

С.Н. Мякишева¹, Н.С. Линькова^{1, 2, 3}, Е.О. Кожевникова¹,
В.О. Полякова^{1, 2, 3}, Г.А. Рыжак¹

ПЕПТИДЫ ПРЕДОТВРАЩАЮТ ФОРМИРОВАНИЕ СЕКРЕТОРНОГО ФЕНОТИПА ХОНДРОЦИТОВ, АССОЦИИРОВАННОГО СО СТАРЕНИЕМ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4; ³ Белгородский национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Секреторный фенотип, связанный со старением хондроцитов (SASP), формирует условия для развития заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности остеоартрита. Поиск эффективных методов терапии последнего является актуальной задачей молекулярной геронтологии. Цель работы — охарактеризовать SASP хондроцитов и провести сравнительную оценку влияния пептида AED и полипептидного комплекса хрящевой ткани (ППКХ) на этот показатель. Установлено, что SASP хондроцитов характеризуется повышением синтеза проапоптозных белков p16, p21, p53, провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 α и снижением синтеза Sirt1. Пептиды AED и ППКХ нормализуют синтез молекул, формирующих SASP хондроцитов. Этот эффект может объяснять их геропротекторное действие и эффективность в исследованиях различных патологий опорно-двигательного аппарата, в том числе при остеоартрите.

Ключевые слова: SASP, клеточное старение, хондроциты, пептиды, остеоартроз

Заболевания опорно-двигательного аппарата, включая остеоартрит (ОА), являются одной из ведущих причин инвалидизации лиц среднего и пожилого возраста во всем мире [11]. ОА представляет собой заболевание синовиальных суставов, которое характеризуется деградацией хряща и разрастанием кости в виде остеофитов и субхондрального утолщения. ОА постепенно прогрессирует, приводя к нарастанию болевого синдрома и потере подвижности. Одним из определяющих факторов риска ОА является возраст старше 60 лет [12]. На молекулярно-клеточном уровне ОА характеризуется ускоренным старением хондроцитов и нарушением их функций. Клеточное старение хондроцитов включает активацию апоптоза и формирование секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP) [7]. SASP клеток хряща характеризуется секрецией сигнальных молекул, включая провоспалительные медиаторы и ферменты, разрушающие

внеклеточный матрикс. SASP хондроцитов способствует развитию хронического системного воспаления. Воспаление является одним из основных факторов риска развития возраст-ассоциированных заболеваний, включая ОА [5]. Сенесцентные клетки накапливаются по мере старения организма, что приводит к снижению пролиферации и нарушению регенерации и функций тканей [10]. SASP хондроцитов при старении характеризуется повышенной экспрессией проапоптозного белка p53, ингибитора циклинзависимой киназы p21 и p16INK4a (p16) [18]. Число хондроцитов с гиперэкспрессией p53 характерно для ОА и ускоренного старения хрящевой ткани [9]. Повышенная экспрессия p16 коррелирует с синтезом воспалительных цитокинов в хондроцитах [19]. Зависимость между снижением синтеза сиртуинов (Sirt) и ускоренным старением была выявлена при различных заболеваниях, ассоциированных с возрастом [13]. Sirt1 расщепляется с образованием неактивного N-концевого (NT) полипептида и C-концевого (CT) фрагмента в хондроцитах при провоспалительном стрессе, а соотношение NT/CT Sirt1 в сыворотке крови является показателем ранней стадии ОА [6]. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 α и TNF- α , также секретируются на ранних стадиях ОА. Они продуцируются активированными хондроцитами, синовиоцитами и мононуклеарными клетками [8]. Экспрессия IL-1 α обнаружена на поверхности стареющих хондроцитов и коррелирует с повышением синтеза других факторов SASP [16].

Терапия ОА является актуальной задачей геронтологии в связи с высокой распространенностью этого заболевания. Разработка пептидных хондропротекторов, которые могут поспособствовать сохранению основных физиологических функций

суставов, является одной из наиболее актуальных задач молекулярной медицины. Установлено, что полипептидные комплексы, выделенные из различных органов и тканей, а также их биологически активные компоненты (ди-, три-, тетрапептиды) обладают выраженной тканеспецифической активностью как в культурах клеток, так и в экспериментальных моделях у молодых и старых животных [14, 15]. В связи с этим существует возможность использовать пептидные биорегуляторы для лечения различных возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе ОА. Такими биорегуляторами являются полипептидный комплекс хрящевой ткани (ППКХ) и трипептид *AED* (*Ala-Glu-Asp*). ППКХ — полипептидный комплекс, получаемый путем экстракции из хрящевой и костной тканей молодых животных. ППКХ рекомендован для профилактики и поддерживающей терапии при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: артрозе и артрите, ревматизме, остеохондрозе, остеопорозе, подагре и др. [3]. В состав ППКХ входят пептиды с молекулярной массой 75–10 000 Да. Был проведен анализ состава ППКХ. В нем методами матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации и ультраэффективной жидкостной хроматомасс-спектрометрии был найден трипептид *AED*, обладающий биологической активностью, сходной с ППКХ [1, 2].

Цель работы — охарактеризовать SASP хондроцитов и провести сравнительную оценку влияния пептида *AED* и ППКХ на этот показатель.

Материалы и методы

Первичную культуру хондроцитов получали из межпозвоночных дисков молодых (3 мес) и старых (20 мес) беспородных белых крыс. Хрящи межпозвоночных дисков нарезали на фрагменты размером около 1 мм² и помещали в чашки Петри диаметром 35 мм с адгезионным покрытием в среду α MEM (модифицированная среда Игла, «Sigma», США) с добавлением 10% сыворотки эмбрионов коров («HyClone», США) и гентамицина (50 мкг/мл). Через 4–7 сут из фрагментов хряща начинали выселяться клетки. При достижении клетками 80% монослоя их пассировали с помощью смеси трипсина и версена в соотношении 1:3 [4]. Клетки на 4-м пассаже разделяли на пять групп: 1-я — контрольная; 2-я, 3-я — добавление пептида *AED* в концентрации 200 и 2 000 нг/мл; 4-я, 5-я — добавление ППКХ в концентрации 200 и 2 000 нг/мл. В предварительном исследовании пролиферативной активности культур хондроцитов было показано, что указанные концен-

трации пептида *AED* и ППКХ являются наиболее эффективными.

Для сравнительного анализа синтеза белков, составляющих SASP хондроцитов, было проведено иммуоцитохимическое окрашивание культур. Для пермеабиллизации клеточных мембран в течение 10 мин применяли 0,1% Тритон X-100 («Биолот», Россия), растворенный в фосфатно-солевом буфере. Культуры хондроцитов инкубировали в 1% фосфатно-солевом буфере (рН 7,5) в течение 45 мин для блокировки неспецифического связывания антител. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 45 мин при комнатной температуре. В работе использовали первичные моноклональные антитела к p16 (1:100), p21 (1:150), p53 (1:100), IL-1 α (1:50), TNF- α (1:200), Sirt1 (1:100) («Thermo Fisher Scientific», США). Ядра клеток докрашивали Hoechst 33258 («Thermo Fisher Scientific», США), в результате чего они флюоресцировали темно-синим. Зеленая и красная флюоресценция характеризовала экспрессию исследуемых маркеров (инкубация со вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромом Alexa Fluor 488 или Alexa Fluor 647 (1:2000) («Thermo Fisher Scientific», США) в течение 45 мин при комнатной температуре, в темноте. Исследование проводили на конфокальном микроскопе «LSM 710» («Zeiss GmbH», Германия). Полученные изображения анализировали с помощью программы ImageJ (National Institutes of Health, США). В каждом случае анализировали пять полей зрения при ув. 200. Площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах.

Статистическая обработка включала подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала для каждой выборки и проводилась в программе Statistica 7.0. Для анализа вида распределения применяли критерий Шапиро—Уилка. Для проверки статистической однородности нескольких выборок использовали критерий Крускала—Уоллиса. Для попарного сравнения групп применяли *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,01.

Результаты и обсуждение

Экспрессия p16 в культуре хондроцитов, полученных от старых животных, была в 4,3 раза выше по сравнению с этим показателем в культурах хондроцитов молодых крыс (табл. 1). Пептид *AED*

в концентрации 200 нг/мл снижал экспрессию проапоптозного белка $\rho 16$ в 3 раза, а в концентрации 2 000 нг/мл — в 2,8 раза в культурах хондроцитов, полученных от старых животных. При добавлении ППКХ в концентрации 2 000 нг/мл в культуру хондроцитов, выделенных у старых крыс, площадь экспрессии уменьшалась в 4,7 раза (см. табл. 1).

Экспрессия проапоптозного белка $\rho 21$ в культуре хондроцитов, полученных от старых животных, была в 4,5 раза выше по сравнению с этим показателем в культурах хондроцитов, выделенных у молодых крыс (см. табл. 1). Пептид *AED* снижал экспрессию $\rho 21$ при добавлении в культуру старых хондроцитов в обеих концентрациях в 5,1–5,2 раза по сравнению с контрольной группой. При добавлении ППКХ в концентрации 2 000 нг/мл в культуру хондроцитов, выделенных у старых крыс, площадь экспрессии $\rho 21$ уменьшалась в 4,1 раза по сравнению с этим показателем в культурах хондроцитов старых животных (см. табл. 1).

Экспрессия $\rho 53$ в культуре хондроцитов, полученных от старых животных, была в 5 раз выше по сравнению с этим показателем в культурах хондроцитов от молодых животных (см. табл. 1). Пептид *AED* в концентрации 200 нг/мл снижал экспрессию проапоптозного белка $\rho 53$ в 2,2 раза, а в концентрации 2 000 нг/мл — в 2,5 раза по сравнению с соответствующей контрольной группой. ППКХ в концентрации 200 нг/мл при добавлении в культуру хондроцитов, выделенных у старых крыс, снижал экспрессию $\rho 53$ в 1,6 раза, а в концентрации 2 000 нг/мл — в 3,9 раза по сравнению с этим показателем в культурах хондроцитов старых крыс (см. табл. 1). Пептиды *AED* и ППКХ не влияли на экспрессию всех трех проапоптозных белков в культурах хондроцитов, полученных от молодых животных (см. табл. 1).

При старении хондроцитов наблюдали снижение синтеза *Sirt1* в 4,3 раза (табл. 2). При добавлении пептида *AED* в концентрации 200 нг/мл происходит увеличение экспрессии *Sirt1* в 3,6 раза, а в концентрации 2 000 нг/мл — в 4,6 раза по сравнению с этим показателем в культурах хондроцитов, полученных от старых животных. При добавлении ППКХ в концентрации 200 нг/мл происходит увеличение экспрессии *Sirt1* в культуре хондроцитов старых крыс в 3,3 раза, а в концентрации 2 000 нг/мл — в 4,7 раза по сравнению с соответствующей контрольной группой (см. табл. 2).

Экспрессия провоспалительного цитокина *TNF- α* была выше в 2,1 раза в культурах хондроцитов, полученных от старых животных, по сравнению с этим показателем в культурах хондроци-

тов молодых животных (см. табл. 2). Только при добавлении ППКХ в концентрации 2 000 нг/мл в культуру хондроцитов от старых животных происходило достоверное снижение площади экспрессии *TNF- α* в 1,9 раза по сравнению с соответствующей контрольной группой. При старении хондроцитов наблюдали увеличение синтеза *IL-1 α* в 3,8 раза (см. табл. 2). Снижение экспрессии *IL-1 α* в 1,6 и 1,9 раза в культурах хондроцитов старых животных наблюдали при добавлении ППКХ в концентрации 200 и 2 000 нг/мл. Пептиды *AED* и ППКХ не влияют на синтез *Sirt1* и провоспалительных цитокинов в хондроцитах, полученных от молодых животных (см. табл. 2).

Заключение

SASP характеризует функциональную активность и метаболизм клеток при старении [20] и может являться одной из причин развития ассоциированных с возрастом заболеваний, в частности остеоартрита. Изученные нами сигнальные молекулы, проапоптозные белки $\rho 16$, $\rho 21$, $\rho 53$, провоспалительные цитокины *TNF- α* , *IL-1 α* , а также белок *Sirt1* участвуют в формировании и регуляции *SASP* [17, 21]. При старении хондроцитов наблюдается увеличение продукции белков $\rho 16$, $\rho 21$, $\rho 53$, *TNF- α* , *IL-1 α* и снижение синтеза *Sirt1*. Полипептидный комплекс хрящевой ткани и пептид *AED* способствовали нормализации синтеза указанных выше молекул при старении хондроцитов *in vitro*. Следует отметить, что наибольший геропротекторный эффект на синтез проапоптозных белков при формировании *SASP* хондроцитов оказывал пептид *AED*, а на продукцию провоспалительных цитокинов и *Sirt-1* — полипептидный комплекс хрящевой ткани. Эти данные способствуют пониманию молекулярных основ геро- и хондропротекторного действия полипептидного комплекса хрящевой ткани и пептида *AED*, описанных ранее при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника у людей старших возрастных групп [2, 3].

Таким образом, *SASP* хондроцитов характеризуется повышением синтеза проапоптозных белков $\rho 16$, $\rho 21$, $\rho 53$, провоспалительных цитокинов *TNF- α* , *IL-1 α* и снижением продукции гистоновой деацетилазы *Sirt1*. Пептид *AED* снижает синтез проапоптозных факторов при старении хондроцитов. Полипептидный комплекс хрящевой ткани уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов *TNF- α* , *IL-1 α* и стимулирует синтез *Sirt1*, снижение экспрессии которого характерно для

Таблица 1

Влияние пептидов на синтез иранонтозных белков в хондроцитах, полученных от молодых и старых животных

Группа	Площадь экспрессии, %							
	p16		p21		p53		p53	
	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных
Контрольная	0,55±0,09	2,35±0,12*	0,48±0,06	2,18±0,19*	0,69±0,15	3,47±0,22*	0,53±0,10	1,17±0,06**
AED, 200 нг/мл	0,47±0,11	0,78±0,13**	0,49±0,05	0,43±0,06**	0,53±0,10	1,17±0,06**	0,66±0,14	2,23±0,14**
ППКХ, 200 нг/мл	0,50±0,10	2,01±0,11	0,55±0,08	1,99±0,08	0,50±0,10	1,25±0,09**	0,50±0,10	1,25±0,09**
AED, 2000 нг/мл	0,52±0,11	0,85±0,11**	0,50±0,06	0,42±0,05**	0,50±0,10	1,25±0,09**	0,47±0,09	0,90±0,05**
ППКХ, 2000 нг/мл	0,49±0,08	0,51±0,10**	0,39±0,09	0,53±0,07**	0,47±0,09	0,90±0,05**		

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0.01$ по сравнению с контрольной группой в культурах хондроцитов молодых животных; ** $p < 0.01$ по сравнению с контрольной группой в культурах хондроцитов старых животных.

Таблица 2

Влияние пептидов на синтез Sirt1 и ирвоспалительных цитокинов в хондроцитах, полученных от молодых и старых животных

Группа	Площадь экспрессии, %							
	Sirt1		TNF-α		IL-1α		IL-1α	
	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных
Контрольная	4,78±0,34	1,12±0,06*	0,37±0,06	0,78±0,08*	0,44±0,07	1,66±0,12*	0,40±0,06	1,34±0,18
AED, 200 нг/мл	5,15±0,30	4,02±0,08**	0,39±0,08	0,65±0,11	0,40±0,06	1,34±0,18	0,36±0,06	1,01±0,10**
ППКХ, 200 нг/мл	4,65±0,27	3,66±0,11**	0,32±0,09	0,69±0,12	0,36±0,06	1,01±0,10**	0,44±0,08	1,40±0,17
AED, 2000 нг/мл	5,04±0,33	5,11±0,15**	0,34±0,06	0,73±0,07	0,44±0,08	1,40±0,17	0,35±0,06	0,87±0,10**
ППКХ, 2000 нг/мл	4,99±0,29	5,31±0,13**	0,38±0,07	0,41±0,06**	0,35±0,06	0,87±0,10**		

сенесцентных клеток. Эти молекулярные аспекты пептидной геропротекции могут лежать в основе хондропротекторных свойств полипептидного комплекса хрящевой ткани и пептида AED и объяснять их эффективность при остеоартрите у людей пожилого возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Журкович И.К., Ковров Н.Г., Рыжак Г.А. и др. Идентификация коротких пептидов в составе полипептидных комплексов, выделенных из органов животных // Успехи современной биол. 2020. Т. 140. № 2. С. 140–148.
2. Повознюк В.В., Хавинсон В.Х., Макогончук А.В. и др. Изучение влияния пептидных регуляторов на структурно-функциональное состояние костной ткани крыс при старении // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 134–137.
3. Рыжак Г.А., Попович И.Г., Хавинсон В.Х. Перспективы применения пептидного биорегулятора для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний опорно-двигательного аппарата (обзор экспериментальных данных) // Патогенез. 2019. Т. 17. № 3. С. 13–24.
4. Сахенберг Е.И., Николаенко Н.С., Пинаев Г.П. Исследование распластывания и организации актинового цитоскелета стромальных клеток костного мозга и клеток хряща при их раздельном и совместном культивировании на разных белках внеклеточного матрикса // Цитология. 2014. Т. 56. № 10. С. 708–716. <https://doi.org/10.1134/s1990519x15010083>
5. Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T. et al. Clearance of P16Ink4a-Positive Senescent Cells Delays Ageing-Associated Disorders // Nature. 2011. Vol. 479. P. 232–236. <https://doi.org/10.1038/nature10600>
6. Batshon G., Elayyan J., Qiq O. et al. Serum NT/CT SIRT1 ratio reflects early osteoarthritis and chondrosenescence // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79, № 10. P. 1370–1380. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217072>
7. Childs B.G., Durik M., Baker D.J., Van Deursen J.M. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy // Nat. Med. 2015. Vol. 21, № 12. P. 1424–1435. <https://doi.org/10.1038/nm.4000>
8. Ding X., Zhang Y., Huang Y. et al. Cadherin-11 involves in synovitis and increases the migratory and invasive capacity of fibroblast-like synoviocytes of osteoarthritis // Int.

Immunopharmacol. 2015. P. 26. №1. P. 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.03.024>

9. Hashimoto S., Nishiyama T., Hayashi S. et al. Role of p53 in human chondrocyte apoptosis in response to shear strain // Arthr. and Rheum. 2009. Vol. 60, № 8. P. 2340–2349. <https://doi.org/10.1002/art.24706>
10. He S., Sharpless N.E. Senescence in health and disease // Cell. 2017. Vol. 169. P. 1000–1011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.015>
11. Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis // Lancet (London, England). 2019. Vol. 393, № 10182. P. 1745–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9)
12. Johnson V.L., Hunter D.J. The epidemiology of osteoarthritis // Best Pract. Res. clin. Rheumatol. 2014. Vol. 28. P. 5–15. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.01.004>
13. Julien C., Tremblay C., Emond V. et al. Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2009. Vol. 68, № 1. P. 48–58. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181922348>
14. Khavinson V.K. Peptides and Ageing // Neuroendocr. Lett. 2002. Vol. 23, № 3. P.11–144.
15. Khavinson V.K., Malinin V.V. Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation. Basel: Karger AG, 2005.
16. Laberge R., Sun Y., Orjalo A.V. et al. mTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation // Nat. Cell Biol. 2015. Vol. 17, № 8. P. 1049–1061. <https://doi.org/10.1038/ncb3195>
17. Liu Y., Zhang Z., Li T. et al. Senescence in osteoarthritis: from mechanism to potential treatment // Arthr. Res. Ther. 2022. Vol. 24, № 1. P. 174. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02859-x>
18. Loeser R.F. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix // Osteoarthr. Cartil. 2009. Vol. 17. P. 971–979. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.03.002>
19. Philipot D., Guerit D., Platano D. et al. p16INK4a and its regulator miR-24 link senescence and chondrocyte terminal differentiation-associated matrix remodeling in osteoarthritis // Arthr. Res. Ther. 2014. Vol. 16, № 1. P. R58. <https://doi.org/10.1186/ar4494>
20. Wiley C.D., Campisi J. The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention // Nat. Metab. 2021. Vol. 3. P. 1290–1301. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00483-8>
21. Wu C.-J., Liu R.-X., Huan S.-W. et al. Senescent skeletal cells cross-talk with synovial cells plays a key role in the pathogenesis of osteoarthritis // Arthr. Res. Ther. 2022. Vol. 24. P. 59. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02747-4>

Поступила в редакцию 22.03.2023

После доработки 22.03.2023

Принята к публикации 27.03.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 234–238

S.N. Myakisheva¹, N.S. Linkova^{1,2,3}, E.O. Kozhevnikova¹, V.O. Polyakova^{1,2,3}, G.A. Ryzhak¹

PEPTIDES PREVENT THE FORMING OF SECRETORY PHENOTYPE OF CHONDROCYTES ASSOCIATED WITH THE AGING

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110, e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Saint-Petersburg Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, 2–4 Ligooskii pr., St. Petersburg 191036; ³ Belgorod State National Research University, 85 Pobeda str., Belgorod 308015

Secretory phenotype associated with the aging (SASP) of chondrocytes forms the conditions for the musculoskeletal system diseases development, in particular, osteoarthritis (OA). The search for effective methods for OA treating is an urgent task of molecular gerontology. The purpose of this work is to characterize the SASP of chondrocytes and to conduct a comparative assessment of the effect of AED peptide and the cartilage polypeptide complex (CPC). It was found that chondrocyte's SASP is characterized by an increase of the synthesis of p16, p21, p53 pro-apoptotic proteins, TNF- α , IL-1 α pro-inflammatory cytokines and a decrease of Sirt1 synthesis. Peptides AED and CPC normalize the synthesis of molecules that form SASP of chondrocytes. This effect may explain their geroprotective effect and effectiveness in studies of various pathologies of the musculoskeletal system, including OA.

Key words: SASP, cellular aging, chondrocytes, peptides, osteoarthritis