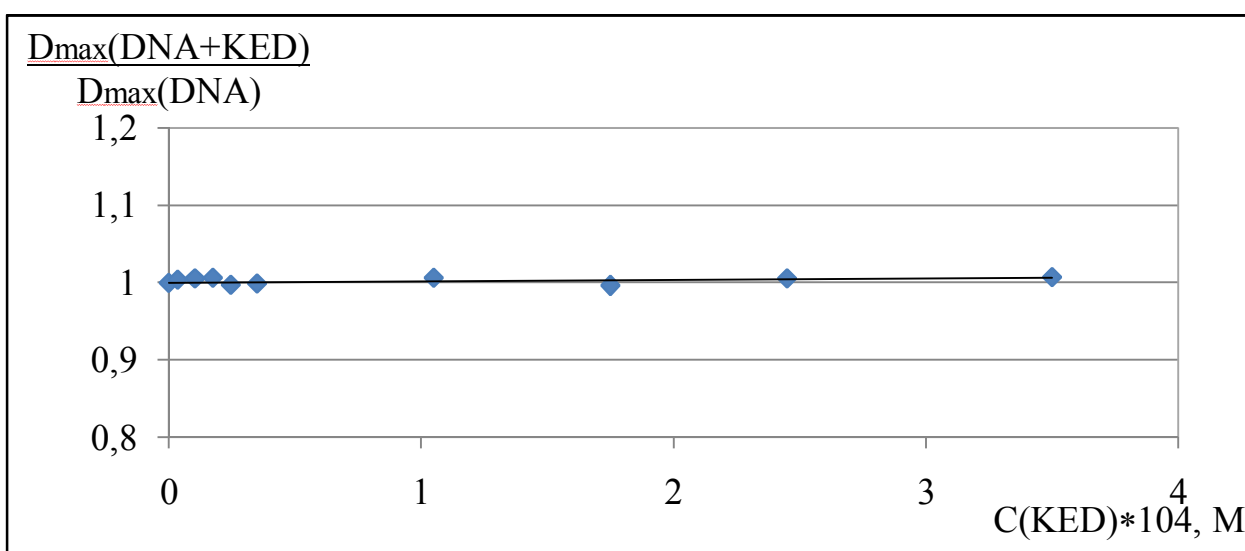


**Рис.8.** Относительное изменение максимума УФ-поглощения ДНК с пептидом КЕ в растворе 5 мМ NaCl в различных соотношениях пептид:ДНК.

При исследовании возможности влияния пептида KED на вторичную структуру ДНК методом спектрофотометрии изменений в оптических свойствах нуклеотидов не наблюдалось, что свидетельствовало об отсутствии влияния пептида на вторичную структуру ДНК (рис.9, рис.10). Погрешность измерений в области поглощения ДНК не превышала 5%.



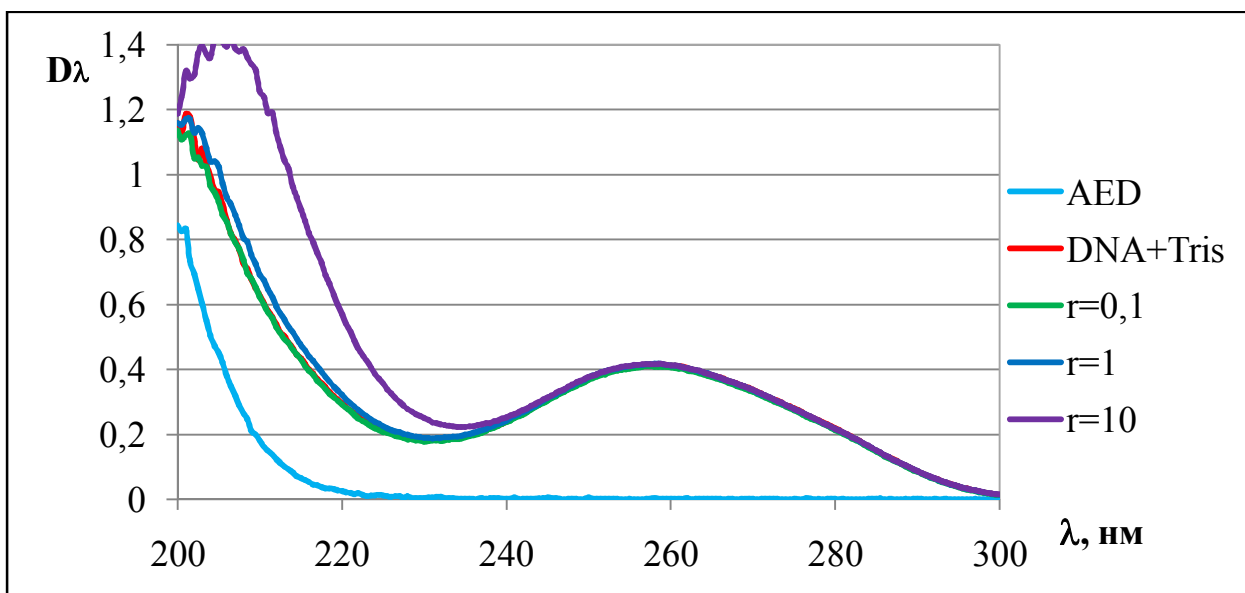
**Рис.9.** Спектры УФ-поглощения ДНК и ДНК с пептидом KED в растворе 5 мМ NaCl в различных соотношениях пептид:ДНК.



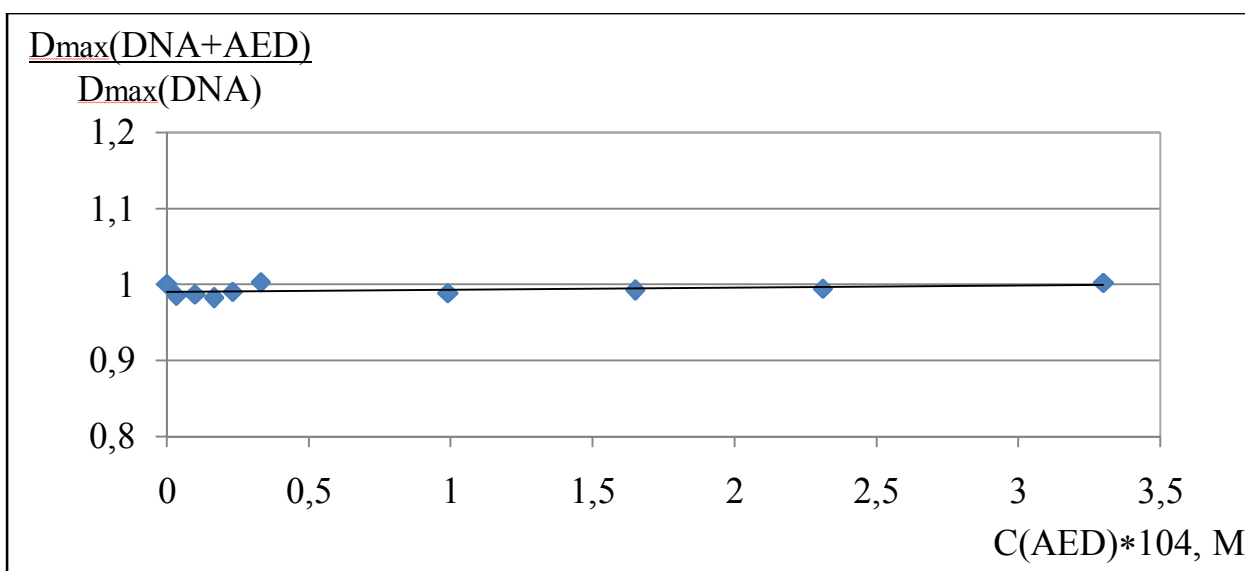
**Рис.10.** Относительное изменение максимума УФ-поглощения ДНК с пептидом KED в растворе 5 мМ NaCl в различных соотношениях пептид:ДНК.



При исследовании возможности влияния пептида AED на вторичную структуру ДНК методом спектрофотометрии изменений в оптических свойствах нуклеотидов не наблюдалось, что свидетельствовало об отсутствии влияния пептида на вторичную структуру ДНК (рис.11, рис.12). Погрешность измерений в области поглощения ДНК не превышала 5%.

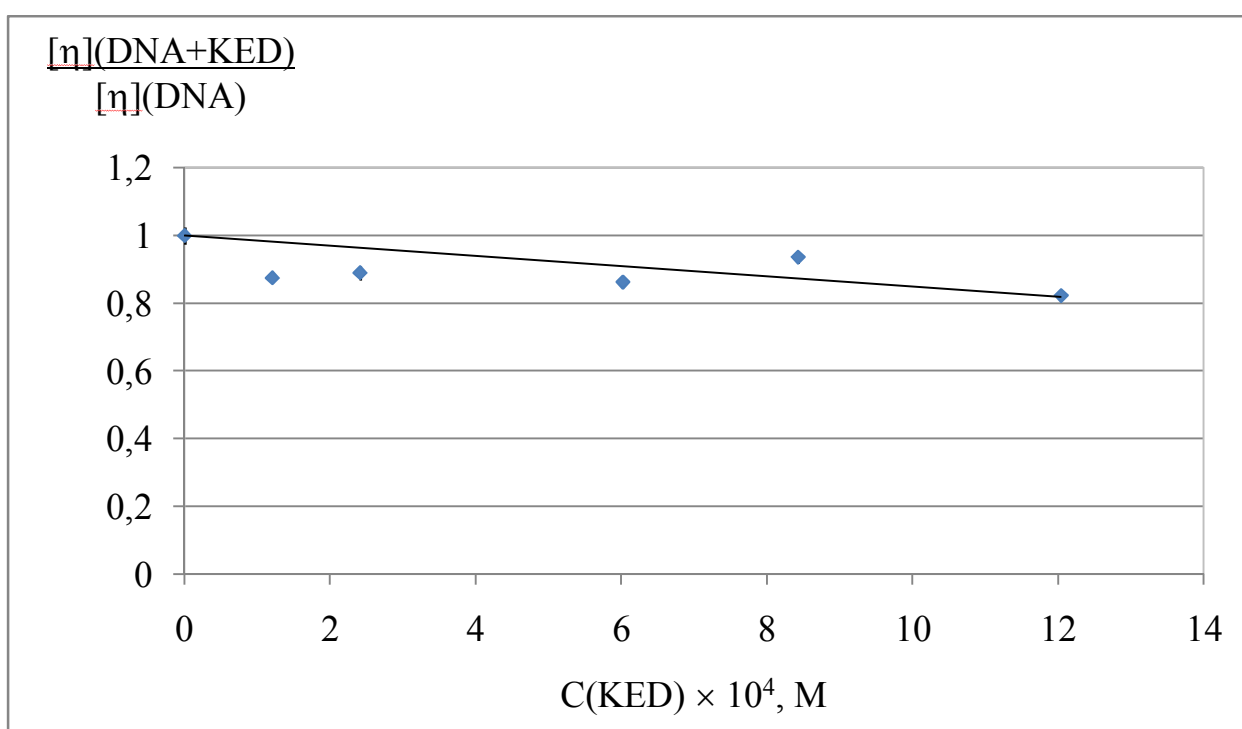


**Рис.11.** Спектры УФ-поглощения ДНК и ДНК с пептидом AED в растворе 5 мМ NaCl в различных соотношениях пептид:ДНК.



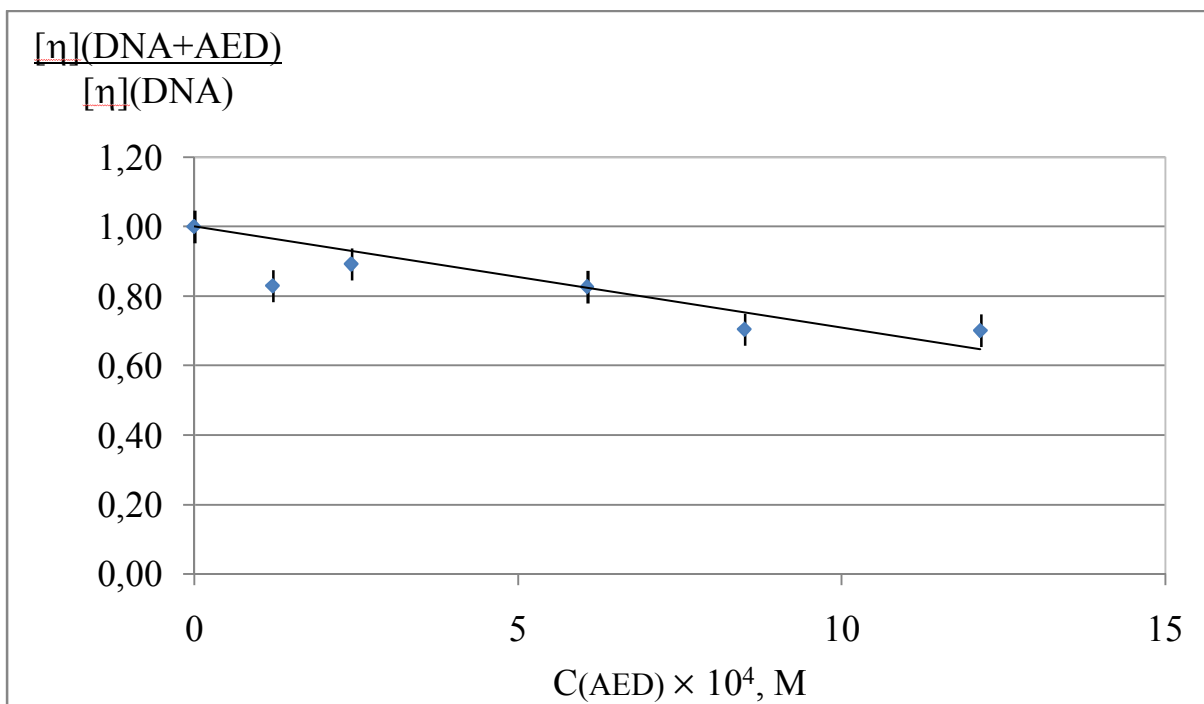
**Рис.12.** Относительное изменение максимума УФ-поглощения ДНК с пептидом AED в растворе 5 мМ NaCl в различных соотношениях пептид:ДНК.

При исследовании возможности влияния пептида KED на третичную структуру ДНК методом вискозиметрии было обнаружено понижение значения характеристической вязкости раствора комплекса ДНК с пептидом в сравнении с раствором ДНК. В связи с тем, что величина характеристической вязкости непосредственно зависит от размера молекулярного клубка, из полученных результатов можно предположить, что пептид KED способен компактизировать клубок молекулы ДНК либо понижать жёсткость её цепи (рис.13). Погрешность измерений составила не более 5%.



**Рис.13.** Относительное изменение относительной вязкости раствора ДНК в 5 мМ NaCl при добавлении пептида KED.

При исследовании возможности влияния пептида AED на третичную структуру ДНК было обнаружено понижение значения характеристической вязкости раствора комплекса ДНК с пептидом в сравнении с раствором ДНК. Из полученных результатов можно предположить, что пептид AED способен компактизировать клубок молекулы ДНК либо понижать жёсткость её цепи.



**Рис.14.** Относительное изменение приведенной вязкости раствора ДНК в 5 мМ NaCl при добавлении пептида AED.

### Выводы

1. Механизм действия коротких пептидов связан с активизацией пролиферации и замедлением процесса старения, что отражалось в повышении экспрессии маркеров Ki67 и CD98hc под действием пептидов AED, KED и KE в «молодых» и в «старых» культурах фибробластов кожи. Наиболее выраженный стимулирующий эффект наблюдался под действием пептида KED. Таким образом, этот тетрапептид может быть исследован в качестве активного восстанавливающего компонента косметологических средств, предназначенных для применения у людей с выраженными признаками старения кожи. Экспрессия Caspase-3 в «молодых» культурах была в 3,8 раза меньше, чем в «старых» культурах.

2. Было показано повышение экспрессии маркера апоптоза Caspase-3 в «старых» культурах фибробластов кожи по сравнению с «молодыми». Пептид AED понижал уровень апоптоза в «молодых» и «старых» культурах фибробластов кожи. Таким образом, пептид AED может быть исследован для

использования в качестве вещества, снижающего гибель фибробластов кожи при профилактике старения кожи.

3. Было показано повышение экспрессии MMP9 в «старых» культурах фибробластов кожи по сравнению с «молодыми», что отражало активизацию процессов ремоделирования межклеточного матрикса и воспалительных реакций с возрастом. Короткие пептиды AED, KED и KE понижали экспрессию MMP9 в «старых» культурах и не влияли на данный показатель в «молодых» культурах. Таким образом, пептиды AED, KED и KE могут быть рекомендованы для исследования в качестве веществ, замедляющих возрастные изменения метаболизма клеток кожи людей старших возрастных групп.

4. Пептиды KE, KED и AED не оказывали влияния на оптические свойства молекулы ДНК в УФ-диапазоне, что свидетельствовало об отсутствии их влияния на вторичную структуру данного биополимера;

5. Было установлено понижение вязкости раствора ДНК при добавлении пептида KED и пептида AED в наибольшей концентрации на 20% и 30% соответственно. Таким образом, пептиды KED и AED оказывали влияние на третичную структуру ДНК, что проявлялось в уменьшении объёма её молекулярного клубка либо уменьшении жёсткости молекулярной цепи.

## Список работ, опубликованных по теме научно-квалификационной работы (диссертации)

### Опубликованные статьи в журналах ВАК - 1

1. Линькова Н.С., Дробинцева А.О., Орлова О.А., Кузнецова Е.П., Полякова В.О., Кветной И.М., Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция функций фибробластов кожи при их старении *in vitro*// клеточные технологии. 2016 - №1 – С . 40-44.

### Опубликованные главы в книгах – 1

1. З. И. Газитаева, Й. Чеонг, Н. С. Линькова, В. О. Полякова, А. О. Дробинцева, О.А Орлова, Е.П. Кузнецова. Влияние пептидов AED, KED, KE, AEDG на процессы клеточного обновления и ремоделирование межклеточного матрикса в фибробластах кожи при их старении / в кн. «Молекулярная морфология кожи. Оптимизация диагностики старения и изучения пептидных геропротекторов» - СПб.: Своё издательство, 2015. – 122 с.

### Опубликованные тезисы - 7

1. Морозова Е.А., Тарновская С.И., Линькова Н.С., Кузнецова Е.П., Салль Т.С., Ермакова Д.Я., Касьяненко Н.А., Хавинсон В.Х. Взаимодействие пептида KEDW с ДНК *in vitro* // VII Российский симпозиум «Белки и пептиды». – Новосибирск, 2015. – С. 276.

2. Линькова Н.С., Кузнецова Е.П., Орлова О.А., Гутоп Е.О. Пептиды в геронтокосметологии: молекулярные механизмы биологической активности // X Научно-практическая геронтологическая конференция «Пушковские чтения». СПб. – 2014. – С. 99-100.

3. Орлова О.А., Линькова Н.С., Салль Т.С., Кузнецова Е.П., Гутоп Е.О. Дипептид стимулирует клеточное обновление и оказывает стрессопротекторный эффект при старении клеток кожи // X Научно-

практическая геронтологическая конференция «Пушковские чтения». СПб. – 2014. – С. 115.

4. Орлова О.А., Кузнецова Е.П., Дудков А.В., Трофимов А.В. Пептиды регулируют экспрессию молекулы CD98hc - маркера старения кожи // Материалы конгресса «Старшее поколение» 18-21 марта 2015. – СПб. – 2015. – С. 106 – 107.

5. Кузнецова Е.П., Орлова О.А., Борзова И.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Пептиды эпифиза замедляют процесс старения клеток кожи в культуре // Материалы конгресса «Старшее поколение» 18-21 марта 2015. – СПб. – 2015. – С. 92.

6. Болдырев А.Ю., Морозова Е.А., Кузнецова Е.П., Касьяненко Н.А. Взаимодействие коротких пептидов KE и KEDW с ДНК // Международная молодежная конференция Физика. СПб 2015. Санкт-Петербург, 27—29 октября 2015.

7. Кузнецова Е.П., Морозова Е.А., Касьяненко Н.А. Взаимодействие биологически активных пептидов KEDW, EDR с ДНК *in vitro* // Успехи геронтологии. – 2017 – Т. 30. - №6 – С. 38.

Аспирантка Кузнецова Екатерина Петровна