



УДК 57.085.23

EDN EVSPJT

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-329-337>

Стимулирующее влияние пептидов на органы дыхательной системы крыс

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

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

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

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

Сведения об авторах

Наталия Иосифовна Чалисова, SPIN-код: [2139-7608](#), ORCID: [0000-0002-2371-0043](#), e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Полина Николаевна Иванова, SPIN-код: [9552-5350](#), ORCID: [0000-0001-7112-0673](#), e-mail: ivanovapolina19@mail.ru

Екатерина Сергеевна Егозова, ORCID: [0000-0002-0055-3778](#), e-mail: ekaterina_egozova@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

Для цитирования: Чалисова, Н. И., Иванова, П. Н., Егозова, Е. С., Никитина, Е. А. (2025) Стимулирующее влияние пептидов на органы дыхательной системы крыс. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 329–337. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-329-337> EDN EVSPJT

Получена 19 ноября 2025; прошла рецензирование 24 ноября 2025; принята 25 ноября 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, П. Н. Иванова, Е. С. Егозова, Е. А. Никитина (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Одной из актуальных задач современной физиологии и медицины является исследование биологически активных веществ, которые могут усиливать клеточные процессы пролиферации в различных органах позвоночных, прежде всего человека. Пролиферация, обеспечивающая восстановление и поддержание тканей, критически важна для органов дыхательной системы, в том числе для регенерации слизистой оболочки дыхательных путей после повреждений, таких как воспаление или травмы, и для обновления клеточного состава, необходимого для нормального функционирования дыхательной системы. Учитывая ключевую роль дыхательной системы в жизнеобеспечении организма и её уязвимость перед различными факторами, актуальна разработка новых средств поддержки. Пептидная терапия является перспективным и активно развивающимся направлением, нацеленным на восстановление функций органов дыхания на клеточном уровне. Целью исследования было выявление действия коротких пептидов на клеточную пролиферацию в органотипической культуре тканей органов дыхательной системы — лёгких, бронхиальной артерии, бронхах крыс. Установлено, что тетрапептид Ala-Asp-Glu-Arg и трипептид Lys-Glu-Asp стимулируют клеточную пролиферацию всех исследованных органов. Трипептид Ala-Glu-Asp приводит к увеличению индекса площади в культуре ткани бронхов и лёгких, а Glu-Asp-Gly — только в культуре ткани лёгких. Эти данные создают базу для целенаправленной разработки новых лекарственных препаратов, приводящих к восстановлению функций органов дыхательной системы.

Ключевые слова: клеточная пролиферация, короткие пептиды, органотипическая культура тканей, лёгкие, бронхи, бронхиальная артерия

Stimulatory effect of peptides on the rat respiratory system

N. I. Chalisova ^{✉1,2}, P. N. Ivanova ¹, E. S. Egozova ¹, E. A. Nikitina ^{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 Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Authors

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

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

Ekaterina S. Egozova, ORCID: 0000-0002-0055-3778, e-mail: ekaterina_egozova@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

For citation: Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Egozova, E. S., Nikitina, E. A. (2025) Stimulating effect of peptides on the respiratory system of rats. *Integrative Physiology*, vol.6, no.3, pp. 329–337. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-329-337> EDN EVSPJT

Received 19 November 2025; reviewed 24 November 2025; accepted 25 November 2025.

Funding: The study was supported by state funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411629-7-3.1.4).

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

Abstract. A central objective in modern physiology and medicine is the identification of biologically active substances capable of enhancing cellular proliferation in vertebrate organs, including those of humans. Proliferation is essential for tissue repair and homeostasis — processes critical to the respiratory system. These include the regeneration of the airway epithelium following injury or inflammation and the continual cellular turnover required for normal pulmonary function. Given the respiratory system's vital role and its susceptibility to damage, developing novel supportive therapies is of significant importance. Peptide-based therapy represents a promising approach for restoring respiratory function at the cellular level. This study aimed to characterize the effects of short peptides on cell proliferation within organotypic cultures of the rat respiratory system, specifically lung, bronchial artery, and bronchial tissues. The tetrapeptide Ala-Asp-Glu-Arg and the tripeptide Lys-Glu-Asp were found to stimulate cellular proliferation in all the examined tissues. The tripeptide Ala-Glu-Asp increased the proliferative area index in bronchial and lung tissue cultures, whereas Glu-Asp-Gly exerted this effect only in lung tissue culture. These findings provide a foundation for the targeted development of novel therapeutics aimed at restoring respiratory system function.

Keywords: cell proliferation, short peptides, organotypic tissue culture, lungs, bronchi, bronchial artery

Введение

Актуальной проблемой биологии и медицины является проблема регуляции физиологических функций различных органов млекопитающих, прежде всего человека. Регуляторные механизмы возникли в процессе эволюции в результате различных биохимических реакций, после этого возникла гормональная и нервная регуляция жизнедеятельности органов и их систем, в том числе органов дыхательной системы.

Патологии дыхательной системы крайне распространены и входят в пятёрку основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Особое место занимают хронические заболевания, такие как астма и хроническая об-

структивная болезнь лёгких (ХОБЛ). В России по итогам 2023 года по данным Министерства здравоохранения общая заболеваемость населения болезнями органов дыхания составила более 59,8 млн человек (409 случаев на 1000 человек) (Горобцов 2024). Также широкое распространение имеют инфекционные заболевания, например грипп и пневмония. Заболеваемость гриппом в России в 2023 году составила 244,9 тыс. человек (Горобцов 2024). В России на сегодняшний день наблюдается рост заболеваемости внебольничной пневмонией. Внебольничная пневмония часто развивается как осложнение после вирусной инфекции или при бактериальной инвазии. Наиболее тяжело болезнь протекает у пожилых людей и у лиц с сопутствующими патологиями. Своевременная

диагностика и корректно подобранная терапия позволяют предотвратить дальнейшее ухудшение функции лёгких и улучшить качество жизни пациентов. В этой связи крайне актуальным направлением исследований является поиск биологически активных веществ, улучшающих работу дыхательной системы.

Для исследования биологически активных веществ одним из наиболее демонстративных и быстрых методов является методика органотипического культивирования различных тканей (Ivanova et al. 2018). В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии была разработана технология выделения из тканей различных органов телят полипептидных комплексов (ППК), оказывающих стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию в органотипической культуре тканей экспериментальных животных. В свою очередь, из ППК возможно выделение содержащихся в них коротких пептидов, обладающих такой же активностью (Журкович и др. 2020; Хавинсон и др. 2013).

Целью представленного исследования было выявление методом органотипического культивирования действия коротких пептидов — тетрапептида Ala-Asp-Glu-Arg и трипептидов Lys-Glu-Arg, Glu-Asp-Gly, Ala-Glu-Asp, Lys-Glu-Asp — на клеточную пролиферацию тканей органов дыхательной системы крыс.

Материалы и методы

Проведено органотипическое культивирование тканей лёгких, бронхов, бронхиальной артерии 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. Культивировали ткани трёхмесячных крыс массой 200 г.

В экспериментах использовано 230 эксплантатов лёгких, 200 эксплантатов бронхов и 210 эксплантатов бронхиальной артерии крыс. Для выделения и препарирования ткани использовали бинокулярный стереоскопический микроскоп МБС-10. Взятие и препаровку материала проводили в стерильных условиях с помощью набора инструментов для глазной хирургии. Отпрепарированные фрагменты тканей крыс разделяли на более мелкие части размером около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с полилизинным покрытием дна. В каждую чашку помещали 18–20 эксплантатов на расстоянии 3 мм друг от друга. Для прикрепления

эксплантатов к подложке герметически закрытые чашки Петри 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 телёнка, глюкозу (0,6%), инсулин (0,5 ЕД/мл), гентамицин (100 ЕД/мл).

Исследовали влияние на лёгкие, бронхи и бронхиальную артерию в культуре ткани крыс коротких пептидов — тетрапептида Ala-Asp-Glu-Arg и трипептидов Lys-Glu-Arg, Glu-Asp-Gly, Ala-Glu-Asp, Lys-Glu-Asp. 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 эксплантатов тканей происходило в термостате при температуре 37±0,1 °С, 5% CO₂ в течение трёх суток.

Рост эксплантатов ткани в органотипической культуре исследовали прижизненно с помощью фазово-контрастного микроскопа. Количественную оценку влияния исследуемых препаратов осуществляли посредством морфометрического метода с использованием пакета программ «PhotoM 1.2». Индекс площади (ИП) рассчитывали как отношение площади всего эксплантата, включая периферическую зону роста, к площади центральной зоны. За условную единицу площади принимали квадрат окуляр-сетки микроскопа (сторона квадрата при увеличении 3,5 × 10 составляла 150 мкм). Значения ИП выражали в процентах по сравнению со значениями ИП контрольных эксплантатов, которые принимали за 100%. Для оценки достоверности различий ИП контрольных и экспериментальных образцов применяли t-критерий Стьюдента (p < 0,05). Статистическую обработку производили с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро — Уилка.

Результаты и обсуждение

В культуре ткани лёгких крыс ИП статистически достоверно увеличивался по сравнению с контролем при действии следующих пептидов: тетрапептида Ala-Asp-Glu-Arg — на 30%, трипептида Ala-Glu-Asp — на 25%, трипептида Lys-Glu-Asp — на 24% и трипептида Glu-Asp-Gly — на 21% (табл. 1). При этом значимых различий между изменением ИП при действии разных пептидов не выявлено.

Табл. 1. Влияние пептидов на индекс площади (ИП, %) эксплантатов лёгких

Пептиды	ИП, %
Ala-Asp-Glu-Arg	+30 ± 3*
Lys-Glu-Asp	+24 ± 5*
Glu-Asp-Gly	+21 ± 3*
Lys-Glu-Arg	+5 ± 2
Ala-Glu-Asp	+25 ± 4*

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

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

Peptides	AI, %
Ala-Asp-Glu-Arg	+30 ± 3*
Lys-Glu-Asp	+24 ± 5*
Glu-Asp-Gly	+21 ± 3*
Lys-Glu-Arg	+5 ± 2
Ala-Glu-Asp	+25 ± 4*

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

В культуре ткани бронхов наблюдалось статистически достоверное увеличение ИП на 24% при действии трипептида Lys-Glu-Asp, на 20% — при действии Ala-Glu-Asp и на 28% — при действии тетрапептида Ala-Asp-Glu-Arg по сравнению с контролем (табл. 2). Отличия между изменением ИП при действии разных пептидов не являлись достоверными.

Наименьший стимулирующий эффект показан для культуры ткани бронхиальной артерии крыс. Достоверный рост ИП по сравнению с контролем отмечен только при действии тетрапептида Ala-Asp-Glu-Arg (на 31%) и трипептида Lys-Glu-Asp (на 23%) (табл. 3). Изменение ИП под влиянием три- и тетрапептида достоверно не отличалось.

Табл. 2. Влияние пептидов на индекс площади (ИП, %) эксплантатов бронхов

Пептиды	ИП, %
Ala-Asp-Glu-Arg	+28 ± 7*
Lys-Glu-Asp	+24 ± 5*
Glu-Asp-Gly	+3 ± 1
Lys-Glu-Arg	+5 ± 2
Ala-Glu-Asp	+20 ± 6*

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

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

Peptides	AI, %
Ala-Asp-Glu-Arg	+28 ± 7*
Lys-Glu-Asp	+24 ± 5*
Glu-Asp-Gly	+3 ± 1
Lys-Glu-Arg	+5 ± 2
Ala-Glu-Asp	+20 ± 6*

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

Табл. 3. Влияние пептидов на индекс площади (ИП, %) эксплантатов бронхиальной артерии

Пептиды	ИП, %
Ala-Asp-Glu-Arg	+31 ± 7*
Lys-Glu-Asp	+23 ± 5*
Glu-Asp-Gly	+3 ± 1
Lys-Glu-Arg	+7 ± 3
Ala-Glu-Asp	+2 ± 0,5

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

Table 3. Effect of peptides on the area index (AI, %) in bronchial artery explants

Peptides	AI, %
Ala-Asp-Glu-Arg	+31 ± 7*
Lys-Glu-Asp	+23 ± 5*
Glu-Asp-Gly	+3 ± 1
Lys-Glu-Arg	+7 ± 3
Ala-Glu-Asp	+2 ± 0.5

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

Таким образом, исследованный тетрапептид Ala-Asp-Glu-Arg стимулировал клеточную пролиферацию всех исследованных органов, как и трипептид Lys-Glu-Asp. Трипептид Ala-Glu-Asp приводил к увеличению ИП в культуре ткани бронхов и лёгких, а Glu-Asp-Gly — только в культуре ткани лёгких. Трипептид Lys-Glu-Arg оказался неактивен в отношении клеточной пролиферации исследуемых органов дыхательной системы крыс.

В предыдущих исследованиях показано стимулирующее влияние отдельных коротких пептидов на клеточную пролиферацию различных тканей крысы (Иванова и др. 2022; Чалисова и др. 2023b; 2024a; 2024b). В представленной здесь работе был сделан акцент на исследовании эффекта коротких пептидов на клеточную пролиферацию органов дыхательной системы.

Вполне закономерен в этом контексте наблюдаемый нами для трипептида Lys-Glu-Asp эффект стимуляции клеточной пролиферации в культуре тканей лёгких, бронхов и бронхиальной артерии крыс. Трипептид Lys-Glu-Asp (везуген) выделен из пептидного препарата сосудов Славинорм. Он стимулирует рост эксплантатов стенки периферической артерии крыс *in vitro* и способствует восстановлению микроциркуляции, укреплению стенок капилляров, повышая их резистентность и проницаемость (Хавинсон 2020). Данный трипептид достаточно активно влияет на клеточную пролиферацию различных тканей. Так, в исследовании Хавинсона с соав-

торами (2015) он стимулировал клеточную пролиферацию в культуре тканей подкорковых структур головного мозга, предстательной железы и печени, при этом наблюдалось угнетающее влияние для эксплантатов миокарда. Кроме того, добавление в культуральную среду везугена приводило к увеличению ИП в культуре ткани семенников и почек (Чалисова и др. 2023a), культуре клеток кожи (Voicikhovskaya et al. 2012), усилению пролиферации и ингибированию апоптоза в органотипических культурах клеток нейроиммуноэндокринной системы (Chaliso va et al. 2012). Нами недавно также показано, что он достоверно стимулирует пролиферацию сосудов крысы (Чалисова и др. 2024a). Очевидно, что добавление везугена, улучшающего микроциркуляцию, будет благотворно сказываться на пролиферации тканей с активным кровоснабжением, в том числе органов дыхательной системы, для которых микроциркуляция имеет критическое значение.

Данный пептид обладает вазопротекторным действием и эффективен для лечения атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний у людей пожилого возраста. Показано, что он нормализует экспрессию эндотелина-1, которая повышается при атеросклерозе и рестенозе (Козлов и др. 2016). Эндотелин-1 обладает бронхоконстрикторными свойствами, что может объяснять связь между повышением уровня сывороточного эндотелина-1 и дисфункцией дыхательных путей (Low et al. 2018).

Кроме того, он индуцирует экспрессию фактора роста соединительной ткани в фибробластах лёгких человека, являющегося ключевым медиатором фиброза дыхательных путей при астме (Hua et al. 2023). Также эндотелин-1 снижает уровень FGFR4, основного рецептора FGF19, обладающего антифибротическими свойствами не только в лёгких, но и в печени (Ghanem et al. 2024). Эти новые данные крайне интересны в сопоставлении с упомянутыми результатами Хавинсона с соавторами, согласно которым везуген стимулирует клеточную пролиферацию в культуре ткани печени (Хавинсон и др. 2015), что позволяет предположить защитный эффект везугена в отношении сверхэкспрессии эндотелина-1 как в дыхательной, так и в других системах органов.

Трипептид Ala-Glu-Asp выделен из пептидного препарата хрящей Хондролукс. Ранее показано усиление роста эксплантатов фрагментов хрящевой ткани проксимальной головки бедренной кости крыс *in vitro* (Рыжак и др. 2019), а также подкорковых структур головного мозга и миокарда (Хавинсон и др. 2015) под действием Ala-Glu-Asp. В культуре мезенхимальных стволовых клеток эмбрионального костного мозга человека он стимулирует экспрессию NFκB, играющего ключевую роль в регуляции иммунного ответа, воспаления, выживания клеток и их дифференцировки (Asharkin et al. 2020). В нашем исследовании он стимулировал пролиферацию в культуре ткани бронхов и легких, что вполне закономерно, так как хрящ является структурной основой крупных бронхов, обеспечивая поддержание просвета дыхательных путей, необходимого для непрерывного потока воздуха.

Трипептид Glu-Asp-Gly (хондуген) выделен из пептидного препарата бронхов Лангопепт. Он способствует восстановлению функциональной активности, регенерации и повышению резистентности эпителия бронхов при различных патологиях и старении (Хавинсон 2020). В нашем исследовании он стимулировал пролиферацию в культуре ткани лёгких. Однако ранее выявлен его пролиферирующий эффект и на другие ткани: сосудов и мышц (Иванова и др. 2022), а также подкорковых структур головного мозга и поджелудочной железы (Хавинсон и др. 2015; Чалисова и др. 2023а). Также показано участие этого трипептида в регуляции экспрессии антиоксидантных и противовоспалительных белков (Khavinson et al. 2012), играющих ключевую роль в борьбе с вирусными инфекциями.

В этой связи перспективен поиск новых агентов, способствующих восстановлению функ-

ций органов дыхания не только на структурно-функциональном уровне, как три рассмотренных выше коротких пептида, но и задействуя различные сигнальные пути. Хотя в литературе недостаточно данных о действии трипептида Lys-Glu-Arg, изучение его возможных эффектов на дыхательную систему весьма интересно, так как последовательность Lys-Glu-Arg являет собой сайт рестрикции гемагглютинина вируса птичьего гриппа H7N9, представляющего серьёзную угрозу общественному здоровью (Landreth et al. 2020). Однако нам не удалось показать влияния данного трипептида на клеточную пролиферацию органов дыхательной системы крыс.

Аналогичным образом крайне недостаточно представлены в литературе исследования с использованием тетрапептида Ala-Asp-Glu-Arg. Тем не менее в нашей работе данный пептид продемонстрировал выраженный стимулирующий эффект на клеточную пролиферацию в культуре тканей лёгких, бронхов и бронхиальной артерии крыс, что позволяет говорить о перспективности дальнейших исследований.

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 (Хавинсон и др. 2013; Khavinson et al. 2022). Исследованные в культуре ткани 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 (Caputi et al. 2019). В связи с этим одним из научно обоснованных методов повышения продолжительности и качества жизни является применение пептидных биорегуляторов (Хавинсон 2020). В нашей работе выявлено, что короткие пептиды оказывают в культурах тканей органов дыхательной системы стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию. Таким образом, появляется возможность при их использовании поддерживать функционирование органов дыхательной системы при различных патологических процессах, в том числе при сочетанной 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 утверждён 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,

Russian Academy of Sciences (No. 12/12, 12 December 2022).

Вклад авторов

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

Author Contributions

- a. Natalia I. Chalisova — experiment planning, manuscript writing;
- b. Polina N. Ivanova — experimental work, mathematical data processing;
- c. Ekaterina S. Egozova — experimental work, statistical data processing;
- d. Ekaterina A. Nikitina — experiment planning, discussion, manuscript writing.

Литература

- Горобцов, А. В. (2024) *Российский статистический ежегодник*. М.: Росстат, 633 с.
- 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., 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>
- Козлов, К. Л., Болотов, И. И., Линькова, Н. С. и др. (2016) Молекулярные аспекты активности вазопротекторного пептида КЕД при атеросклерозе и рестенозе. *Успехи геронтологии*, т. 29, № 4, с. 646–650.
- Рыжак, Г. А., Попович, И. Г., Хавинсон, В. Х. (2019) Перспективы применения пептидного биорегулятора для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний опорно-двигательного аппарата (обзор экспериментальных данных). *Патогенез*, т. 17, № 2, с. 13–24. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.03.13-24>
- 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., 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., 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.
- Чалисова, Н. И., Иванова, П. Н., Егозова, Е. С. (2023a) Пролиферотропное действие сочетаний коротких пептидов и кодируемых аминокислот в органотипической культуре тканей различного генеза. *Молекулярная медицина*, т. 21, № 5, с. 47–51. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-05-07>
- Чалисова, Н. И., Иванова, П. Н., Егозова, Е. С., Никитина, Е. А. (2023b) 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. (2024а) 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., Рыжак, Г. А., Никитина, Е. А., Рубинский, А. В. (2024б) Влияние сочетаний аминокислот и дипептидов на жизнеспособность культур тканей нервной и иммунной систем молодых и старых крыс. *Интегративная физиология*, т. 5, № 2, с. 186–195. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-186-195>
- Ashapkin, V., Khavinson, V., Shilovsky, G. et al. (2020) Gene expression in human mesenchymal stem cell aging cultures: modulation by short peptides. *Molecular Biology Reports*, vol. 47, no. 6, pp. 4323–4329. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05506-3>
- 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>
- Chalisova, N. I., Lopatina, N. G., Kamishev, N. G. et al. (2012) Effect of tripeptide Lys-Glu-Asp on physiological activity of neuroimmunoendocrine system cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 153, no. 4, pp. 569–572. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1768-7>
- Ghanem, M., Justet, A., Jaillot, M. et al. (2024) Identification of FGFR4 as a regulator of myofibroblast differentiation in pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 327, no. 6, pp. L818–L830. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00184.2023>
- Hua, H. S., Wen, H. C., Lee, H. S. et al. (2023) Endothelin-1 induces connective tissue growth factor expression in human lung fibroblasts by disrupting HDAC2/Sin3A/MeCP2 corepressor complex. *Journal of Biomedical Science*, vol. 30, no. 1, article 40. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00931-5>
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://doi.org/10.1134/S0012496618040075>
- Khavinson, V. Kh., Lin'kova, N. S., Dudkov, A. V. et al. (2012) Peptidergic regulation of expression of genes encoding antioxidant and anti-inflammatory proteins. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 5, pp. 615–618. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1590-2>
- Khavinson, V., Linkova, N., Kozhevnikova, E. et al. (2022) Transport of biologically active ultrashort peptides using POT and LAT carriers. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 14, article 7733. <https://doi.org/10.3390/ijms23147733>
- Landreth, S., Lu, Y., Pandey, K., Zhou, Y. (2020) A replication-defective influenza virus vaccine confers complete protection against H7N9 viral infection in mice. *Vaccines (Basel)*, vol. 8, no. 2, article 207. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020207>
- Low, A., George, S., Howard, L. et al. (2018) Lung function, inflammation, and endothelin-1 in congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American Heart Association*, vol. 7, no. 4, article e007249. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007249>
- Voicekhovskaya, M. A., Chalisova, N. I., Kontsevaya, E. A., Ryzhak, G. A. (2012) Effect of bioregulatory tripeptides on the culture of skin cells from young and old rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 3, pp. 357–359. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1527-9>

References

- Ashapkin, V., Khavinson, V., Shilovsky, G. et al. (2020) Gene expression in human mesenchymal stem cell aging cultures: Modulation by short peptides. *Molecular Biology Reports*, vol. 47, no. 6, pp. 4323–4329. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05506-3> (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. (2023a) Proliferotropnoe dejstvie sochetanij korotkikh peptidov i kodiruemykh aminokislot v organotipicheskoy kul'ture tkanej razlichnogo geneza [Proliferotropic effect of combinations of short peptides and encoded amino acids in organotypic culture of tissue of different genesis]. *Molekulyarnaya meditsina — Molecular Medicine*, vol. 21, no. 5, pp. 47–51. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-05-07> (In Russian)
- Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Egozova, E. S., Nikitina, E. A. (2023b) Stimuliruyushee vliyanie korotkikh peptidov na kletochnyuyu proliferatsiyu v organotipicheskoy kul'ture tkanej [The stimulating effect of short peptides on cellular proliferation in organotypic tissue 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., Lopatina, N. G., Kamishev, N. G. et al. (2012) Effect of tripeptide Lys-Glu-Asp on physiological activity of neuroimmunoendocrine system cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 153, no. 4, pp. 569–572. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1768-7> (In English)

- Chalisova, N. I., Ryzhak, G. A., Nikitina, E. A. (2024a) Stimuliruyushee vliyaniye sochetaniy dipeptidov i tripeptidov na razvitiye kul'tury tkani razlichnogo geneza [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)
- Chalisova, N. I., Ryzhak, G. A., Nikitina, E. A., Rubinskiy, A. V. (2024b) Vliyaniye sochetaniy aminokislota i dipeptidov na zhisnesposobnost' kul'tur tkaney nervnoy i immunnoy system molodykh i starykh krysov [The effect of amino acid and dipeptide combinations on the viability of nervous and immune tissue cultures in young and old rats]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 186–195. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-186-195> (In Russian)
- Ghanem, M., Justet, A., Jaillot, M. et al. (2024) Identification of FGFR4 as a regulator of myofibroblast differentiation in pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 327, no. 6, pp. L818–L830. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00184.2023> (In English)
- Gorobtsov, A. V. (2024) *Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik [Russian statistical yearbook]*. Moscow: Rosstat Publ., 630 p. (In Russian)
- Hua, H. S., Wen, H. C., Lee, H. S. et al. (2023) Endothelin-1 induces connective tissue growth factor expression in human lung fibroblasts by disrupting HDAC2/Sin3A/MeCP2 corepressor complex. *Journal of Biomedical Science*, vol. 30, no. 1, article 40. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00931-5> (In English)
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats. *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 poley razlichnoy intensivnosti i sinteticheskikh oligopeptidov na kletochnuyu 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)
- Khavinson, V. Kh. (2020) Lekarstvennyye peptidnye preparaty: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Peptide medicines: Past, present, future]. *Klinicheskaya meditsina — Clinical Medicine*, vol. 98, no. 3, pp. 165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177> (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Chalisova, N. I., Linkova, N. S. et al. (2015) Zavisimost' tkanespetsificheskogo dejstviya peptidov ot kolichestva aminokislota, vkhodiyashchikh 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., Lin'kova, N. S., Dudkov, A. V. et al. (2012) Peptidergic regulation of expression of genes encoding antioxidant and anti-inflammatory proteins. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 5, pp. 615–618. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1590-2> (In English)
- Khavinson, V., Linkova, N., Kozhevnikova, E. et al. (2022) Transport of biologically active ultrashort peptides using POT and LAT carriers. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 14, article 7733. <https://doi.org/10.3390/ijms23147733> (In English)
- Khavinson, V. Kh., Solov'ev, A. Yu., Tarnovskaya, S. I., Lin'kova, N. S. (2013) Mekhanizm biologicheskoy aktivnosti korotkikh peptidov: proniknoveniye v kletku i epigeneticheskaya regulatsiya ekspressii genov [The mechanism of short peptides biological activity: Cell-penetration and epigenetic regulation of gene expression]. *Uspekhi sovremennoy biologii*, vol. 133, no. 3, pp. 310–316. (In Russian)
- Kozlov, K. L., Bolotov, I. I., Linkova, N. S. et al. (2022) Molekulyarnyye aspekty aktivnosti vazoprotekornogo peptide KED pri ateroskleroze i restenoze [Molecular aspects of KED vasoprotective peptide activity in atherosclerosis and restenosis]. *Uspekhi gerontologii — Advances in Gerontology*, vol. 29, no. 4, pp. 646–650. (In Russian)
- Landreth, S., Lu, Y., Pandey, K., Zhou, Y. (2020) A replication-defective influenza virus vaccine confers complete protection against H7N9 viral infection in mice. *Vaccines (Basel)*, vol. 8, no. 2, article 207. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020207> (In English)
- Low, A., George, S., Howard, L. et al. (2018) Lung function, inflammation, and endothelin-1 in congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American Heart Association*, vol. 7, no. 4, article e007249. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007249> (In English)
- Ryzhak, G. A., Popovich, I. G., Khavinson, V. Kh. (2019) Perspektivy primeneniya peptidnogo bioregulyatora dlya profilaktiki i lecheniya vozrast-assotsirovannykh zabolevaniy oporno-dvigatel'nogo apparata (obzor eksperimental'nykh dannykh) [Prospects for using peptide bioregulators for prevention and treatment of age-associated diseases of the musculoskeletal system (review of experimental data)]. *Patogenez — Pathogenesis*, vol. 17, no. 2, pp. 13–24. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.03.13-24> (In Russian)
- Voicekhovskaya, M. A., Chalisova, N. I., Kontsevaya, E. A., Ryzhak, G. A. (2012) Effect of bioregulatory tripeptides on the culture of skin cells from young and old rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 3, pp. 357–359. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1527-9> (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 in polypeptide complexes isolated from animal organs]. *Uspekhi sovremennoy biologii*, vol. 140, no. 2, pp. 140–148. <https://doi.org/10.31857/S004213242002012X> (In Russian)