

УДК 606

**С. Л. Тихонов^{1, 2, 3}, Н. В. Тихонова¹, М. С. Тимофеева¹
С. В. Шихалев⁴**

**РАЗРАБОТКА И СИНТЕЗ
ПЕПТИДОМИМЕТИКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ**

95

¹ Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный лесотехнический университет,
Екатеринбург, Россия

³ Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова
Российской академии наук, Москва, Россия

⁴ Уральский государственный экономический университет,
Екатеринбург, Россия

Поступила в редакцию 12.02.2026 г.

Принята к публикации 25.03.2026 г.

doi: 10.5922/vestniknat-2026-2-6

Для цитирования: Тихонов С. Л., Тихонова Н. В., Тимофеева М. С., Шихалев С. В. Разработка и синтез пептидомиметика неспецифического иммуномодулирующего действия // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Сер.: Естественные науки. 2026. №2. С. 95 – 107. doi: 10.5922/vestniknat-2026-2-6.

Использование пептидов сопряжено с определенными проблемами. Из-за протеолитической нестабильности и короткого периода полувыведения из плазмы крови для пептидов необходимо разрабатывать и использовать специализированные системы доставки, что часто ограничивает их применение парентеральными способами. Низкая биодоступность при пероральном приеме еще больше затрудняет клинический прием пептидов, особенно при хронических заболеваниях, требующих удобных для пациента схем лечения. Цель исследования – разработка, синтез, характеристика пептидомиметика для перорального применения с неспецифическим иммуномодулирующим действием, оценка его цитотоксичности и влияния на пролиферацию ДК. В качестве объекта исследований использовали пептидомиметик с условным названием CD-17 со следующей аминокислотной последовательностью: CTSIGGAGTCPPICFFD. Установлено, что совпадений аминокислотной последовательности CD-17 с известными пептидами и пептидомиметиками нет, что свидетельствует об уникальности созданного пептидомиметика. Спрогнозированы физико-химические свойства и структура пептидомиметика. Согласно базе APD обций чистый заряд CD-17 равен –1, гидрофобность пептида по методу Уимли – Уайта (то есть сумма энергии переноса



пептида без целого остатка из воды на поверхность раздела РОРС) равна 0,86 ед., молекулярная масса на уровне 1688,97 Да, молекулярная формула пептида $C_{73}H_{109}N_{17}O_{23}S_3$, белковсвязывающий потенциал (индекс Бомана) – 0,41 ккал/моль. Установлено, что CD-17 является биологически активным пептидомиметиком, относится к DILI-отрицательным, то есть безопасен для печени. При прогнозировании острой токсичности CD-17 при пероральном применении крысам установлено, что пептидомиметик не обладает острой токсичностью (не токсичен в дозах >500 мг/кг). VD₅₀ CD-17 составляет 0,879 при оптимальном 0,04–20, F_i на уровне 89,24 % при оптимальном значении ≥20. CD-17 имеет отличный CL и средний период полувыведения. Установлено, что через трое суток культивирования с пептидомиметиком количество ДК было выше на 23,07 % ($p < 0,05$) по сравнению с негативным контролем.

Ключевые слова: пептидомиметик, иммуномодулирующее действие, дендритные клетки, токсичность, биологическая активность, фармакокинетические свойства

Введение

Пептиды представляют собой отдельный класс биофармацевтических препаратов, характеризующихся высокой специфичностью воздействия на мишень и структурной универсальностью, что дает им уникальные преимущества перед низкомолекулярными и биологическими препаратами [1]. Способность пептидов взаимодействовать с большими поверхностями белков позволяет модулировать белок-белковые взаимодействия, что зачастую недостижимо для низкомолекулярных препаратов [2]. Кроме того, пептиды обладают более высокой аффинностью связывания и меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с обычными препаратами благодаря своей способности к точному молекулярному распознаванию. Структурно меньший размер пептидов (2–50 остатков аминокислот) упрощает синтез и облегчает химические модификации (например, циклизацию, пегилирование), применяемые для оптимизации фармакокинетических свойств, таких как стабильность и биодоступность [3]. Пептиды, как правило, обладают меньшей иммуногенностью в сравнении с антителами и белками, что сводит к минимуму нежелательные иммунные реакции при применении пептидов – важное преимущество при лечении хронических заболеваний [4].

Несмотря на эти преимущества, использование пептидов связано с присущими им проблемами. Из-за протеолитической нестабильности и короткого периода полувыведения из плазмы крови для пептидов необходимо разрабатывать и использовать специализированные системы доставки, что ограничивает их употребление парентеральными способами. Низкая биодоступность при пероральном приеме еще больше затрудняет клиническое применение пептидов, особенно при хронических заболеваниях, требующих удобных для пациента схем лечения [5]. Следует отметить, что более 90 % пептидных препаратов нацелены на внеклеточные рецепторы, что подчеркивает ограниченность в применении [6]. Новые стратегии, такие как инкапсуляция в наночастицы, создание конъюгатов с клеточно-проникающими пептидами и стабилиза-



ция структуры с помощью неприродных аминокислот, направлены на устранение этих ограничений и сокращение разрыва между доклиническими перспективами и клинической пользой [7; 8].

Несмотря на значительный прогресс в разработке терапевтических средств на основе пептидов, для реализации их полного клинического потенциала по-прежнему существуют серьезные препятствия, особенно при пероральном приеме. Желудочно-кишечный тракт остается серьезным препятствием: биодоступность большинства пероральных пептидов составляет менее 1 % из-за ферментативной деградациии, нестабильности в зависимости от pH и ограниченной проницаемости эпителия. Хотя усилители проницаемости и ингибиторы ферментов частично решают эти проблемы, их долгосрочная безопасность, потенциальное нарушение целостности кишечного барьера и дозозависимая эффективность требуют дальнейшей доклинической и клинической проверки. Будущие инновации должны использовать междисциплинарные стратегии для устранения этих проблем. Структурно-инженерные подходы, включая замену D-аминокислот, циклизацию основной цепи или гидрофобное сшивание, могут повысить устойчивость к протеазам без ущерба для взаимодействия с мишенью [9; 10]. Такие химически модифицированные пептиды называют пептидомиметиками [11].

Некоторые пептидомиметики обладают иммуномодулирующим действием, в частности, IGF-1 и IGM-3 активируют сигнальные пути Akt и ERK1/2 и поддерживают выживаемость мезинхимальных стволовых клеток (далее – МСК). Так МСК, культивированные в гидрогелях с пептидомиметиками IGF-1 и IGM-1, подавляют экспрессию провоспалительных генов в первичных клетках человека из дегенерированных межпозвоночных дисков [12].

Исследования *in vitro* по изучению неспецифического иммуномодулирующего действия биологически активных веществ, в том числе пептидомиметиков, как правило, проводят на дендритных клетках (далее – ДК), так как они играют ключевую роль в регуляции иммунной системы, выполняя функции по распознаванию, захвату и представлению антигенов другим иммунным клеткам. ДК инициируют и регулируют иммунные реакции против патогенов, опухолей и чужеродных объектов. Стратегически расположенные по всей периферии, ДК действуют как стражи тканей, обнаруживая вторжение патогенов. Кроме того, они находятся в лимфоидных органах и образуют сеть, которая способствует связыванию антигенов Т-клетками. Учитывая короткую продолжительность жизни ДК, они постоянно обновляются, чтобы поддерживать эффективный иммунный надзор [13].

ДК представляют собой крайне неоднородную популяцию, отличающуюся специфическими поверхностными маркерами, функциональными свойствами и онтогенезом. Согласно современной классификации ДК, основанной на онтогенезе, выделяют обычные дендритные клетки, дендритные клетки, полученные из моноцитов, плазмоцитоидные дендритные клетки и недавно описанные дендритные клетки 3-го типа [14–16].



Плазматоидные дендритные клетки представляют собой специализированное подмножество клеток, известное своей способностью продуцировать большое количество интерферонов типа I (IFN-I) в ответ на вирусные инфекции [17–19].

Цель исследования — разработка, синтез, характеристика пептидомиметика с неспецифическим иммуномодулирующим действием, оценка его цитотоксичности и влияния на пролиферацию ДК.

Материал и методы исследования

В качестве объекта исследований использовали пептидомиметик с условным названием CD-17 со следующей аминокислотной последовательностью: CTSIGGAGTCPPICFFD. Пептидомиметик получен трехфазным синтезом в компании Pepmic Co., Ltd (Сучжоу, Китай). CD-17 создан на основе циклического каркаса пептида из протеомной базы циклических пептидов Cybase (<https://www.sybase.ru>). Уникальность пептидомиметика определяли по базе данных пептидов PeptideAtlas (<https://db.systemsbiology.net/sbeams/cgi/PeptideAtlas/Search>); характеристики, биологические свойства — по базе данных APD (<https://aps.unmc.edu/home>); предсказания наличия биоактивности у пептида — по базе PeptideRanker (<http://distilldeep.ucd.ie/PeptideRanker>); прогнозирование токсичности и фармакокинетические свойства — по данным платформы ADMET (<https://admetmesh.scbdd.com>). После синтеза пептидомиметика с целью определения аминокислотного состава и подтверждения заданной последовательности, а также молекулярной массы проводили его масс-спектрометрию методом MALDI-TOF MS Ultraflex (Bruker, Германия). Анализ масс-спектров осуществляли с помощью программы Mascot, опции Peptide Fingerprint (Matrix Science, США).

Перед оценкой влияния пептидомиметика на пролиферацию ДК определили его максимальную концентрацию при которой нет достоверного цитотоксического эффекта, при концентрациях пептидомиметика 0; 5; 10; 15; 20; 30; 40 мкг/мл питательной среды. Через 72 ч к образцам в лунки добавляли реагент Alamar Blue (0,15 мг/мл) в количестве 10 мкл на лунку и помещали в CO₂-инкубатор на 30 мин, затем проводили оценку жизнеспособности клеток в ридере ClarioStar (λ возбуждения = 560 нм и λ эмиссии = 590 нм). Для каждой из концентраций были сделано 8 технических повторов и 2 независимых эксперимента. Затем ДК рассаживали в 24-луночные планшеты по 8000 клеток на лунку. На следующий день добавляли пептидомиметик с конечной концентрацией в среде 20 мкг/мл. В качестве негативного контроля использовали клетки, к которым не добавляли пептидомиметик. Через 24 и 48 ч количество клеток в лунках подсчитывали в клеточном цитометре.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью теста Крускала — Уоллиса (n = 6). Достоверным считалось различие $p < 0,05$.

Результаты

Пептидомиметки обладают большим потенциалом в качестве фармацевтических препаратов и в других отраслях промышленности. Соответственно, было разработано множество биоинформационных



инструментов для прогнозирования функций пептидов на основе последовательной информации. *In silico* подходы представляются экономичными и быстрыми способами первичного скрининга и предварительного отбора кандидатов из крупных библиотек пептидов и результатов высокопроизводительного секвенирования для последующей экспериментальной проверки пептидов [20].

Проведена идентификация пептидомиметика CD-17 по базе данных пептидов и белков PeptideAtlas. Результаты исследований представлены на рисунке 1.

99

В индексе не найдено совпадений по вашей строке поиска

Рис. 1. Результаты исследований уникальности пептида CD-17 по базе данных пептидов PeptideAtlas

Установлено, что совпадений аминокислотной последовательности CD-17 с известными пептидами и пептидомиметиками нет, что свидетельствует об уникальности созданного пептидомиметика.

Спрогнозированы физико-химические свойства и структура пептидомиметика. Согласно базе APD общий чистый заряд CD-17 равен -1 , гидрофобность пептида по методу Уимли – Уайта (то есть сумма энергии переноса пептида без целого остатка из воды на поверхность раздела РОРС) равна $0,86$ ед., молекулярная масса – на уровне $1688,97$ Да, молекулярная формула пептида – $C_{73}H_{109}N_{17}O_{23}S_3$, белковосвязывающий потенциал (индекс Бомана) – на уровне $0,41$ ккал/моль.

Прогнозируемая третичная структура пептида CD-17 представлена на рисунке 2.

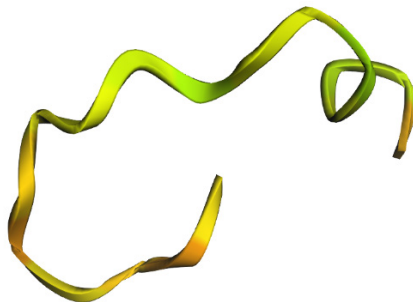


Рис. 2. Прогнозируемая третичная структура пептида CD-17



Полученные прогнозируемые характеристики пептида позволили нам в дальнейшем принять решение о возможности его синтеза и наличия биологически активных свойств.

Биологическая активность CD-17 подтверждена результатами предсказания по предсказателю активности пептидов PeptideRanker (рис. 3).

PeptideRanker

Your query (ID 177045341645760) has been processed

Response:

0.72533 CTSIGGAGTCPPICFFD

Рис. 3. Результаты прогнозирования биологической активности пептидомиметика CD-17

PeptideRanker был обучен с порогом 0,5, то есть исследуемый пептид, значение которого превышает порог 0,5, можно считать биологически активным. Следовательно, CD-17 является таковым.

В таблице представлены результаты прогнозирования свойств пептидомиметика CD-17 на платформе ADMET.

Результаты прогнозирования свойств пептидомиметика CD-17 на платформе ADMET

Показатель	Норма	Фактическое значение
hERG-блокаторы, ед.	0–0,3	0,001
DILI, ед.	0–0,3	0,18
Острая токсичность при пероральном применении крысам, ед.	0–0,3 – не токсичен (>500 мг/кг)	0,09
Цитотоксичность Hek293, ед.	0–0,3	0,001
$\log D_{7,dr}$, логарифмические моль/л	0,5–3,0	0,863
VD _{ss} , л/кг	0,04–20	0,879
Fu, %	≥20	89,24
CL _{плазм} , мл/мин/кг	0–5 – отлично; 5–15 – средне; >15 – плохо	0,93
T _{1/2} , ч	4–8 средне	6,2

В последнее время все больше внимания уделяется тому, как биологически активные вещества (далее – БАВ) влияют на работу сердца, ионных каналов, электролитный гомеостаз и метаболизм, могут ли они являться hERG-блокаторами и вызвать синдром удлиненного интервала QT. При лечении последнего это особенно актуально, поскольку пациентам следует избегать факторов, провоцирующих аритмию. Хотя замедление реполяризации желудочков при синдроме удлиненного интервала QT в основном обусловлено патогенными вариантами, вли-



яющими на ионные каналы сердца, его выраженность и риск развития аритмии могут зависеть от внешних факторов, в том числе от приема БАВ и лекарственных препаратов, нарушений электролитного баланса и вегетативных колебаний. БАВ для применения внутрь могут влиять на реполяризацию сердца несколькими способами, в том числе через ингибирование ионных каналов, нарушение электролитного баланса, модуляцию вегетативного тонуса и изменение метаболизма. Такие эффекты усиливаются у пациентов со сниженным резервом реполяризации — у тех, чей миокард не может противостоять дополнительным стрессовым факторам. В таких условиях даже незначительное изменение рациона питания может спровоцировать развитие синдрома удлиненного интервала QT [21].

При прогнозировании биологических свойств пептидомиметика установлено, что он не является hERG-блокатором и не вызывает синдром удлиненного интервала QT, то есть он безопасен для сердечно-сосудистой системы.

Большинство разрабатываемых препаратов, в том числе, пептидомиметиков терпят неудачу либо из-за недостаточной эффективности, либо из-за проблем с безопасностью. Из-за своей специфической природы идиосинкразические реакции на лекарственные препараты обычно обнаруживаются на поздних этапах разработки, часто после длительного лечения тысяч пациентов. К этому моменту в создание препарата уже вложены значительные средства, поэтому его провал обходится очень дорого. Идиосинкразические реакции на лекарственные препараты могут затрагивать любой орган, но наибольшую проблему представляет идиосинкразическое лекарственно-индуцированное поражение печени (далее — ИДИП). К недавним примерам препаратов-кандидатов, неудачно прошедших клинические испытания из-за ИДИП относятся TAK994 и атабецестат [22]. В некоторых случаях ИДИП могут даже привести к отмене препарата [23]. Кроме того, попытки предсказать такие побочные реакции также замедляют разработку лекарств, что увеличивает их стоимость. В целом подобные исследования, вероятно, обошлись фармацевтической промышленности в миллиарды долларов. Если бы удалось найти более точные биомаркеры риска, это существенно повлияло бы на разработку лекарств. Одним из точных прогнозов гепатоксичности новых биологически активных веществ служит предсказание по показателю DILI. Вещества, вызывающие ИДИП, называют DILI-положительными. Установлено, что CD-17 относится к DILI-отрицательным, то есть безопасен для печени.

Для того чтобы лекарственный препарат или биологически активное вещество было допущено к клиническому применению, крайне важны предсказание токсичности и последующие доклинические исследования. В ходе них должны использоваться проверенные методы прогнозирования и анализа, предлагаемые модели должны пройти испытания на лабораторных животных. Конечная цель прогнозирования и исследования токсичности — сопоставить реакции животных с реакциями человека. В рамках определения токсичности исследуемое химическое вещество распределяется по классам в зависимости от установленных пороговых значений LD₅₀ [24]. При прогнозировании острой токсич-



ности CD-17 при пероральном применении крысами установлено, что пептидомиметик не обладает острой токсичностью (не токсичен в дозах > 500 мг/кг). Прогнозирование цитотоксичности CD-17 проводили на клетках НЕК 293. В результате исследований установлено, что пептидомиметик не вызывает гибель исследуемых клеток.

Коэффициент распределения $\log D_{7.4}$ – важный параметр для количественной оценки липофильности / гидрофильности, поскольку он учитывает ионизацию, что делает его более актуальным для исследований лекарственных препаратов, поскольку большинство из них содержат ионизируемые группы. Липофильность влияет на ключевые физико-химические свойства лекарственных препаратов, в том числе на абсорбцию, распределение, метаболизм и токсичность. Чрезмерная липофильность может повысить риск токсичности, а низкая липофильность – ограничить абсорбцию и метаболизм. Точное определение показателя $\log D_{7.4}$ имеет решающее значение для оценки фармакокинетических свойств и безопасности потенциальных лекарственных препаратов. По показателю $\log D_{7.4}$ пептидомиметик имеет оптимальное значение, что свидетельствует о его возможности безопасного использования в качестве биологически активного вещества.

Механизм действия соединения, особенно на уровне организма, зависит не только от его биологической активности, но и от воздействия [25], которое может определяться такими факторами, как биодоступность препарата, объем распределения, клиренс и др. [26].

К наиболее часто измеряемым фармакокинетическим параметрам у человека относятся равновесный объем распределения (VD_{ss}), клиренс (CL), период полувыведения ($T_{1/2}$) и несвязанная фракция в плазме (F_u). VD_{ss} отражает распределение соединения между тканями и плазмой, то есть зависит как от связывания с белками крови, так и от связывания с белками тканей, и считается одним из наименее искаженных и наиболее надежных показателей степени распределения [27]. CL показывает скорость, с которой препарат выводится из плазмы [28]. Механизмы VD_{ss} основаны на связывании лекарственного вещества с компонентами тканей, в то время как в CL задействованы сложные механизмы, такие как метаболизм и выведение через различные пути. $T_{1/2}$ – это время, за которое концентрация лекарственного вещества в плазме снижается вдвое по сравнению с начальной концентрацией [29]. При прогнозировании вышеуказанных показателей у пептидомиметика установлено, что VD_{ss} составляет 0,879 при оптимальном 0,04 – 20.

F_u находится на уровне 89,24 % при оптимальном ≥ 20 . CD-17 имеет отличный CL и средний период полувыведения.

Следовательно, полученные результаты прогнозирования физико-химических свойств, токсичности и фармакокинетических характеристик позволяют считать пептидомиметик CD-17 безопасным, пригодным и эффективным для применения *per os*.

Проведен синтез пептидомиметика CD-17, хроматограмма и масс-спектр которого представлены на рисунках 4 и 5.

Приведенные хроматограмма и масс-спектр CD-17 подтверждают состав и последовательность аминокислотных остатков.

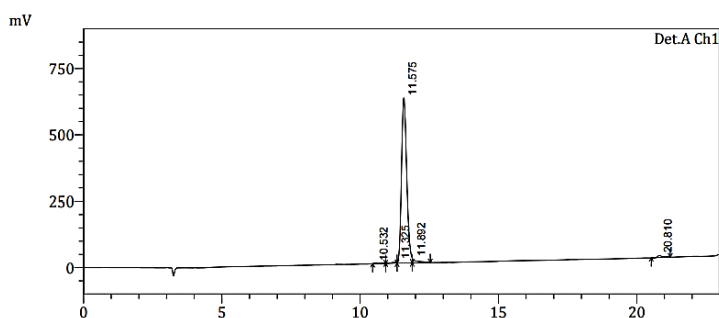


Рис. 4. Хроматограмма пептидомиметика CD-17

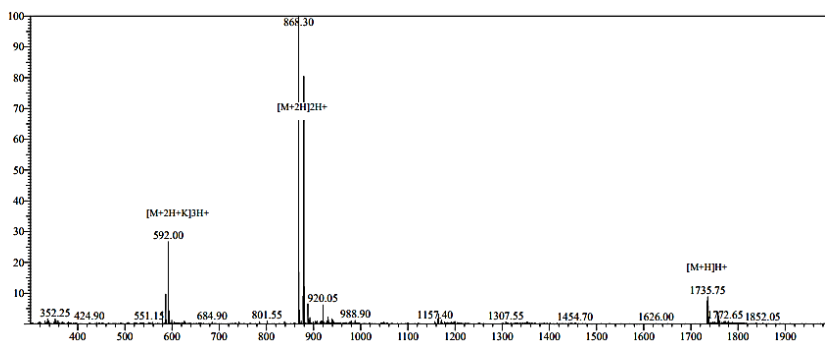


Рис. 5. Масс-спектр пептидомиметика CD-17

Особенно актуальны исследования по изучению влияния биологически активных веществ иммуномодулирующего действия на дендритные клетки (далее — ДК) [30]. При обнаружении сигнала опасности они запускают «программу созревания», которая стимулирует их быструю миграцию в лимфатические узлы для презентации собранных антигенов Т-лимфоцитам. Важно отметить, что все процессы, необходимые для выполнения ДК своей функции иммунного контроля — миграция клеток, поглощение антигенов, созревание клеток и презентация антигенов, — зависят не только от природы самих антигенов, но и от воспалительного процесса и физических свойств тканей, а также определяют тип Т-клеточного ответа [31].

Проведены исследования по влиянию CD-17 на пролиферацию ДК. Установлено, что через трое суток культивирования с пептидомиметиком количество ДК было выше на 23,07 % ($p < 0,05$) по сравнению с негативным контролем.

Заключение

Разработан и синтезирован пептидомиметик с неспецифическим иммуномодулирующим действием с условным названием CD-17, спрогнозированы его структура, биодоступность, физико-химические, фармакокинетические свойства. Доказано биологическое неспецифическое иммуномодулирующее действие CD-17 в эксперименте *in vitro*.



Список литературы

1. Wang L., Wang N., Zhang W. et al. Therapeutic peptides: Current applications and future directions // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022. Vol. 7. P. 48. doi: 10.1038/s41392-022-00904-4.
2. Nada H., Choi Y., Kim S. et al. New insights into protein–protein interaction modulators in drug discovery and therapeutic advance // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024. Vol. 9. P. 341. doi: 10.1038/s41392-024-02036-3.
3. deGruyter J.N., Malins L.R., Baran P.S. Residue-Specific Peptide Modification: A Chemist's Guide // *Biochemistry.* 2017. Vol. 56. P. 3863–3873. doi: 10.1021/acs.biochem.7b00536.
4. Asmani A.Z.A., Zainuddin A.F.F., Azmi Murad N.A. et al. Immunogenicity of monoclonal antibody: Causes, consequences, and control strategies // *Pathol. Res. Pract.* 2024. Vol. 263. P. 155627. doi: 10.1016/j.prp.2024.155627.
5. Haggag Y.A., Donia A.A., Osman M.A., El-Gizawy S.A. Peptides as drug candidates: Limitations and recent development perspectives // *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* 2018. Vol. 8. P. 1–4. doi: 10.26717/BJSTR.2018.08.001694.
6. Bellmann-Sickert K., Beck-Sickinger A.G. Peptide drugs to target G protein-coupled receptors // *Trends Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 31. P. 434–441. doi: 10.1016/j.tips.2010.06.003.
7. Lau J.L., Dunn M.K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions // *Bioorg. Med. Chem.* 2018. Vol. 26. P. 2700–2707. doi: 10.1016/j.bmc.2017.06.052.
8. Cao S., Lv Z., Guo S. et al. An update – prolonging the action of protein and peptide drugs // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2021. Vol. 61. P. 102124. doi: 10.1016/j.jddst.2020.102124.
9. Binder U., Skerra A. Strategies for extending the half-life of biotherapeutics: Successes and complications // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2024. Vol. 25. P. 93–118. doi: 10.1080/14712598.2024.2436094.
10. Zheng B., Wang X., Guo M., Tzeng C.-M. Therapeutic Peptides: Recent Advances in Discovery, Synthesis, and Clinical Translation // *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26. P. 5131. doi: 10.3390/ijms26115131.
11. Тихонов С.Л., Бабич О.О., Тихонова Н.В., Сухих С.В. Пептидомиметики для пролиферации дендритных клеток // *АПК России.* 2025. Т. 32, №3. С. 435–441. doi: 10.55934/2587-8824-2025-32-3-435-441.
12. Wen C., Xu L., Xu X. et al. Insulin-like growth factor-1 in articular cartilage repair for osteoarthritis treatment // *Arthritis Res Ther.* 2021. Vol. 23, №1. P. 277. doi: 10.1186/s13075-021-02662-0.
13. Ginhoux F., Liu K., Helft J. et al. The origin and development of nonlymphoid tissue CD103+ DCs // *J Exp Med.* 2009. Vol. 206. P. 3115–3130. doi: 10.1084/jem.20091756.
14. Liu Z., Wang H., Li Z. et al. Dendritic cell type 3 arises from Ly6C+ monocyte-dendritic cell progenitors // *Immunity.* 2023. Vol. 56. P. 1761–1777.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2023.07.001.
15. Cytlak U., Resteu A., Pagan S. et al. Differential IRF8 transcription factor requirement defines two pathways of dendritic cell development in humans // *Immunity.* 2020. Vol. 53. P. 353–370.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.003.
16. Bourdely P., Anselmi G., Vaivode K. et al. Transcriptional and functional analysis of CD1c+ human dendritic cells identifies a CD163+ subset priming CD8+CD103+ T cells // *Immunity.* 2020. Vol. 53. P. 335–352.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.002.
17. Arroyo Hornero R., Idoyaga J. Plasmacytoid dendritic cells: a dendritic cell in disguise // *Mol Immunol.* 2023. Vol. 159. P. 38–45. doi: 10.1016/j.molimm.2023.05.007.



18. Brewitz A., Eickhoff S., Dahling S. et al. CD8+ T cells orchestrate pDC-XCR1+ dendritic cell spatial and functional cooperativity to optimize priming // *Immunity*. 2017. Vol. 46. P. 205–219. doi: 10.1016/j.immuni.2017.01.003.
19. De Giovanni M., Iannacone M. In vivo imaging of adaptive immune responses to viruses // *Curr Opin Virol*. 2018. Vol. 28. P. 102–107. doi: 10.1016/j.coviro.2017.12.002.
20. Iglesias V., Bárcenas O., Pintado-Grima C. et al. Structural information in therapeutic peptides: Emerging applications in biomedicine // *FEBS Open Bio*. 2025. Vol. 15, №2. P. 254–268. doi: 10.1002/2211-5463.13847.
21. Woosley R. L. Arrhythmogenic foods – A growing medical problem // *Trends Cardiovasc. Med*. 2020. Vol. 30. P. 310–312. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.007.
22. Novak G., Streffer J. R., Timmers M. et al. Long-term safety and tolerability of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor, in early Alzheimer's disease spectrum patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study and a two-period extension study // *Alz Res Ther*. 2020. Vol. 12, №1. P. 58. doi: 10.1186/s13195-020-00614-54.
23. Senior J. R. Evolution of the food and drug administration approach to liver safety assessment for new drugs: current status and challenges // *Drug Saf*. 2014. Vol. 37, suppl. S1. P. 9–17. doi: 10.1007/s40264-014-0182-7
24. Gothe S., Pawade U., Nikam A., Anjankar M. OECD guidelines for acute oral toxicity studies: an overview // *Int. J. Res. Ayurveda Pharm*. 2023. Vol. 14. P. 137–140. doi: 10.7897/2277-4343.1404130.
25. Goyal N. The role of drug exposure in clinical development: to what extent is pharmacokinetic assessment needed in a drug development programme? // *Clin Pharmacokinet*. 2015. Vol. 54. P. 985–987. doi: 10.1007/s40262-015-0287-x.
26. Ward R. M., Kern S. E. Principles of pharmacokinetics // *Fetal neonatal physiology*. 2017. P. 201–207. doi: 10.1016/B978-0-323-35214-7.00019-6.
27. Greenblatt D. J., Abernethy D. R., Divoll M. Is volume of distribution at steady state a meaningful kinetic variable? // *J Clin Pharmacol*. 1983. Vol. 23. P. 391–400. doi: 10.1002/j.1552-4604.1983.tb02753.x.
28. Smith D. A., Beaumont K., Maurer T. S., Di L. Clearance in drug design // *J Med*. 2019. Vol. 62, №5. P. 2245–2255. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01263.
29. Grabowski T., Jaroszewski J. J., Gad S. C., Feder M. Correlation between in silico physicochemical characteristics of drugs and their mean residence time in human and dog // *Int J Toxicol*. 2012. Vol. 31. P. 25–33. doi: 10.1177/1091581811429865.
30. Merad M., Sathe P., Helft J. et al. The Dendritic Cell Lineage: Ontogeny and Function of Dendritic Cells and Their Subsets in the Steady State and the Inflamed Setting // *Annual Review of Immunology*. 2013. Vol. 31. P. 563–604. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074950.
31. Cabeza-Cabrero A., Cardoso C., Minutti M., Pereira Da Costa M. et al. Dendritic Cells Revisited // *Annual Review of Immunology*. Vol. 2021, №39. P. 131–116. doi: 10.1146/annurev-immunol-061020-053707.

Об авторах

Сергей Леонидович Тихонов – д-р техн. наук, проф., Уральский государственный аграрный университет, Россия; Уральский государственный лесотехнический университет; докторант, Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова Российской академии наук, Россия.

ORCID: 0000-0003-4863-9834

E-mail: tihonov75@bk.ru

SPIN-код: 4649-8616



Наталья Валерьевна Тихонова — д-р техн. наук, проф., Уральский государственный аграрный университет, Россия.

ORCID: 0000-0001-5841-1791

E-mail: tihonov75@bk.ru

SPIN-код: 1303-8180

Мария Сергеевна Тимофеева — ассистент, Уральский государственный аграрный университет, Россия.

ORCID: 0000-0001-7760-1427

E-mail: maria_tih13.02@icloud.com

106

Сергей Валерьевич Шихалев — канд. техн. наук, доц., Уральский государственный экономический университет, Россия.

ORCID: 0000-0002-9236-7154

E-mail: sershih@rambler.ru

SPIN-код: 2080-2963

*S. L. Tikhonov^{1,2,3}, N. V. Tikhonova¹, M. S. Timofeeva¹
S. V. Shikhalev⁴*

DEVELOPMENT AND SYNTHESIS OF A NON-SPECIFIC IMMUNOMODULATING PEPTIDOMIMETIC

¹ Ural State Agrarian University, Russia

² Ural State Forestry University, Russia

³ V. M. Gorbатов Federal Scientific Center of Food Systems
of the Russian Academy of Sciences, Russia

⁴ Ural State University of Economics, Russia

Received 12 February 2026

Accepted 25 March 2026

doi: 10.5922/vestniknat-2026-2-6

To cite this article: Tikhonov S. L., Tikhonov N. V., Timofeeva M. S., Shikhalev S. V., 2026, Development and synthesis of a non-specific immunomodulating peptidomimetic, *Vestnik of Immanuel Kant Baltic Federal University. Series: Natural Sciences*, №2. P. 95–107. doi: 10.5922/vestniknat-2026-2-6.

The use of peptides is associated with certain challenges. Due to proteolytic instability and a short plasma half-life, peptides require the development and application of specialized delivery systems, which often limits their use to parenteral administration routes. Low bioavailability following oral administration further complicates the clinical use of peptides, especially in chronic diseases requiring patient-friendly treatment regimens. The aim of the study was to develop, synthesize, and characterize a peptidomimetic for oral administration with nonspecific immunomodulatory activity, as well as to assess its cytotoxicity and effect on DC proliferation. The object of the study was a peptidomimetic designated CD-17 with the following amino acid sequence: CTSIGGAGTCPPICFFD. It was established that there are no matches between the amino acid sequence of CD-17 and known peptides or peptidomimetics, which indicates the



uniqueness of the developed peptidomimetic. The physicochemical properties and structure of the peptidomimetic were predicted. According to the APD database, the total net charge of CD-17 is -1 , the peptide hydrophobicity according to the Wimley–White method (i. e., the sum of the transfer energy of the peptide without the whole residue from water to the POPC interface) is 0.86 units, the molecular weight is 1688.97 Da, the molecular formula of the peptide is $C_{73}H_{109}N_{17}O_{23}S_3$, and the protein-binding potential (Boman index) is 0.41 kcal/mol. It was established that CD-17 is a biologically active peptidomimetic and belongs to the DILI-negative category, i. e., it is safe for the liver. Prediction of the acute oral toxicity of CD-17 in rats demonstrated that the peptidomimetic does not exhibit acute toxicity (non-toxic at doses >500 mg/kg). The VD_{ss} of CD-17 is 0.879 with an optimal range of 0.04–20, while F_u is 89.24 % with an optimal value of ≥ 20 . CD-17 demonstrates excellent CL and a moderate half-life. It was established that after three days of cultivation with the peptidomimetic, the number of DCs was 23.07 % higher ($p < 0.05$) compared with the negative control.

Keywords: peptidomimetic, immunomodulatory effect, dendritic cells, toxicity, biological activity, pharmacokinetic properties

The authors

Prof. Sergey L. Tikhonov, Ural State Agrarian University, Russia; Ural State Forestry University; Russia; V. M. Gorbatov Federal Research Center of Food Systems of the Russian Academy of Sciences, Russia.

ORCID: 0000-0003-4863-9834

E-mail: tihonov75@bk.ru

SPIN-code: 4649-8616

Prof. Natalia V. Tikhonova, Ural State Agrarian University, Russia.

ORCID: 0000-0001-5841-1791

E-mail: tihonov75@bk.ru

SPIN-code: 1303-8180

Maria S. Timofeeva, Assistant Professor, Ural State Agrarian University, Russia.

ORCID: 0000-0001-7760-1427

E-mail: maria_tih13.02@icloud.com:

Dr Sergey V. Shikhalev, Associate Professor, Ural Federal University, Russia.

ORCID: 0000-0002-9236-7154

E-mail: sershih@rambler.ru

SPIN-code: 2080-2963