

Научная статья

УДК 543.645.6+577.1

EDN WMTUFQ

DOI: 10.22450/199996837_2022_4_122

Функциональное исследование противоопухолевых природных пищевых пептидов

Сергей Леонидович Тихонов¹, Наталья Валерьевна Тихонова²

^{1,2} Уральский государственный экономический университет

Свердловская область, Екатеринбург, Россия

¹ tihonov75@bk.ru

Аннотация. Проведены исследования по оценке противоопухолевой активности пептидов, выделенных из ферментативного гидролизата молозива коров. Пептиды молозива исследовали на масс-спектрометре МАЛДИ-ТОФ, расшифровку проводили с помощью базы данных Mascot, опция Peptide Fingerprint («Matrix Science», США) и с использованием базы данных Protein NCBI. В качестве модельного объекта применяли клеточные линии С6 (ATCC CCL-107TM), пассаж которых не превышал 15 на время проведения экспериментальных работ, и НЕК 293Т (ATCC CRL-3216TM), пассаж которых не превышал 20 на время проведения экспериментальных работ. В качестве стандартных использовали следующие значения концентраций исследуемых образцов: 500; 400; 300; 200; 100 и 50 мкг/мл. В качестве негативного контроля применяли клетки, к которым не добавляли индивидуальные пептиды. В ходе эксперимента клетки С6 рассаживали в 96-луночный планшет в количестве десяти тысяч клеток на лунку. К клеткам добавляли исследуемые пептиды (RR1, ТТ3, mpR1, mpT, RR4, Т1.1). При использовании пептида RR1 через 48 часов происходит снижение популяции клеточной линии С6 на 50 %. Минимальная концентрация пептида RR1, при которой за 48 часов погибает 50 % опухолевых клеток, составляет 351,7 мкг/мл (достоверность результата: $R^2 = 0,7217$). Установлено, что противоопухолевый пептид RR1 состоит из восьми аминокислот и имеет молекулярную массу 9,0 кДа. В известных протеомных базах данных выделенный пептид из молозива коровы RR1 отсутствует, соответственно, биологические функции его не исследованы. Установлено, что у данного образца пептида изоэлектрическая точка находится в сильнощелочной среде – 10,63 и не зависит от преобладания аминных или карбоксильных групп в составе пептида. Для пептида RR1 значение гидрофильности составило 18,57 Ккал·моль⁻¹. 3D-модель исследуемого пептида позволила установить, что он обладает невысокой химической активностью, так как его заряд равен +2.

Ключевые слова: пептиды, противоопухолевая активность, молозиво коров, структура, гидрофильность, изоэлектрическая точка

Для цитирования: Тихонов С. Л., Тихонова Н. В. Функциональное исследование противоопухолевых природных пищевых пептидов // Дальневосточный аграрный вестник. 2022. Том 16. № 4. С. 122–130. doi: 10.22450/199996837_2022_4_122.

Original article

Functional study of antitumorigenic natural food peptides

Sergey L. Tikhonov¹, Natalia V. Tikhonova²

^{1,2} Ural State University of Economics, Sverdlovsk region, Ekaterinburg, Russia

¹ tihonov75@bk.ru

Abstract. Studies have been conducted to evaluate the antitumorigenic activity of peptides isolated from enzymatic hydrolysate of cow colostrum. The colostrum peptides were studied by

a MALDI-TOF mass spectrometer, decryption was carried out using the Mascot database, option was the Peptide Fingerprint ("Matrix Science", USA) using the Protein NCBI database. As a model object, cell lines C6 (ATCC CCL-107) were used, the range of which did not exceed 15 at the time of experimental work, and HEK 293T (ATCC CRL-3216), the passage of which did not exceed 20 at the time of experimental work. The following values of the concentrations of the studied samples were used as standard values: 500; 400; 300; 200; 100; 50 mcg/ml. As a negative control, cells were used to which individual peptides were not added. During the experiment, C6 cells were placed in a 96-well tablet in the amount of 10,000 cells per well. The studied peptides (RR1, TT3, mpR1, mpT, RR4, T1.1) were added to the cells. When using the RR1 peptide, the population of the C6 cell line decreases by 50 % after 48 hours. The minimum concentration of the peptide RR1, at which 50 % of tumor cells die in 48 hours, is 351.7 mcg/ml (reliability of the result: $R^2 = 0.7217$). The antitumorigenic peptide RR1 consists of 8 amino acids and has a molecular weight of 9.0 kDa. In the known proteomic databases, the isolated peptide RR1 from cow colostrum is absent, accordingly, its biological functions have not been studied. It was found that an isoelectric point of the studied peptide sample is in a strongly alkaline medium – 10.63 and does not depend on the predominance of amine or carboxyl groups in the peptide composition. For the peptide RR1, the hydrophilicity value was 18.57 Kcal·mol⁻¹. The 3D model of the studied peptide allowed us to establish that it had low chemical activity since its charge was +2.

Keywords: peptides, antitumorigenic activity, cow colostrum, structure, hydrophilicity, isoelectric point

For citation: Tikhonov S. L., Tikhonova N. V. Funktsional'noe issledovanie protivopukholyevykh prirodnykh pishchevykh peptidov [Functional study of antitumorigenic natural food peptides]. *Dal'nevostochnyy agrarnyy vestnik. – Far Eastern Agrarian Bulletin*. 2022; 16; 4: 122–130. (in Russ.). doi: 10.22450/199996837_2022_4_122.

Современные научные данные свидетельствуют о том, что пищевые белки не только служат питательными веществами, но и могут модулировать физиологические функции организма. Эти физиологические функции в основном регулируются некоторыми биопептидами, которые зашифрованы в последовательностях нативного белка. Такие пептиды рассматриваются в качестве функциональных ингредиентов при разработке нутрицевтиков или функциональных продуктов питания [1–4].

Авторами работы [5] установлено, что пептиды устриц эффективно уменьшали вызванное циклофосфамидом повреждение кишечника и нормализовали структуру кишечной микробиоты у мышей, что позволяет предположить о возможности использования пептидов в качестве полезного ингредиента в функциональных продуктах питания для иммунной регуляции.

Авторами работы [6] доказано, что некоторые пептиды, полученные из пищевых белков, обладают противоопухолевой активностью в культивируемых раковых клетках, а также в моделях рака на животных посредством различных механизмов,

включая индукцию апоптоза, остановку клеточного цикла, разрушение клеточных мембран, ингибирование внутриклеточной передачи сигналов, топоизомераз и протеаз, и антиангиогенную активность. Но вместе с тем, механизм действия противораковых пищевых пептидов еще предстоит четко выяснить. Существует потенциал для практического применения пептидов в качестве функциональных пищевых и нутрицевтических ингредиентов, особенно в адьювантной терапии рака.

Применение противоопухолевых пептидов в терапии рака представляет интерес, так как молекулы пептидов имеют небольшой размер, демонстрируют хорошую клеточную диффузию и проницаемость; влияют на один или несколько специфических молекулярных путей, участвующих в канцерогенезе и не являются генотоксичными [7].

Синтезированные рибосомами катионные антимикробные пептиды (AMPs) или пептиды защиты хозяина (HDP) проявляют активность широкого спектра против бактерий, основанную на электростатических взаимодействиях с отрицательно заряженными липидами на поверхности

бактерий. Из-за увеличенной доли фосфатидилсерина (отрицательно заряженного) на поверхности раковых клеток по сравнению с нормальными клетками, катионные амфипатические пептиды могут быть эффективным источником противоопухолевых агентов, которые являются как селективными, так и невосприимчивыми к существующим механизмам резистентности [8].

Небольшие пептиды, известные как проникающие в клетки пептиды (CPP), получают из белков вирусов, насекомых или млекопитающих. Подобные пептиды могут быть ковалентно присоединены к различным лекарственным носителям и использованы для доставки лекарств, а также включены в визуализирующие агенты, наночастицы, липосомы, олигонуклеотиды и специфические молекулярные мишени в раковых клетках [9].

Цитолитические пептиды (5-30 АА) обладают амфифильными и катионными свойствами, что позволяет им проникать через клеточные мембраны и убивать раковые клетки [10]. Пептиды, покрытые оболочкой, можно использовать против клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-231. Результаты показывают, что матриксные металлопротеиназы могут разрушать цитолитическую мембрану раковых клеток [11].

Различные пептиды, полученные из животных белков, такие как ангиотензин и пептид, ингибирующий рост (GIP), полученный из α -фетопротеина проявляют значительные противоопухолевые свойства [12].

Таким образом, *целью исследования является оценка противоопухолевой активности пептидов, выделенных из ферментативного гидролизата молозива коров.*

Методы исследований. Пептиды молозива коров исследовали на масс-спектрометре МАЛДИ-ТОФ. Расшифровку проводили с помощью базы данных Mascot, опция Peptide Fingerprint («Matrix Science», США), с использованием базы данных Protein NCBI. Расчет велся по формуле (1):

$$Score = \frac{50000}{M_{prot} \times P_{nmi}} \quad (1)$$

где M_{prot} – молекулярная масса для каждого совпавшего белка;

P_{nmi} – произведение, которое рассчитывается из Mowse-матрицы весов M для каждого совпадения экспериментальных данных и масс пептидов, рассчитанных из записей в геномной базе данных Protein NCBI.

Культивирование клеток. В качестве модельного объекта использовали клеточные линии С6 (ATCC CCL-107TM), пассаж которых не превышал 15 на время проведения экспериментальных работ, и НЕК 293Т (ATCC CRL-3216TM), пассаж которых не превышал 20 на время проведения экспериментальных работ.

Для культивирования использовали среду DMEM (Gibco, США), с добавлением (до конечного объема) 10 % Fetal Bovine Serum (FBS) (Capricorn, США), 1 % Sodium Pyruvate (Gibco, США), 1 % GlutaMAX (Gibco, США), 1 % Penicillin/Streptomycin (Gibco, США).

При исследовании клетки хранили в CO₂-инкубаторе при условиях: 5 % CO₂, 95 % влажности. За две недели до начала проведения эксперимента клетки проверяли на наличие микоплазмы набором MycoReport (Евроген, Россия).

Определение жизнеспособности клеток. В качестве стандартных использовали следующие значения концентраций исследуемых образцов: 500; 400; 300; 200; 100; 50 мкг/мл. В качестве негативного контроля применяли клетки, к которым не добавляли индивидуальные пептиды. В качестве положительного контроля был добавлен PBS (pH 7.4) в объеме 50 % от общего объема среды лунки (100 мкл).

В ходе эксперимента клетки С6 рассаживали в 96-луночный планшет в количестве 10 000 клеток на лунку (Eppendorf, Германия). К клеткам добавляли исследуемые пептиды (RR1, TT3, mpR1, mpT, RR4, T1.1).

Для получения достоверных результатов изучение противоопухолевой активности пептидов осуществляли с пятикратной повторностью. В этой связи, в одном 96-луночном планшете было всего два образца. Всего в ходе эксперимента использовали три планшета. На первом планшете исследовали образцы RR1, TT3; на втором

планшете – mрR1, mрT; на третьем планшете – RR4, T1.1.

На рисунке 1 в качестве примера показана схема изучения противоопухолевой активности для образцов RR1 и TT3.

Спустя 48 часов культивирования в лунки добавляли реагент Presto-Blue (Merck, США) (конечная концентрация 1 мкг/мл) для прижизненной оценки жизнеспособности. Затем клетки помещали в CO₂-инкубатор на 20 минут. После этого проводили анализ на приборе ClarioStar (BMG Labtech, Россия).

Статистический анализ. Статистический анализ проводили в программе GraphPad Prism 8.1 (GraphPad Software, США). Результат статистической обработки ингибирующей дозы 50 % представлен в виде нелинейной регрессии, при этом каждое значение представлено в виде: среднее и плюс (минус) стандартное отклонение. Достоверным считалось значение R², превышающее 0,65.

Результаты исследований и их обсуждение. В ходе эксперимента обнаружено, что пептид RR1 обладает противоопухолевым действием, так как ингибирует рост раковых клеток линии С6 (рис. 2). Результаты позволили установить, что при

использовании пептида RR1 через 48 часов происходит снижение популяции клеточной линии С6 на 50 %.

Возможно, это связано с тем, что пептид RR1 влияет на работу митохондриальной системы клетки, которая играет ключевую роль в процессе окислительного фосфорилирования. Анализ полученных данных (рис. 2), показал, что минимальная концентрация пептида RR1, при которой за 48 часов погибает 50 % опухолевых клеток, составляет 351,7 мкг/мл (достоверность результата: R² = 0,7217).

Остальные пептиды не показали достоверных результатов (R² < 0,65) (рис. 2), возможно, ввиду неспецифичности действия или сложной пространственной структуры.

Целесообразно дать характеристику пептида, обладающего противоопухолевой активностью (табл. 1). Из данных таблицы следует, что пептид RR1 состоит из 8 аминокислот и имеет молекулярную массу 9,0 кДа.

В известных протеомных базах данных выделенный пептид RR1 из молозива коровы отсутствует, и, соответственно, его биологические функции не исследованы.

Образец RR1

Образец TT3

НК	НК	НК	НК	НК	НК	НК	НК	НК	НК	–	–
RR1 (500)	RR1 (500)	RR1 (500)	RR1 (500)	RR1 (500)	TT3 (500)	TT3 (500)	TT3 (500)	TT3 (500)	TT3 (500)	–	–
RR1 (400)	RR1 (400)	RR1 (400)	RR1 (400)	RR1 (400)	TT3 (400)	TT3 (400)	TT3 (400)	TT3 (400)	TT3 (400)	–	–
RR1 (300)	RR1 (300)	RR1 (300)	RR1 (300)	RR1 (300)	TT3 (300)	TT3 (300)	TT3 (300)	TT3 (300)	TT3 (300)	–	–
RR1 (200)	RR1 (200)	RR1 (200)	RR1 (200)	RR1 (200)	TT3 (200)	TT3 (200)	TT3 (200)	TT3 (200)	TT3 (200)	–	–
RR1 (100)	RR1 (100)	RR1 (100)	RR1 (100)	RR1 (100)	TT3 (100)	TT3 (100)	TT3 (100)	TT3 (100)	TT3 (100)	–	–
RR1 (50)	RR1 (50)	RR1 (50)	RR1 (50)	RR1 (50)	TT3 (50)	TT3 (50)	TT3 (50)	TT3 (50)	TT3 (50)	–	–
ПК	ПК	ПК	ПК	ПК	ПК	ПК	ПК	ПК	ПК	–	–

НК – негативный контроль; ПК – положительный контроль

Рисунок 1 – Схема изучения противоопухолевой активности для образцов RR1 и TT3

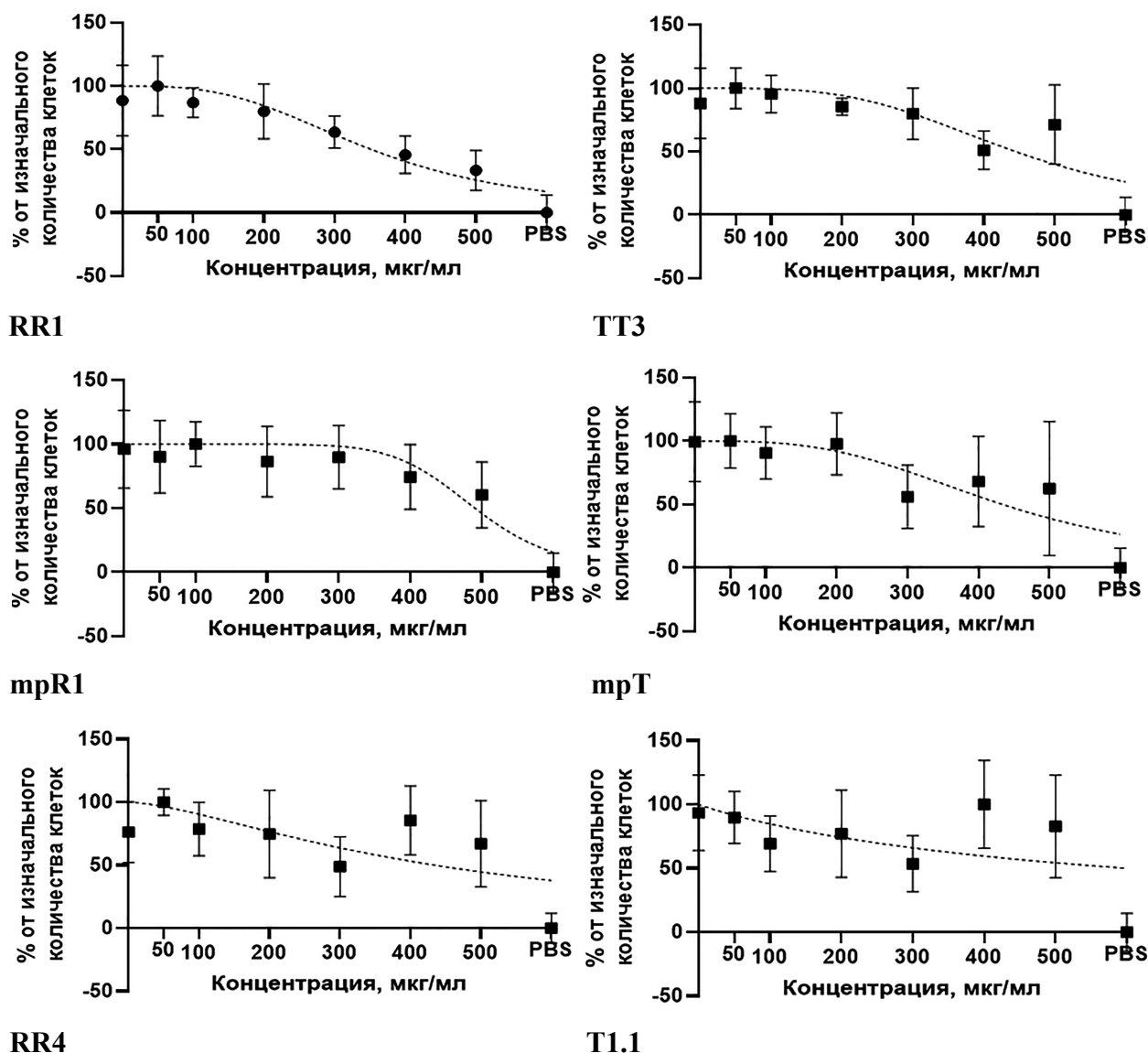


Рисунок 2 – Кривые нелинейной регрессии для определения значение ИД 50 % для каждого из пептидов (достоврным принято значение $R^2 > 0,65$)

Таблица 1 – Характеристика пептида RR1

Образец	Аминокислотная последовательность	Подобный белок	Score ¹	Молекулярная масса, кДа	Функции
RR1	LR EGIK NK (8)	подобный пептид не найден, так как уровень покрытия с известными пептидами низкий	76	9,0	не изучены
¹ Оптимальное значение Score составляет 80.					

Нами смоделирована 2 и 3D структура пептида RR1 (рис. 3 и 4).

Анализ смоделированных пространственных структур пептида позволил установить, что аминокислотные последовательности формируют вторичные структуры – преимущественно альфа-спираль, так как в их составе отсутствуют в большом количестве ароматические остатки аминокислот.

Установлено, что у исследуемого образца пептида изоэлектрическая точка находится в сильнощелочной среде – 10,63. Она не зависит от количества аминокис-

лот, а зависит от преобладания аминных или карбоксильных групп в составе пептида. Для пептида RR1 значение гидрофильности составило $18,57 \text{ Ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$.

3D модель исследуемого пептида позволила установить, что он обладает невысокой химической активностью, так как его заряд составляет +2.

Полученные данные о противоопухолевой активности пептида RR1 согласуются с результатами исследований [13], в которых установлено, что низкомолекулярные пептиды обладают относительно

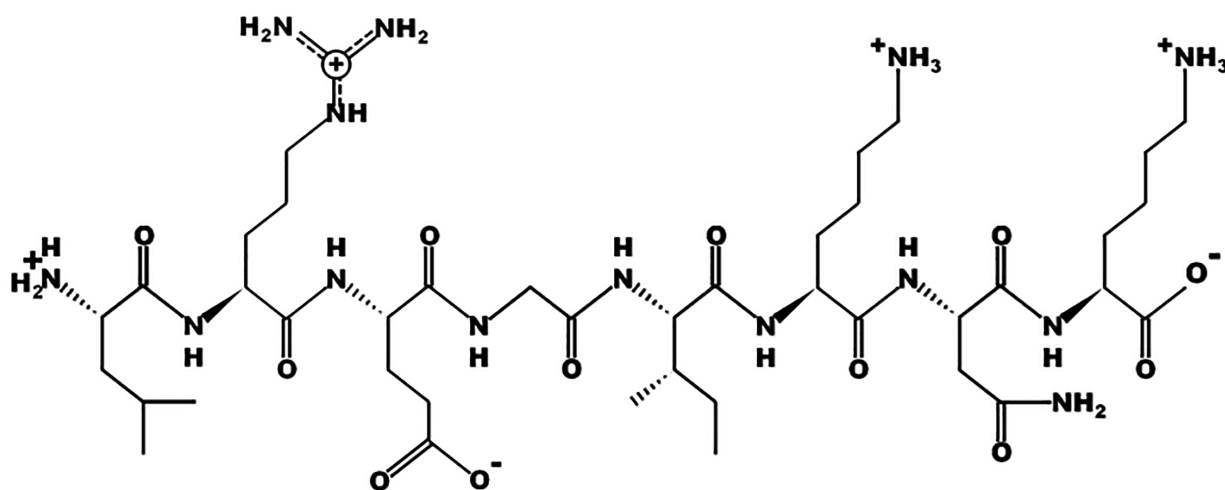


Рисунок 3 – 2D структура пептида RR1

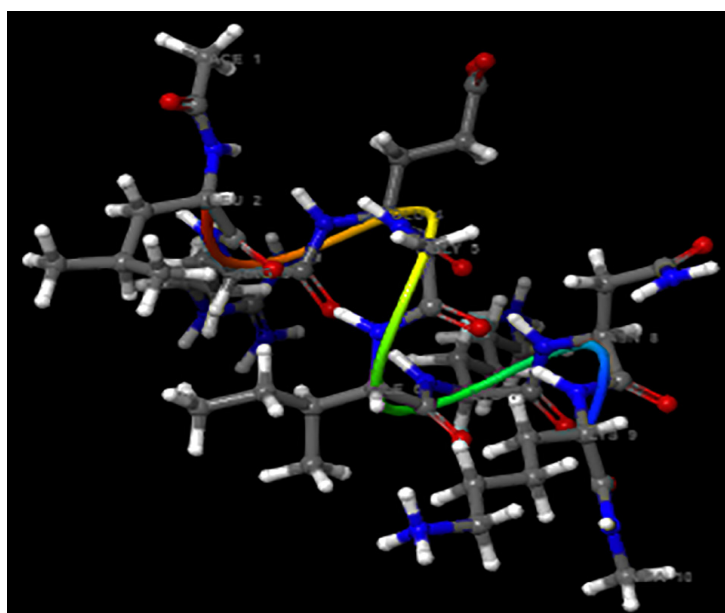


Рисунок 4 – 3D структура пептида RR1

высоким сродством к проникновению в ткани опухоли, что приводит к ее гибели.

Один из механизмов действия пептидов на опухолевые клетки описан в работе [14]. По данным авторов, пептиды, подавляющие опухоль, останавливают прогрессирующее деление клеток от фазы G1 до S. Некоторые из этих белков играют критическую роль в предотвращении CDK.

В клетках млекопитающих многочисленные киназы экспрессируются в митотических клетках G1-фазы, включая комплексы Cdk4/cyclin-D, Cdk6/cyclin-D, Cdk2/cyclin-E, Cdk2/cyclin A и Cdk1/cyclin A, которые играют ключевую роль в переходе клеток из фазы G1 в фазу S. Терапевтические пептиды, подавляющие опухоль, регулируют CDK в клеточном цикле и могут быть эффективными средствами лечения рака молочной железы, поскольку они задерживают клетки G1-фазы. Эти пептиды с меньшей вероятностью вызывают побочные эффекты и могут быть быстро удалены. Такие пептиды значительно подавляют рост различных раковых клеток, таких как MCF-7, и предотвращают переход клеток в S-фазу.

Следует отметить, преимущества пептидов перед используемыми в настоящее время биомолекулами при терапии рака, такими как антитела. Данные преи-

мущества заключаются в их быстром выведении из крови, повышенной диффузии и проникновении в ткани, химической стабильности и простоте синтеза в больших масштабах. Кроме того, пептиды могут быть легко конъюгированы с цитотоксическими лекарственными средствами, радионуклидами или токсинами химически определенным образом [15].

Заключение. В результате проведенных исследований установлено, что пептид RRI, выделенный из ферментативного гидролизата молозива коров, состоит из 8 аминокислот; молекулярная масса составляет 9,0 кДа; он характеризуется низкой химической активностью.

В известных протеомных базах информация об исследуемом нами пептиде отсутствует. Нами впервые получены данные о высокой противоопухолевой активности пептида RRI.

Из полученных результатов следует, что исследование указанного пептида необходимо продолжить, в частности, установить его токсичность и цитотоксичность; рассмотреть возможность проведения эксперимента на других опухолевых клетках и лабораторных животных в подтверждение эффективности противораковых свойств пептида RRI.

Список источников

1. Chakrabarti S., Guha S., Majumder K. Food-derived bioactive peptides in human health: challenges and opportunities // *Nutrients*. 2018. Vol. 10 (11). P. 1738.
2. Reshetnik E. I., Utochkina E. A. Healthy food products with probiotic and prebiotic properties // *Foods and Raw Materials*. 2013. Vol. 1. No. 1. P. 88–94.
3. Иванкина И. Ф., Решетник Е. И., Фролова Н. А. Функциональная пищевая добавка вторичного сырья пантового оленеводства для обогащения кондитерских изделий // *Дальневосточный аграрный вестник*. 2013. № 4 (28). С. 50–52.
4. Решетник Е. И., Уточкина Е. А. Влияние компонентного состава на пищевую и биологическую ценность продукта // *Вестник Восточно-Сибирского государственного университета технологий и управления*. 2013. № 2 (41). С. 63–67.
5. Ameliorative effects of peptides derived from oyster (*Crassostrea gigas*) on immunomodulatory function and gut microbiota structure in cyclophosphamide-treated mice / X. W. Xiang, H. Z. Zheng, R. Wang [et al.] // *Marine Drugs*. 2021. Vol. 19 (8). P. 456.
6. Preclinical evidence on the anticancer properties of food peptides / S. R. Rajendran, C. E. Ejike, M. Gong [et al.] // *Protein and Peptide Letters*. 2017. Vol. 24 (2). P. 126–136.
7. From amino acid sequence to bioactivity: The biomedical potential of antitumor peptides / A. Blanco-Miguez, A. Gutierrez-Jacome, M. Perez-Perez [et al.] // *Protein Sciences*. 2016. Vol. 25 (6). P. 1084–1095.
8. Deslouches B., Di Y. P. Antimicrobial peptides with selective antitumor mechanisms: prospect for anticancer applications // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8 (28). P. 46635–46651.

9. Raucher D. Tumor targeting peptides: novel therapeutic strategies in glioblastoma // *Current Opinion in Pharmacology*. 2019. Vol. 47. P. 9–14.
10. Sani M. A., Separovic F. How membrane-active peptides get into lipid membranes // *Accounts of Chemical Research*. 2016. Vol. 49 (6). P. 1130–8.
11. The development of activatable lytic peptides for targeting triple negative breast cancer / H. Zhao, X. Qin, D. Yang [et al.] // *Cell Death Discovery*. 2017. Vol. 3 (1). P. 1–8.
12. Angiotensin (1–7) reduces fibrosis in orthotopic breast tumors / K. L. Cook, L. J. Metheny-Barlow, E. A. Tallant, P. E. Gallagher // *Canadian Research*. 2010. Vol. 70 (21). P. 8319–28.
13. Accardo A., Tesauro D., Morelli G. Peptide-based targeting strategies for simultaneous imaging and therapy with nanovectors // *Polymer Journal*. 2013. Vol. 45 (5). P. 481–93.
14. Marqus S., Pirogova E., Piva T. J. Evaluation of the use of therapeutic peptides for cancer treatment // *Journal of Biomedical Science*. 2017. Vol. 24 (1). P. 1–15.
15. Tumor-targeting peptides from combinatorial libraries / L. Ruiwu, L. Xiaocen, X. Wenwu, S. Kit // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017. Vol. 110–111. P. 13–37.

References

1. Chakrabarti S., Guha S., Majumder K. Food-derived bioactive peptides in human health: challenges and opportunities. *Nutrients*, 2018; 10: 1738.
2. Reshetnik E. I., Utochkina E. A. Healthy food products with probiotic and prebiotic properties. *Foods and Raw Materials*, 2013; 1; 1: 88–94.
3. Ivankina I. F., Reshetnik E. I., Frolova N. A. Funktsional'naya pishchevaya dobavka vtorichnogo syr'ya pantovogo olenevodstva dlya obogashcheniya konditerskikh izdelii [Functional food additive secondary raw antler deerraising for enrichment confectionery]. *Dal'nevostochnyi agrarnyi vestnik. – Far Eastern Agrarian Bulletin*, 2013; 4: 50–52. (in Russ.).
4. Reshetnik E. I., Utochkina E. A. Vliyanie komponentnogo sostava na pishchevuyu i biologicheskuyu tsennost' produkta [Influence of component composition on food and biological value of a combination product]. *Vestnik Vostochno-Sibirskogo gosudarstvennogo universiteta tekhnologii i upravleniya. – Bulletin of the East Siberian State University of Technology and Management*, 2013; 2: 63–67. (in Russ.).
5. Xiang X. W., Zheng H. Z., Wang R., Chen H., Xiao J.-X., Zheng B. Ameliorative effects of peptides derived from oyster (*Crassostrea gigas*) on immunomodulatory function and gut microbiota structure in cyclophosphamide-treated mice. *Marine Drugs*, 2021; 19: 456.
6. Rajendran S. R., Ejike C. E., Gong M., Hannah W., Udenigwe C. C. Preclinical evidence on the anticancer properties of food peptides. *Protein and Peptide Letters*, 2017; 24: 126–136.
7. Blanco-Miguez A., Gutierrez-Jacome A., Perez-Perez M., Perez-Rodriguez G., Catalan-Garcia S., Fdez-Riverola F. [et al.]. From amino acid sequence to bioactivity: The biomedical potential of antitumor peptides. *Protein Sciences*, 2016; 25: 1084–1095.
8. Deslouches B., Di Y. P. Antimicrobial peptides with selective antitumor mechanisms: prospect for anticancer applications. *Oncotarget*, 2017; 8: 46635–46651.
9. Raucher D. Tumor targeting peptides: novel therapeutic strategies in glioblastoma. *Current Opinion in Pharmacology*, 2019; 47: 9–14.
10. Sani M. A., Separovic F. How membrane-active peptides get into lipid membranes. *Accounts of Chemical Research*, 2016; 49: 1130–8.
11. Zhao H., Qin X., Yang D., Jiang Y., Zheng W., Wang D. [et al.]. The development of activatable lytic peptides for targeting triple negative breast cancer. *Cell Death Discovery*, 2017; 3: 1–8.
12. Cook K. L., Metheny-Barlow L. J., Tallant E. A., Gallagher P. E. Angiotensin (1–7) reduces fibrosis in orthotopic breast tumors. *Canadian Research*, 2010; 70: 8319–28.
13. Accardo A., Tesauro D., Morelli G. Peptide-based targeting strategies for simultaneous imaging and therapy with nanovectors. *Polymer Journal*, 2013; 45: 481–93.

14. Marqus S., Pirogova E., Piva T. J. Evaluation of the use of therapeutic peptides for cancer treatment. *Journal of Biomedical Science*, 2017; 24: 1–15.

15. Ruiwu L., Xiaocen L., Wenwu X., Kit S. Tumor-targeting peptides from combinatorial libraries. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2017; 110–111: 13–37.

© Тихонов С. Л., Тихонова Н. В., 2022

Статья поступила в редакцию 10.11.2022; одобрена после рецензирования 08.12.2022; принята к публикации 12.12.2022.

The article was submitted 10.11.2022; approved after reviewing 08.12.2022; accepted for publication 12.12.2022.

Информация об авторах

Тихонов Сергей Леонидович, доктор технических наук, профессор, Уральский государственный экономический университет, tihonov75@bk.ru;

Тихонова Наталья Валерьевна, доктор технических наук, профессор, Уральский государственный экономический университет

Information about authors

Sergey L. Tikhonov, Doctor of Technical Sciences, Professor, Ural State University of Economics, tihonov75@bk.ru;

Natalia V. Tikhonova, Doctor of Technical Sciences, Professor, Ural State University of Economics