



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 57.085.23

EDN JXFXUH

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-181-189>

Пролиферотропное влияние пептидов на органы иммунной системы крыс

Н. И. Чалисова^{1,2}, Е. А. Никитина^{✉1,3}, Г. А. Рыжак², П. Н. Иванова¹, Е. С. Егозова^{1,3}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии,
197110, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

³ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48

Сведения об авторах

Наталья Иосифовна Чалисова, SPIN-код: 2139-7608, ORCID: 0000-0002-2371-0043, e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Екатерина Александровна Никитина, SPIN-код: 7844-8621, Scopus AuthorID: 56603106300, ResearcherID: L-5761-2014, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

Галина Анатольевна Рыжак, SPIN-код: 5543-5974, Scopus AuthorID: 7801436718, ResearcherID: A-5760-2017, ORCID: 0000-0003-2536-1438, e-mail: galina@gerontology.ru

Полина Николаевна Иванова, SPIN-код: 9552-5350, Scopus AuthorID: 57203746785, ORCID: 0000-0001-7112-0673, e-mail: ivanovapolina19@mail.ru

Екатерина Сергеевна Егозова, SPIN-код: 1916-9538, Scopus AuthorID: 58499745200, ORCID: 0000-0002-0055-3778, e-mail: ekaterina_egozova@mail.ru

Для цитирования: Чалисова, Н. И., Никитина, Е. А., Рыжак, Г. А., Иванова, П. Н., Егозова, Е. С. (2025) Пролиферотропное влияние пептидов на органы иммунной системы крыс. *Интегративная физиология*, т. 6, № 2, с. 181–189. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-181-189> EDN JXFXUH

Получена 26 апреля 2025; прошла рецензирование 29 апреля 2025; принята 30 апреля 2025.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411629-7-3.1.4).

Права: © Н. И. Чалисова, Е. А. Никитина, Г. А. Рыжак, П. Н. Иванова, Е. С. Егозова (2025). Опубликовано Российской государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Дисбаланс между пролиферацией и гибелью клеток органов иммунной системы может иметь решающее значение для развития различных заболеваний человека, в том числе онкологических и аутоиммунных. Кроме того, подобные нарушения могут встречаться и у животных, имеющих важное значение для сельского хозяйства и обеспечения продовольственной безопасности. Выявление биологически активных молекул, влияющих на клеточные процессы пролиферации и апоптоза, является актуальной проблемой современной физиологии, медицины и ветеринарии. Целью настоящего исследования было выявление действия полипептидных комплексов (ППК) и коротких пептидов на клеточную пролиферацию в органотипической культуре тканей органов иммунной системы крыс — селезенки и щитовидной железы. Селезенка и щитовидная железа играют важную роль в функционировании иммунной системы организма, стимулируя клетки иммунной системы, с помощью которых организм борется с инфекцией. При исследовании влияния ППК (тималина) и коротких пептидов Lys-Asp-Glu-Gly, Glu-Asp-Pro, Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp в эффективных концентрациях на иммунные ткани крыс установлено, что эти пептиды статистически достоверно стимулируют клеточную пролиферацию в экспланатах селезенки и щитовидной железы. Полученные данные создают базу для целенаправленной разработки новых лекарственных препаратов для лечения патологии иммунной системы.

Ключевые слова: клеточная пролиферация, апоптоз, полипептидные комплексы, короткие пептиды, органотипическая культура тканей, селезенка, щитовидная железа

Proliferative effect of peptides on rat immune system organs

N. I. Chalisova^{1,2}, E. A. Nikitina^{✉1,3}, G. A. Ryzhak², P. N. Ivanova¹, E. S. Egozova^{1,3}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo Ave., Saint Petersburg 197110, Russia

³ Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika River Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Authors

Natalia I. Chalisova, SPIN: 2139-7608, ORCID: 0000-0002-2371-0043, e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Ekaterina A. Nikitina, SPIN: 7844-8621, Scopus AuthorID: 56603106300, ResearcherID: L-5761-2014, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

Galina A. Ryzhak, SPIN: 5543-5974, Scopus AuthorID: 7801436718, ResearcherID: A-5760-2017, ORCID: 0000-0003-2536-1438, e-mail: galina@gerontology.ru

Polina N. Ivanova, SPIN: 9552-5350, Scopus AuthorID: 57203746785, ORCID: 0000-0001-7112-0673, e-mail: ivanovapolina19@mail.ru

Ekaterina S. Egozova, SPIN: 1916-9538, Scopus AuthorID: 58499745200, ORCID: 0000-0002-0055-3778, e-mail: ekaterina_egozova@mail.ru

For citation: Chalisova, N. I., Nikitina, E. A., Ryzhak, G. A., Ivanova, P. N., Egozova, E. S. (2025) Proliferative effect of peptides on rat immune system organs. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 181–189. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-181-189> EDN JXFUH

Received 26 April 2025; **reviewed** 29 April 2025; **accepted** 30 April 2025.

Funding: The study is part of the state-commissioned assignment to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (No. 1021062411629-7-3.1.4).

Copyright: © N. I. Chalisova, E. A. Nikitina, G. A. Ryzhak, P. N. Ivanova, E. S. Egozova (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. An imbalance between cell proliferation and death in the immune system organs is crucial to the pathogenesis of various human diseases, including cancer and autoimmune disorders. Similar dysregulations also occur in agriculturally significant animals, impacting food security. Identifying biologically active molecules that modulate proliferation and apoptosis is, therefore, a pressing concern in physiology, medicine, and veterinary science. This study aims to identify the effects of polypeptide complexes (PPCs) and short peptides on cell proliferation in organotypic cultures of rat immune tissues — the spleen and thyroid gland. These organs are central to the functioning of the body's immune system, stimulating immune cells to combat infection. We investigated AUC (thymalin) and the short peptides Lys-Asp-Glu-Gly, Glu-Asp-Pro, Glu-Asp-Arg, and Lys-Glu-Asp impact the immune tissue of rats at effective concentrations. The peptides are found to induce a statistically significant stimulation of cellular proliferation in explants of both the spleen and thyroid gland. These findings provide a foundation for the targeted development of novel therapeutics for immune system pathologies.

Keywords: cell proliferation, apoptosis, polypeptide complexes, short peptides, organotypic tissue culture, spleen, thyroid gland

Введение

Актуальной проблемой биологии и медицины является понимание процессов регуляции физиологических функций различных органов. Регуляторные механизмы возникли в процессе эволюции как результат различных стимулирующих и ингибирующих биохимических реакций, затем развилась гормональная и нервная регуляция многоклеточных систем. В регуляции жизнедеятельности организма огромную роль играет иммунная система. Селезенка — самый крупный орган иммунной системы у позвоночных. Главная ее функция — выработка лимфоцитов, основных клеток иммунной системы. Также в регуляции функционирования иммунной системы организма важную роль играет щитовидная железа.

Для контроля пролиферации клеток был создан ряд биорегуляторов, влияющих на процессы роста и развития различных тканей организма. Так, в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии была разработана технология выделения из различных органов и тканей телят полипептидных комплексов (ППК), оказывающих стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию в органотипической культуре тканей экспериментальных животных (Чалисова и др. 2001). В составе ППК содержатся короткие пептиды — тетра-, три- и дипептиды, являющиеся минорными компонентами исследованных ППК и обладающие такой же активностью (Хавинсон и др. 2013). Первым препаратом, из которого методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

(ВЭЖХ) были выделены индивидуальные пептиды с молекулярной массой менее 1 кДа, был тималин (Хавинсон 2020).

Для исследования биологически активных веществ одним из наиболее удобных и быстрых методов является органотипическое культивирование различных тканей. Целью настоящего исследования было выявление методом органотипического культивирования действия ППК (тималина) и коротких пептидов (тетрапептида Lys-Asp-Glu-Gly, трипептидов Glu-Asp-Pro, Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp) на клеточную пролиферацию тканей органов иммунной системы крыс.

Материалы и методы

Культивировали ткани селезенки и щитовидной железы крыс линии Вистар из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище и световом режиме 12 : 12 ч.

Исследовали влияние ППК тималина и коротких пептидов (тетрапептида Lys-Asp-Glu-Gly, трипептидов Glu-Asp-Pro, Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp) на селезенку и щитовидную железу в культуре ткани крыс. В экспериментах использовано 250 эксплантов щитовидной железы, 230 эксплантов селезенки крыс. Для выделения и препарирования ткани использовали бинокулярный стереоскопический микроскоп МБС-10. Для взятия материала и его препаровки пользовались набором инструментов для глазной хирургии. Отпрепарированные в стерильных условиях фрагменты тканей крыс разделяли на более мелкие части величиной около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с полилизиновым покрытием дна. На дно одной чашки помещали 18–20 эксплантов на расстоянии 3 мм друг от друга. Для прикрепления эксплантов к подложке герметически закрытые чашки Петри с эксплантатами помещали в термостат при температуре 36,8 °С на 30 мин и заливали 3 мл питательной среды. Используемая культуральная среда (рН = 7,2) содержала 35% раствора Хенкса, 35% среды Игла, 25% фетальной сыворотки теленка, глюкозу (0,6%), инсулин (0,5 ЕД/мл), гентамицин (100 ЕД/мл). В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды, содержащей исследуемые пептиды в эффективных концентрациях 1 нг/мл. В чашки Петри с контрольными эксплантатами — 3 мл питательной среды. Культивирование эксплантов тканей происходило в термостате при температуре 37 ± 0,1 °С, 5% CO₂ в течение трех суток (Иванова и др. 2022).

Рост эксплантов ткани в органотипической культуре исследовали прижизненно с помощью фазово-контрастного микроскопа. Для количественной оценки влияния исследуемых препаратов использовали морфометрический метод и пакет программ «PhotoM 1.2». Рассчитывали индекс площади (ИП) как отношение площади всего экспланта, включая периферическую зону роста, к площади центральной зоны. За условную единицу площади принимали квадрат окуляр-сетки микроскопа. Сторона квадрата при увеличении 3,5 × 10 равнялась 150 мкм. Значения ИП выражали в процентах по сравнению со значениями ИП контрольных эксплантов, которые принимали за 0%. Достоверность различий ИП контрольных и экспериментальных образцов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$). Статистическую обработку производили с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для проверки нормальности распределения применяли критерий Шапиро — Уилка.

Результаты и обсуждение

В культуре ткани щитовидной железы крыс при действии ППК и всех исследуемых коротких пептидов наблюдалось статистически достоверное увеличение ИП на 25–31% по сравнению с контролем (табл. 1). При этом значимых различий между изменением ИП при действии разных пептидов не выявлено.

Табл. 1. Влияние пептидов на индекс площади (ИП, %) эксплантов щитовидной железы

Пептиды	ИП
Тималин	+28 ± 6*
Lys-Asp-Glu-Gly	+31 ± 2*
Lys-Glu-Arg	+29 ± 3*
Lys-Glu-Asp	+25 ± 5*
Glu-Asp-Arg	+27 ± 8*

Примечание: * — отличия по сравнению с индексом площади в контроле ($p < 0,05$).

Table 1. Effect of peptides on the area index (AI, %) of thyroid explants

Peptides	AI
Thymalin	+28 ± 6*
Lys-Asp-Glu-Gly	+31 ± 2*
Lys-Glu-Arg	+29 ± 3*
Lys-Glu-Asp	+25 ± 5*
Glu-Asp-Arg	+27 ± 8*

Note: * — differences compared to the area index in the control ($p < 0.05$)

Аналогичным образом в культуре ткани селезенки крыс при действии ППК и всех исследуемых коротких пептидов ИП статистически значимо возрастал на 20–25% по сравнению с контролем (табл. 2). Различия между изменением ИП при действии разных пептидов не являлись достоверными.

Табл. 2. Влияние пептидов на индекс площади (ИП, %) эксплантов селезенки

Пептиды	ИП
Тималин	+22 ± 9*
Lys-Asp-Glu-Gly	+25 ± 5*
Lys-Glu-Arg	+20 ± 2*
Lys-Glu-Asp	+23 ± 7*
Glu-Asp-Arg	+22 ± 6*

Примечание: * — отличия по сравнению с индексом площади в контроле ($p < 0,05$)

Table 2. Effect of peptides on the area index (AI, %) of spleen explants

Peptides	AI
Thymalin	+22 ± 9*
Lys-Asp-Glu-Gly	+25 ± 5*
Lys-Glu-Arg	+20 ± 2*
Lys-Glu-Asp	+23 ± 7*
Glu-Asp-Arg	+22 ± 6*

Note: * — differences compared to the area index in the control ($p < 0.05$)

Таким образом, исследованные пептиды стимулировали пролиферацию иммунной ткани щитовидной железы и селезенки. При этом реакция ткани щитовидной железы на 2–11% превышала реакцию ткани селезенки, что, однако, не было статистически достоверно.

Выбор пептидов в данной работе неслучаен. Тималин представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из тимуса крупного рогатого скота. Препарат восстанавливает нарушенный иммунитет, регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов, усиливает фагоцитоз, стимулирует реакции клеточного иммунитета и процессы регенерации и кроветворения, улучшает клеточный метabolizm (Хавинсон и др. 2014а). Введение препарата способствовало увеличению длительности жизни и снижению частоты возникновения опухолей у животных (Anisimov, Khavinson 2010), нормализации функций иммунной системы у людей пожилого возраста (Khavinson, Morozov 2003), а также устранило гиперкоагуляцию у боль-

ных с острым абсцессом легкого (Цыбиков и др. 2012).

Трипептид Lys-Glu-Asp (везуген) стимулирует рост эксплантов стенки периферической артерии крыс *in vitro* и способствует восстановлению микроциркуляции, укреплению стенок капилляров, повышая их резистентность и проницаемость (Хавинсон 2020). Везуген влияет на клеточную пролиферацию, увеличивая ее в подкорковых структурах головного мозга, предстательной железе и печени, но уменьшая в миокарде (Хавинсон и др. 2015). Ранее нами показано, что добавление его в культуральную среду приводило к достоверному увеличению ИП ткани сосудов (Чалисова и др. 2024). При действии на ткани почки Lys-Glu-Asp также стимулировал клеточную пролиферацию, как при моновоздействии, так и в комбинации с ослаблением магнитного поля (ОМП) (Иванова и др. 2021). Данный трипептид активирует синтез белков — маркеров функциональной активности эндотелия сосудов (Ki67, Cx43, VEGF) и снижает экспрессию маркера апоптоза p53 при репликативном старении эндотелиоцитов. Вызываемое Lys-Glu-Asp повышение экспрессии белка пролиферации Ki67 может быть обусловлено специфическим взаимодействием этого трипептида с сайтом САТС в малой бороздке ДНК (Хавинсон и др. 2014б).

Трипептид Glu-Asp-Pro (кристаген) стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов за счет восстановления синтеза тканеспецифических белков, нормализации метаболизма при возрастных нарушениях клеточного и гуморального иммунитета (Хавинсон 2020). Кристаген влияет на клеточную пролиферацию, увеличивая ее в коре головного мозга и предстательной железе (Хавинсон и др. 2015). Пептид способствует продукции мононуклеарными фагоцитами цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α , а также усиливает пролиферацию эпителиальных клеток тимуса при старении. Кристаген также способствует деконденсации гетерохроматина в лимфоцитах лиц старческого возраста, что коррелирует с восстановлением экспрессии генов. Это убедительно свидетельствует о выраженном иммуногеропротекторном действии данного трипептида (Хавинсон 2020).

Трипептид Glu-Asp-Arg (pineалон) обладает нейропротекторным действием в культуре клеток коры головного мозга крыс, снижает уровень апоптоза нейронов и повышает синтез серотонина (Хавинсон 2020). Пинеалон влияет на клеточную пролиферацию, увеличивая ее в коре головного мозга, но уменьшая в миокарде (Хавинсон и др. 2015). Ранее нами показано, что

добавление его в культуральную среду приводило к достоверному увеличению ИП экспланаторов коры головного мозга (Чалисова и др. 2023). Воздействие ОМП на культуру тканей селезенки крыс также стимулировало клеточную пролиферацию (Ivanova et al. 2018). При этом действие Glu-Asp-Arg на селезенку в условиях ОМП вызывало угнетение клеточного роста (Иванова и др. 2021). Вероятным объяснением может служить синергический эффект двух стимулирующих факторов (ОМП + пептид), вызывающий в тканях процессы контактного торможения, т. е. угнетения клеточной пролиферации (Стефанов и др. 2015). Это необходимо учитывать при разработке схем терапевтического воздействия, включающих сочетанное действие факторов. Добавление пептида в культуру нейронов стриатума мышей линии YAC128 (модель болезни Хантингтона) и в культуру нейронов гиппокампа мышей линий C57BL/6 и PS1-M146VK1 (модели болезни Альцгеймера) приводило к достоверному увеличению количества шипиков дендритов нейронов по сравнению с контролем, что позволяет говорить о способности пинеалона восстанавливать нейронную сеть мозга при нейродегенеративных заболеваниях (Khavinson et al. 2017). Введение пептида животным способствовало возрастанию содержания адренергических нейромедиаторов: в коре больших полушарий — ДОФА и дофамина, а в стволовых структурах мозга — адреналина (Хавинсон 2020). Применение пинеалона привело к сокращению длительности обучения и повышению устойчивости внимания при выполнении поиска информативного признака в зрительных стимулах у обезьян (*Macaca mulatta*) (Кузнецова и др. 2019). С помощью молекулярного моделирования были выявлены два сайта связывания для данного трипептида — d(CCTGCC)2 и d(CCAGC)2, с которыми он образует стабильные комплексы. В генах *TPH1* и *CALM1* выявлен один сайт связывания, а в гене *VIM1* — два сайта. Анализ промоторных участков генов, кодирующих белки, регулирующие функциональную и антиоксидантную активность клеток (PPARA, PPARG, HSPA1A, SOD2, GPX1), также указывает на наличие сайтов связывания для пинеалона. При исследовании связывания пептида с FITC-мечеными гистонами было обнаружено его взаимодействие с гистонами H1.1, H1.3, H1.6, H2b, H3, H4. Выявлен антигипоксический, антистрессорный и нейропротекторный эффект пинеалона (Менджерицкий и др. 2015).

Таким образом, исследуемые пептиды влияют на баланс убыль/пополнение клеток в раз-

личных тканях. Количество клеток в тканях регулируется двумя процессами: пролиферацией клеток и «программированной» или физиологической гибелью клеток — апоптозом. В этой связи крайне интересен наблюдаемый нами стимулирующий эффект данных пептидов на пролиферацию клеток тканей иммунной системы. Щитовидная железа и селезенка участвуют в обмене веществ и являются депо для эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, контролируя также их формирование и циркуляцию в крови. Нормальный баланс между пролиферацией и апоптозом крайне важен для функционирования щитовидной железы. Дисбаланс между этими процессами может иметь решающее значение для образования зоба или развития и прогрессирования рака. Апоптоз играет важную роль в патогенезе аутоиммунных и пролиферативных заболеваний щитовидной железы человека, таких как хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) и диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) (Vargas-Uricoechea 2023). Этот механизм имеет большое значение не только для человека, но и для различных сельскохозяйственных животных, заболевания которых могут нанести существенный урон животноводству и пищевой промышленности. Нарушение баланса клеток тканей селезенки вовлечено в патогенез африканской чумы свиней — апоптоз неинфицированных лимфоцитов был вызван цитокинами или апоптотическими медиаторами, высвобождаемыми из макрофагов, инфицированных вирусом африканской чумы свиней (Oura et al. 1998). Птичий аденоовирус II типа, вирус геморрагического энтерита (HEV) индеек, индуцировал апоптоз в клетках селезенки индеек (Rautenschlein et al. 2000). Гусиный нефритический астровирус (GNAstV) вызывает истощение лимфоцитов, некроз ретикулярных клеток, апоптоз лимфоцитов и снижение уровней CD8, что способствует повреждению селезенки (Ding et al. 2021). Инфекция *Mycoplasma gallisepticum* вызывает выраженную воспалительную реакцию в дыхательных путях, а также генерацию окислительного стресса и апоптоз в селезенке кур (Ishfaq et al. 2019). Подобные негативные эффекты могут быть вызваны не только инфекционными агентами, но и несоблюдением условий содержания. Термический стресс, обусловленный нарушением температуры кормления, может приводить к увеличению количества апоптотических клеток и патологическому повреждению селезенки и тимуса бройлеров (Mao et al. 2024).

В этой связи для медицины и ветеринарии крайне важен поиск лекарственных средств,

способных нормализовать баланс процессов клеточной пролиферации и апоптоза органов иммунной системы. В качестве таких агентов могут выступать пептидные биорегуляторные препараты. Так, влияние пептидных биорегуляторов эпителона и вилона на динамику апоптотической гибели лимфоцитов селезенки крыс, вызванной облучением, свидетельствует о том, что эти агенты ингибируют физиологически запрограммированную гибель клеток. При этом антиапоптотический эффект вилона был более выражен, что подтверждает концепцию о тканеспецифическом действии пептидных биорегуляторов (Khavinson, Kvetnoi 2000). Настоящее исследование расширяет спектр пептидных препаратов — потенциальных антиапоптотических средств, тканеспецифичных для органов иммунной системы.

Заключение

В настоящее время исследование различных биорегуляторных пептидов привело к пониманию процессов развития клеток, воспроизведения генетической информации. На этой основе созданы новые препараты для профилактики и лечения ряда заболеваний, в том числе ассоциированных с возрастом (Журкович и др. 2020; Хавинсон 2020). Короткие пептиды представляют собой систему сигнальных молекул, регулирующих функции организма на молекулярно-генетическом, субклеточном, клеточном и тканевом уровнях (Caputi et al. 2019; Vanyushin, Khavinson 2016). Исследованные в культуре ткани ППК и короткие пептиды, разработанные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, регулируют экспрессию генов и синтез белков, стимулируют пролиферацию, дифференцировку и подавляют апоптоз клеток, что приводит к восстановлению функций органов при патологии и старении.

В данной работе выявлена способность ППК и коротких пептидов увеличивать физиологический ресурс тканей органов иммунной системы от 20 до 31%. Таким образом, появляется возможность при использовании этих пептидов поддерживать функционирование органов иммунной системы при различных патологических процессах. Применение пептидных биорегуляторов также является одним из научно обоснованных методов повышения продолжительности и качества жизни (Хавинсон и др. 2003; Khavinson et al. 2015). Использование этих пептидов, изученных в органотипической культуре тканей, создает базу для синтеза новых лекарственных препаратов, приводящих к восстановлению функций органов иммунной системы при патологии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Работа была проведена в соответствии с международными принципами биомедицинских исследований с использованием животных. Экспериментальный протокол утвержден Комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 12/12 от 12 декабря 2022 г.).

Ethics Approval

The study was carried out in accordance with international principles of biomedical research using animals. The experimental protocol was approved by the Commission on Humane Treatment of Animals of the Pavlov Institute of Physiology RAS (No. 12/12 dated 12 December 2022).

Вклад авторов

- а. Чалисова Наталья Иосифовна — планирование эксперимента, написание статьи;
- б. Никитина Екатерина Александровна — планирование эксперимента, обсуждение результатов, написание статьи;
- в. Рыжак Галина Анатольевна — дизайн эксперимента, обработка данных, обсуждение результатов;
- г. Иванова Полина Николаевна — постановка эксперимента, математическая обработка данных;
- д. Егозова Екатерина Сергеевна — постановка эксперимента, статистическая обработка данных.

Author Contributions

- a. Natalia I. Chalisova — experiment conceptualization, manuscript drafting;
- b. Ekaterina A. Nikitina — experiment conceptualization, critical revision, manuscript drafting;
- c. Galina A. Ryzhak — experiment design, data processing, critical revision;
- d. Polina N. Ivanova — experiment execution, mathematical data processing;
- e. Ekaterina S. Egozova — experiment execution, statistical data processing.

Литература

- Журкович, И. К., Ковров, Н. Г., Рыжак, Г. А. и др. (2020) Идентификация коротких пептидов в составе полипептидных комплексов, выделенных из органов животных. *Успехи современной биологии*, т. 140, № 2, с. 140–148. <https://doi.org/10.31857/S004213242002012X>
- Иванова, П. Н., Заломаева, Е. С., Сурма, С. В. и др. (2021) Влияние ослабленного магнитного поля Земли на органотипическую культуру тканей различного генеза. *Молекулярная медицина*, т. 19, № 4, с. 47–51. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-04-08>
- Иванова, П. Н., Заломаева, Е. С., Чалисова, Н. И. и др. (2022) Воздействие магнитных полей различной интенсивности и синтетических олигопептидов на клеточную регенерацию тканей. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 254–264. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-254-264>
- Кузнецова, Т. Г., Голубева, И. Ю., Трофимова, С. В. и др. (2019) Влияние трипептида Пинеалона на реабилитацию когнитивных функций в процессе старения на примере макак-резусов (*Macaca mulatta*). *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*, № 1, с. 62–73. <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2019.1.062-073>
- Менджерицкий, А. М., Караптыш, Г. В., Рыжак, Г. А., Прокофьев, В. Н. (2015) Влияние Кортексина и Пинеалона на поведение и нейрохимические процессы у 18-месячных крыс при гипоксии и гипотермии. *Успехи геронтологии*, т. 28, № 3, с. 532–539.
- Стефанов, В. Е., Щеголев, Б. Ф., Крячко, О. В. и др. (2015) Модельное исследование биологических эффектов слабых статических магнитных полей на организменном и субклеточном уровне. *Доклады Академии наук*, т. 461, № 4, с. 485–488. <https://doi.org/10.7868/S0869565215100291>
- Хавинсон, В. Х. (2020) Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*, т. 98, № 3, с. 165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>
- Хавинсон, В. Х., Кузник, Б. И., Рыжак, Г. А. (2014а) *Пептидные геропротекторы – эпигенетические регуляторы физиологических функций организма*. СПб.: Изд-во Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена, 271 с.
- Хавинсон, В. Х., Соловьев, А. Ю., Тарновская, С. И., Линькова, Н. С. (2013) Механизм биологической активности коротких пептидов: проникновение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов. *Успехи современной биологии*, т. 133, № 3, с. 310–316.
- Хавинсон, В. Х., Тарновская, С. И., Линькова, Н. С. и др. (2014б) Эпигенетические аспекты пептидной регуляции пролиферации эндотелия сосудов при его старении. *Успехи геронтологии*, т. 27, № 1, с. 108–114.
- Хавинсон, В. Х., Чалисова, Н. И., Линькова, Н. С. и др. (2015) Зависимость тканеспецифического действия пептидов от количества аминокислот, входящих в их состав. *Фундаментальные исследования*, № 2–3, с. 497–503.
- Хавинсон, В. Х., Шатаева, Л. К., Чернова, А. А. (2003) Влияние регуляторных пептидов на транскрипцию генов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, т. 136, № 9, с. 328–330.
- Цыбиков, М. Н., Лиханов, И. Д., Борщевский, В. С. и др. (2012) Применение Тималина в комплексном лечении больных острым абсцессом легкого. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*, № 11, с. 19–23.
- Чалисова, Н. И., Иванова, П. Н., Егозова, Е. С., Никитина, Е. А. (2023) Стимулирующее влияние коротких пептидов на клеточную пролиферацию в органотипической культуре тканей. *Интегративная физиология*, т. 4, № 2, с. 225–234. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-225-234>
- Чалисова, Н. И., Рыжак, Г. А., Никитина, Е. А. (2024) Стимулирующее влияние сочетаний дипептидов и трипептидов на развитие культуры тканей различного генеза. *Интегративная физиология*, т. 5, № 4, с. 365–374. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-365-374>
- Чалисова, Н. И., Хавинсон, В. Х., Ноздрачев, А. Д. (2001) Модулирующий и протекторный эффект пептидов тимуса в культуре лимфоидной ткани. *Доклады Академии наук*, т. 379, № 3, с. 411–413.
- Anisimov, V. N., Khavinson, V. Kh. (2010) Peptide bioregulation of aging: Results and prospects. *Biogerontology*, vol. 11, no. 2, pp. 139–149. <https://doi.org/10.1007/s10522-009-9249-8>
- Caputi, S., Trubiani, O., Sinjari, B. et al. (2019) Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 33, article 2058738419828613. <https://doi.org/10.1177/2058738419828613>
- Ding, R., Huang, H., Wang, H. et al. (2021) Goose nephritic astrovirus infection of goslings induces lymphocyte apoptosis, reticular fiber destruction, and CD8 T-Cell depletion in spleen tissue. *Viruses*, vol. 13, no. 6, article 1108. <https://doi.org/10.3390/v13061108>
- Ishfaq, M., Chen, C., Bao, J. et al. (2019) Baicalin ameliorates oxidative stress and apoptosis by restoring mitochondrial dynamics in the spleen of chickens via the opposite modulation of NF-κB and Nrf2/HO-1 signaling pathway during *Mycoplasma gallisepticum* infection. *Poultry Science*, vol. 98, no. 12, pp. 6296–6310. <https://doi.org/10.3382/ps/pez406>
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) Vliyanie slabogo staticheskogo magnitnogo polya na razvitiye organotipicheskoy kul'tury tkanej krys [The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats]. *Doklady Akademii nauk — Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://doi.org/10.1134/S0012496618040075>

- Khavinson, V. Kh., Kvetnoi, I. M. (2000) Peptidnye bioregulatory inhibitory apoptosis [Peptide bioregulators inhibit apoptosis]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 130, no. 12, pp. 1175–1176. PMID: 11276315
- Khavinson, V. Kh., Linkova, N. S., Kukanova, E. et al. (2017) Neuroprotective effect of EDR peptide in mouse model of Huntington's disease. *Journal of Neurology and Neuroscience*, vol. 8, no. 1, article 166. <https://doi.org/10.2176/2171-6625.1000166>
- Khavinson, V. Kh., Morozov, V. G. (2003) Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrinology Letters*, vol. 24, no. 3-4, pp. 233–240. PMID: 14523363
- Khavinson, V. Kh., Tendler, S. M., Kasyanenko, N. A. et al. (2015) Tetrapeptide KEDW interacts with DNA and regulates gene expression. *American Journal of Biomedical Sciences*, vol. 7, no. 3, pp. 156–169. <https://doi.org/10.5099/aj150300156>
- Mao, Y., Kong, X., Liang, Z. et al. (2024) *Viola yedoensis* Makino alleviates heat stress-induced inflammation, oxidative stress, and cell apoptosis in the spleen and thymus of broilers. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 319-3, article 117350. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117350>
- Oura, C. A. L., Powell, P. P., Parkhouse, R. M. E. (1998) African swine fever: A disease characterized by apoptosis. *Journal of General Virology*, vol. 79-6, pp. 1427–1438. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-6-1427>
- Rautenschlein, S., Suresh, M., Sharma, J. M. (2000) Pathogenic avian adenovirus type II induces apoptosis in turkey spleen cells. *Archives of Virology*, vol. 145, no. 8, pp. 1671–1683. <https://doi.org/10.1007/s007050070083>
- Vanyushin, B. F., Khavinson, V. Kh. (2016) Short biologically active peptides as epigenetic modulators of gene activity. In: W. Doerfler, P. Böhm (eds.). *Epigenetics — a different way of looking at genetics*. Cham: Springer Publ., pp. 69–90.
- Vargas-Uricoechea, H. (2023) Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells*, vol. 12, no. 6, article 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>

References

- Anisimov, V. N., Khavinson, V. Kh. (2010) Peptide bioregulation of aging: Results and prospects. *Biogerontology*, vol. 11, no. 2, pp. 139–149. <https://doi.org/10.1007/s10522-009-9249-8> (In English)
- Caputi, S., Trubiani, O., Sinjari, B. et al. (2019) Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 33, article 2058738419828613. <https://doi.org/10.1177/2058738419828613> (In English)
- Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Egozova, E. S., Nikitina, E. A. (2023) Stimuliruyushchee vliyanie korotkikh peptidov na kletochnyu proliferatsiyu v organotipicheskoy kul'ture tkanej [Short peptides stimulating effect on cellular proliferation in tissue organotypic culture]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 4, no. 2, pp. 225–234. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-225-234> (In Russian)
- Chalisova, N. I., Khavinson, V. Kh., Nozdrachev, A. D. (2001) Moduliruyushchij i protektornyj effekt peptidov timusa v kul'ture limfoidnoj tkani [Modulating and protective effect of thymic peptides in lymphoid tissue culture]. *Doklady Akademii nauk — Doklady Biological Sciences*, vol. 379, no. 1-6, pp. 316–318. (In Russian)
- Chalisova, N. I., Ryzhak, G. A., Nikitina, E. A. (2024) The impact of dipeptide and tripeptide combinations on the development of tissue cultures from different origins. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 5, no. 4, pp. 365–374. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-365-374> (In Russian)
- Ding, R., Huang, H., Wang, H. et al. (2021) Goose nephritic astrovirus infection of goslings induces lymphocyte apoptosis, reticular fiber destruction, and CD8 T-Cell depletion in spleen tissue. *Viruses*, vol. 13, no. 6, article 1108. <https://doi.org/10.3390/v13061108> (In English)
- Ishfaq, M., Chen, C., Bao, J. et al. (2019) Baicalin ameliorates oxidative stress and apoptosis by restoring mitochondrial dynamics in the spleen of chickens via the opposite modulation of NF- κ B and Nrf2/HO-1 signaling pathway during *Mycoplasma gallisepticum* infection. *Poultry Science*, vol. 98, no. 12, pp. 6296–6310. <https://doi.org/10.3382/ps/pez406> (In English)
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) Vliyanie slabogo staticheskogo magnitnogo polya na razvitiye organotipicheskoy kul'tury tkanej krys [The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats]. *Doklady Akademii nauk — Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://doi.org/10.1134/S0012496618040075> (In English)
- Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S., Chalisova, N. I. et al. (2022) Vozdejstvie magnitnykh polej razlichnoj intensivnosti i sinteticheskikh oligopeptidov na kletochnyu regeneratsiyu tkanej [Cellular tissue regeneration: Effects of magnetic fields of different intensity and synthetic oligopeptides]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 254–264. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-254-264> (In Russian)
- Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S., Surma, S. V. et al. (2021) Vliyanie oslablennogo magnitnogo polya zemli na organotipicheskuyu kul'turu tkanej razlichnogo geneza [Impact of weakened geomagnetic field on the organotypic cell culture of various genesis]. *Molekulyarnaya meditsina — Molecular Medicine*, vol. 19, no. 4, pp. 47–51. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-04-08> (In Russian)
- Khavinson, V. Kh. (2020) Lekarstvennye peptidnye preparaty: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Peptide medicines: Past, present, future]. *Klinicheskaya meditsina — Clinical Medicine (Russian Journal)*, vol. 98, no. 3, pp. 165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177> (In Russian)

- Khavinson, V. H., Chalisova, N. I., Linkova, N. S. et al. (2015) Zavisimost' tkanespetsificheskogo dejstviya peptidov ot kolичestva aminokislot, vkhodyashchikh v ikh sostav [The dependence of tissue-specific peptides activity on the number of amino acids in the peptides]. *Fundamental'nye issledovaniya — Fundamental Research*, no. 2–3, pp. 497–503. (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Kvetnoii, I. M. (2000) Peptidnye bioregulatory ingibiruyut apoptoz [Peptide bioregulators inhibit apoptosis]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 130, no. 12, pp. 1175–1176. PMID: 11276315 (In English)
- Khavinson, V. Kh., Linkova, N. S., Kukanova, E. et al. (2017) Neuroprotective effect of EDR peptide in mouse model of Huntington's disease. *Journal of Neurology and Neuroscience*, vol. 8, no. 1, article 166. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000166> (In English)
- Khavinson, V. Kh., Kuznik, B. I., Ryzhak, G. A. (2014a) *Peptidnye geroprotectors — epigeneticheskie regulatyoty fiziologicheskikh funktsij organizma* [Peptide geroprotectors — epigenetic regulators of physiological functions of the body]. Saint Petersburg: Herzen State Pedagogical University of Russia Publ., 271 p. (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Morozov, V. G. (2003) Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrinology Letters*, vol. 24, no. 3–4, pp. 233–240. PMID: 14523363 (In English)
- Khavinson, V. Kh., Shataeva, L. K., Chernova, A. A. (2003) Vliyanie regulatorykh peptidov na transkriptsiyu genov [Effects of regulatory peptides on gene transcription]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 136, no. 3, pp. 288–290. <https://doi.org/10.1023/B:BEBM.0000008986.02891.de> (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Soloviev, A. Yu., Tarnovskaya, S. I., Lin'kova, N. S. (2013) Mekhanizm biologicheskoy aktivnosti korotkikh peptidov: proniknovenie v kletku i epigeneticheskaya regulyatsiya ekspressii genov [The mechanism of short peptides biological activity: Cell-penetration and epigenetic regulation of gene expression]. *Uspekhi sovremennoj biologii — Advances in Current Biology*, vol. 133, no. 3, pp. 310–316. (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Tarnovskaya, S. I., Linkova, N. S. et al. (2014b) Epigeneticheskie aspekty peptidnoj regulyatsii proliferatsii endoteliya sosudov pri ego starenii [Epigenetic aspects of peptidergic regulation of vascular endothelial cell proliferation during aging]. *Uspekhi gerontologii — Advances in Gerontology*, vol. 27, no. 1, pp. 108–114. (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Tendler, S. M., Kasyanenko, N. A. et al. (2015) Tetrapeptide KEDW interacts with DNA and regulates gene expression. *American Journal of Biomedical Sciences*, vol. 7, no. 3, pp. 156–169. <https://doi.org/10.5099/aj150300156> (In English)
- Kuznetsova, T. G., Golubeva, I. Yu., Trofimova, S. V. et al. (2019) Vliyanie tripeptida Pinealona na reabilitatsiyu kognitivnykh funktsij v protsesse stareniya na primere makak-rezusov (*Macaca mulatta*) [The influence of the Pinealon tripeptide on the rehabilitation of cognitive functions in the aging process using the example of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*)]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya — Moscow University Anthropology Bulletin. Anthropology*, no. 1, pp. 62–73. <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2019.1.062-073> (In Russian)
- Mao, Y., Kong, X., Liang, Z. et al. (2024) *Viola yedoensis* Makino alleviates heat stress-induced inflammation, oxidative stress, and cell apoptosis in the spleen and thymus of broilers. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 319-3, article 117350. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117350> (In English)
- Mendzheritsky, A. M., Karantysh, G. V., Ryzhak, G. A., Prokofiev, V. N. (2015) Vliyanie Korteksina i Pinealona na povedenie i nejrokhimicheskie protsessy u 18-mesyachnykh krys pri dejstvii gipoksi i hipotermii [Pinealon and Cortexin influence on behavior and neurochemical processes in 18-month aged rats within hypoxia and hypothermia]. *Uspekhi gerontologii — Advances in Gerontology*, vol. 28, no. 3, pp. 532–539. (In Russian)
- Oura, C. A. L., Powell, P. P., Parkhouse, R. M. E. (1998) African swine fever: A disease characterized by apoptosis. *Journal of General Virology*, vol. 79-6, pp. 1427–1438. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-6-1427> (In English)
- Rautenschlein, S., Suresh, M., Sharma, J. M. (2000) Pathogenic avian adenovirus type II induces apoptosis in turkey spleen cells. *Archives of Virology*, vol. 145, no. 8, pp. 1671–1683. <https://doi.org/10.1007/s007050070083> (In English)
- Stefanov, V. E., Shchegolev, B. F., Kriyachko, O. V. et al. (2015) Model'noe issledovanie biologicheskikh effektov slabikh staticheskikh magnitnykh polej na organizmennom i subkletochnom urovne [Model study of biological effects of weak static magnetic fields at the organismic and subcellular levels]. *Doklady Akademii nauk — Doklady Biological Sciences*, vol. 461, no. 1, pp. 116–119. <https://doi.org/10.1134/S0012496615020118> (In Russian)
- Tsibikov, M. N., Likhanov, I. D., Borshchevsky, V. S. et al. (2012) Primenenie Timalina v kompleksnom lechenii bol'nykh ostrym abstsessom legkogo [The use of Timalin in the treatment of the acute lung abscess]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova — Pirogov Russian Journal of Surgery*, no. 11, pp. 19–23. (In Russian)
- Vanyushin, B. F., Khavinson, V. Kh. (2016) Short biologically active peptides as epigenetic modulators of gene activity. In: W. Doerfler, P. Böhm (eds.). *Epigenetics — a different way of looking at genetics*. Cham: Springer Publ., pp. 69–90. (In English)
- Vargas-Uricoechea, H. (2023) Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells*, vol. 12, no. 6, article 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918> (In English)
- Zhurkovich, I. K., Kovrov, N. G., Ryzhak, G. A. et al. (2020) Identifikatsiya korotkikh peptidov v sostave polipeptidnykh kompleksov, vydelennykh iz organov zhivotnykh [Identification of short peptides as part of polypeptide complexes isolated from animal organs]. *Uspekhi sovremennoj biologii — Advances in Current Biology*, vol. 140, no. 2, pp. 140–148. <https://doi.org/10.31857/S004213242002012X> (In Russian)