

### ПРОТЕКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЙ АМИНОКИСЛОТ В ПРИСУТСТВИИ ЦИКЛОФОСФАНА В ОРГАНОТИПИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЕ ТКАНЕЙ ЭКТОДЕРМАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Н. И. Чалисова<sup>1, 2</sup>, А. Е. Коровин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт физиологии имени И. П. Павлова» РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

### PROTECTIVE EFFECT OF AMINO ACIDS IN THE ORGANOTYPIC CULTURE OF THE ECTODERMAL GENESIS TISSUES AT THE CYCLOPHOSPHANE PRESENCE

N. I. Chalisova<sup>1, 2</sup>, A. E. Korovin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> I. P. Pavlov Institute of physiology, Saint Petersburg, Russia

**Резюме.** В органотипической культуре кожи и коры головного мозга крыс исследовали влияние 20 кодируемых аминокислот и их сочетаний на развитие клеточной пролиферации. Ряд аминокислот в концентрации 0,05 нг/мл стимулировали пролиферацию, некоторые из них угнетали ее. При сочетаниях стимулирующей аминокислоты (лейцина) и угнетающих аминокислот (пролина или тирозина) наблюдалась стимуляция пролиферации на 24–32%. При введении в культуральную среду ипритоподобного агента циклофосфана в концентрации 1 мг/мл происходило угнетение пролиферации. Однако при введении циклофосфана совместно с сочетаниями аминокислот наблюдалась отмена ингибирующего влияния циклофосфана. Таким образом, стимулирующие пролиферацию сочетания аминокислот могут оказывать при действии циклофосфана протекторное влияние в тканях эктодермального генеза. Полученные данные создают базу для использования рассматриваемых сочетаний аминокислот при поражении кожи ипритом и при устранении побочных эффектов лечения цитостатиками онкологических заболеваний (1 рис., 2 табл., библи.: 18 ист.).

**Ключевые слова:** аминокислоты, клеточная пролиферация, кожа, кора головного мозга, культура тканей, протекторы, циклофосфан.

*Статья поступила в редакцию 11.11.2017.*

#### ВВЕДЕНИЕ

Исследование регуляторных механизмов многоклеточных систем дает возможность понять генез индивидуального развития организмов, механизмы дифференцировки и специализации клеток, принципы регуляции специализированных тканей и воспроизведения генетической информации. Регуляторные механизмы клеток возникли в процессе эволюции в результате ингибирующих биохимических реакций. Полагают, что такой континуум существовал у донервных организмов. В последующем филогенезе совокупность гуморальных регуляторов вступала в отношения с нервной регуляцией. Эти механизмы, очевидно, были

**Summary.** The effect of the 20 coded amino acids was investigated on the development of the processes of the proliferation in the organotypic culture of rat skin and brain cortex. Some amino acids at 0.05 ng/ml concentration stimulated the cellular proliferation in the growth zone of explants. The other inhibited it. The combination of the stimulating and inhibiting amino acids — Leucine with Proline or Tyrosine-, lead to the proliferation stimulation by 24–32%. The mustard-like agent cyclophosphane at 1 mg/ml concentration inhibited the cellular proliferation. However, the delay of this inhibiting effect of cyclophosphane was observed by the using of combination of amino acids with cyclophosphane. Thus, the amino acids can be protectors of the cellular proliferation by the toxic effect of the cyclophosphane on the tissues of the ectodermal genesis. This effect can be used for the treatment of the mustard injury of skin, brain cortex and for the delay of the adverse effect of cytostatic in oncology (1 figure, 21 table, bibliography: 18 refs).

**Key words:** brain cortex, amino acids, cellular proliferation, cyclophosphane, protectors, skin, tissue culture.

*Article received 11.11.2017.*

ведущими в управлении ростом и развитием клеток до становления специальных регуляторных систем. В процессе формирования многоклеточных систем регуляторные механизмы координировали соотношение клеток различных популяций, контролировали дифференцировку, пролиферацию. Биорегуляторы, влияющие на процессы роста и развития, широко распространены в тканях многоклеточного организма. Таким образом, одним из наиболее приоритетных направлений в современной биологии и медицине является изучение механизмов регуляции многоклеточных систем и сложного равновесного состояния между двумя основными физиологическими процессами — пролиферацией и апоптозом, — которое возникает под влияни-

ем различных аминокислот и пептидов [1–3]. Была показана специфичность действия олигопептидов и аминокислот в отношении тканей с различным генезом. При построении дендрограммы, полученной путем кластерного анализа, выявлено, что одна из ветвей представлена тканями эктодермального генеза (нервная ткань, кожа), в которых стимуляция клеточной пролиферации происходит под влиянием гидрофобных аминокислот [4]. В последние десятилетия появились множественные данные о том, что кодируемые аминокислоты, представляющие собой структурные элементы белков и пептидов, сами обладают регуляторными свойствами в отношении тканей-мишеней [5–9].

Показано, что при понижении уровня экстрацеллюлярного глутамин клетка становилась более чувствительными к Fas-опосредованному апоптозу [10]. По некоторым данным, глутамат-индуцированный апоптоз в этих клетках устраняется при предварительной инкубации культур (7 дней) с 0,5–2 мл лития (антибиополярное вещество) [11]. Имеются также данные о влиянии аргинина на процессы клеточной пролиферации и апоптоза. Добавление аргиназы (уменьшающей концентрацию аргинина за счет энзиматической деградации) в культуру нормальных клеток приводит к блоку клеточного цикла на стадии G0/G1, но через неделю клетки восстанавливаются. Однако в культуре злокачественных клеток наступает массивная клеточная гибель в течение 3–5 дней, при добавлении аргинина восстанавливается только менее 0,01% клеток [12].

Установлено, что после избыточного внутрибрюшинного введения крысам аргинина повышается не только его уровень в плазме крови, но и уровень аденозинтрифосфата в ткани поджелудочной железы, развиваются повреждения за счет активации митохондриального пути апоптоза [13]. При исследовании аминокислот с разветвленными боковыми цепями (валин, лейцин, изолейцин) только лейцин в концентрации  $10^{-5}$ – $10^{-3}$  М вызывал в культуре гепатоцитов крыс усиление синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты и пролиферации. Кроме того, лейцин стимулировал S6-киназу 1 (S6K1), эукариотический фактор инициации (eIF4E) [14]. Имеются данные, что влияние аминокислот, особенно лейцина, может происходить при участии mammalian target of rapamycin, complex 1 (mTORC1) и, таким образом, при этом контролируются многие компоненты процесса трансляции, включая факторы инициации и элонгации [6, 15]. В ряде наших работ показано, что кодируемые аминокислоты влияют различным образом на основные клеточные процессы — пролиферацию и апоптоз — в зависимости от генеза ткани: экто-, энто- и мезодермального [2, 16–18].

В настоящее время в связи с процессами уничтожения химического оружия становятся акту-

альными задачи клинической токсикологии, связанные с поражением людей ипритом. Возникают проблемы хронического отравления его малыми дозами в течение длительного периода. Кроме того, широко применяющиеся в настоящее время в онкологии цитостатики имеют ряд побочных эффектов, требующих их устранения. Исходя из этого представляется важным исследовать регуляторные влияния на нервную ткань и кожу 20 кодируемых аминокислот и их сочетаний с целью определения протекторных свойств аминокислот при действии цитостатических агентов.

Одним из ипритоподобных веществ является цитостатик циклофосфан (ЦФ), используемый также для моделирования резорбтивного действия иприта. Молекулярный механизм токсического действия ЦФ, как и иприта, связан с его алкилирующими свойствами и вследствие этого с его способностью вступать в связь с анионами фосфорных и карбоновых кислот, фенолов, а также с аминогруппами. Эти химические радикалы широко представлены в нуклеиновых кислотах, ферментах и структурных белках, их цитостатический эффект начинается уже в фазе G1 клетки и содействует торможению в фазе S.

Целью настоящей работы было исследовать действие 20 кодируемых аминокислот и их сочетаний на развитие органотипической культуры фрагментов коры головного мозга и кожи крыс, а также их протекторное влияние в присутствии цитостатического агента — ЦФ.

### **ОРГАНОТИПИЧЕСКОЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ТКАНЕЙ**

Наиболее адекватный метод для быстрой количественной оценки направленности влияния исследуемых биологически активных веществ — органотипическое культивирование фрагментов тканей и анализ зоны роста эксплантатов [3, 16, 17]. Органотипическое культивирование позволяет произвести быструю скрининговую оценку биологической активности изучаемого вещества. Это связано с тем, что изменение количества клеток является результатом стимуляции или ингибирования клеточной пролиферации и служит критерием первичной интегральной оценки биологической активности веществ. Преимущество рассматриваемого метода состоит в том, что в эксплантатах сохраняется такая же иерархическая соподчиненность клеточного состава ткани, как и в целостном организме. В органотипической культуре возможно строго дозированное воздействие непосредственно на клетки исследуемыми препаратами. При этом исключаются действующие в целостном организме нервные, гормональные и другие влияния. Исходным материалом для культивирования служит ткань от различных животных. Изменение количества пролиферирующих клеток в зоне роста может служить

критерием первичной интегральной оценки биологической активности исследуемого вещества и быть основанием для поиска других его эффектов. Классической тест-системой является органотипическая культура различных тканей крыс.

В данной работе органотипическое культивирование тканей проводили, используя 1100 эксплантатов коры головного мозга и 950 эксплантатов кожи 3-месячных самцов крыс линии Вистар. Отпрепарированные в стерильных условиях фрагменты кожи разделяли на более мелкие части величиной около 1 мм<sup>3</sup>, которые помещали в чашки Петри с коллагеновым покрытием дна. Питательная среда состояла на 35% из среды Игла, 35% — раствора Хенкса, 25% — фетальной телячьей сыворотки. В среду добавляли глюкозу (0,6%), инсулин (0,5 ед./мл), гентамицин (100 ед./мл). Использованы L-аминокислоты (фирма «Sigma», США) — глицин (Gly), аланин (Ala), аспарагин (Asn), гистидин (His), лизин (Lys), серин (Ser), глютамин (Gln), аргинин (Arg), пролин (Pro), аспарагиновая (Asp) и глутаминовая (Glu) кислоты, тирозин (Tyr), цистеин (Cys), валин (Val), треонин (Thr), метионин (Met), лейцин (Leu), изолейцин (Ile), фенилаланин (Phe), триптофан (Trp). Для выявления эффективных концентраций исследуемые препараты вводились в культуральную среду экспериментальных чашек Петри в различных концентрациях — 0,01–0,05 нг/мл.

При разлитии аминокислот от 0,01 до 100 нг/мл было обнаружено, что аминокислоты обладают максимальной стимулирующей пролиферацию активностью при концентрации 0,05 нг/мл, т. е. эта концентрация является эффективной. В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды с исследуемой концентрацией препаратов, в чашки Петри с контрольными эксплантатами — 3 мл питательной среды без добавления препаратов. Таким образом, эксплантаты экспериментальной и контрольной групп развивались в одинаковых объемах питательной среды.

Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С в условиях постоянного поступления 5% CO<sub>2</sub> и через 3 сут просматривали под фазово-контрастным микроскопом. Определяли индекс площади (ИП), который рассчитывали в условных единицах как соотношение площади всего эксплантата (вместе с зоной выселяющихся клеток) и площади центральной зоны эксплантата. С целью визуализации эксплантатов применяли микротеленасадку для микроскопа (серия 10, «МТН-13» фирмы «Альфа-Телеком», Россия). Для расчета ИП эксплантатов использовали программу PhotoM 1.2.

В 1-е сут культивирования происходило расплавление эксплантатов на коллагеновой подложке, выселение пролиферирующих и мигрирующих специализированных клеток (глиоцитов, эпителиоцитов), фибробластов, составляющих зону роста от

края эксплантата. Через 3 сут, если в эксперименте наблюдалась стимуляция развития зоны роста в результате клеточной пролиферации, ИП экспериментальных эксплантатов увеличивался по сравнению с ИП контрольных эксплантатов. В случаях угнетения зоны роста ИП эксплантатов понижался по сравнению с контрольными значениями.

При исследовании эксплантатов коры головного мозга было выявлено, что стимулирующим статистически достоверным влиянием на ИП обладали гистидин — ИП выше на  $42 \pm 5\%$  ( $n = 20$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 21$ ), а также все гидрофобные аминокислоты: валин — ИП выше на  $55 \pm 9\%$  ( $n = 23$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 20$ ), аспарагиновая кислота — ИП выше на  $56 \pm 13\%$  ( $n = 24$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 23$ ), треонин — ИП выше на  $41 \pm 7\%$  ( $n = 25$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 24$ ), метионин — ИП выше на  $57 \pm 11\%$  ( $n = 20$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 22$ ), лейцин — ИП выше на  $24 \pm 3\%$  ( $n = 20$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 21$ ), изолейцин — ИП выше на  $41 \pm 5\%$  ( $n = 20$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 21$ ). Ингибирующее статистически достоверное действие на ИП эксплантатов выявилось у тирозина — ИП ниже на  $20 \pm 4\%$  ( $n = 19$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 21$ ), глицина — ИП ниже на  $31 \pm 13\%$  ( $n = 25$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 24$ ), пролина — ниже на  $22 \pm 4\%$  ( $n = 20$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 20$ ), триптофана — ИП ниже на  $22 \pm 4\%$  ( $n = 23$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 21$ ). При действии остальных исследованных аминокислот ИП оставался на уровне контрольных значений (табл. 1).

В культуре ткани кожи крыс при действии аминокислот стимулирующее клеточную пролиферацию влияние выявлено у 5 аминокислот. При введении в культуральную среду глутаминовой кислоты ИП увеличивался на  $29 \pm 1\%$  ( $n = 24$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 22$ ), при действии лизина — на  $30 \pm 3\%$  ( $n = 22$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 21$ ), под влиянием аргинина — на  $30 \pm 3\%$  ( $n = 25$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 23$ ), при действии пролина — на  $21 \pm 1\%$  ( $n = 21$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 24$ ), при действии триптофана — на  $18 \pm 4\%$  ( $n = 20$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 23$ ), при действии тирозина отмечалось увеличение на  $19 \pm 3\%$  ( $n = 21$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 24$ ), а при действии лейцина наблюдалось уменьшение ИП на 15% ( $n = 21$ ) по сравнению с контролем ( $n = 22$ ). При действии остальных исследованных аминокислот ИП оставался на уровне контрольных значений (см. табл. 1).

Ранее нами было показано, что эффективными дипептидами являются те соединения, в которых одна аминокислота стимулирует клеточную пролиферацию в данной ткани, а другая угнетает ее [1, 4].

Таблица 1

Изменение ИП (%) по отношению к контролю при введении в культуру ткани кожи, коры головного мозга аминокислот в эффективных концентрациях

Аминокислота	Кора головного мозга	Кожа
Gly	-31 ± 7*	+2 ± 1
Ala	-3 ± 1	-3 ± 2
Asn	+7 ± 3	-13 ± 3
His	+42 ± 7*	+12 ± 5
Lys	-7 ± 2	+30 ± 3*
Ser	+2 ± 1	+4 ± 3
Gln	-5 ± 2	-7 ± 5
Arg	+1 ± 1	+30 ± 3*
Pro	-22 ± 3*	+21 ± 1*
Glu	-5 ± 1	+29 ± 1*
Asp	+56 ± 11*	-15 ± 5
Cys	+4 ± 3	-3 ± 1
Tyr	-20 ± 3*	+19 ± 1*
Val	+55 ± 9*	-4 ± 2
Thr	+40 ± 5*	-2 ± 1
Met	+57 ± 7*	+6 ± 2
Leu	+24 ± 3*	-15 ± 3
Ile	+41 ± 7*	-8 ± 2
Phe	-3 ± 1	+5 ± 1
Trp	-22 ± 5*	+18 ± 4*

Примечание. \* — различия по сравнению с показателем в контроле,  $p < 0,05$ . Полужирным шрифтом выделены статистически достоверные изменения ИП.

Поэтому при исследовании действия сочетаний аминокислот на ИП эксплантатов ткани коры головного мозга и кожи особое внимание уделялось сочетаниям лейцина с пролином и лейцина с тирозином, так как в нервной ткани лейцин был стимулирующей, а пролин и тирозин — угнетающими

аминокислотами. Для эксплантатов кожи стимулирующими аминокислотами были пролин и тирозин, а угнетал пролиферацию лейцин.

В экспериментах на коре головного мозга были получены данные о том, что стимулирующее влияние на ИП оказали лейцин совместно с тирозином — ИП выше на  $29 \pm 2\%$  ( $n = 21, p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 20$ ), лейцин совместно с пролином — ИП выше на  $32 \pm 3\%$  ( $n = 20, p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 22$ ) (рис. 1). Таким образом, при сочетаниях лейцина с аминокислотами отмечалось даже превышение на 5–8% того стимулирующего эффекта, который наблюдался при изолированном действии лейцина (см. рис. 1).

Контроль — нулевая линия, по вертикали — изменение ИП и площади экспрессии, %; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с ИП в контроле

При действии сочетаний аминокислот на ИП эксплантатов ткани кожи лейцин совместно с пролином способствовал увеличению ИП на  $25 \pm 3\%$  ( $n = 22, p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 21$ ), лейцин совместно с тирозином увеличивал ИП на  $24 \pm 3\%$  ( $n = 22, p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n = 20$ ). Это также превышало на 4–5% стимулирующий эффект, который наблюдался при изолированном действии как тирозина, так и пролина.

Для изучения действия ЦФ на эксплантаты как коры головного мозга, так и кожи в органотипической культуре в питательную среду вводили ЦФ в концентрациях 0,01–10 мг/мл. Начиная с концентрации 0,01 мг/мл, происходило угнетение зоны роста, приводящее к статистически достоверному уменьшению ИП на  $16 \pm 1$  и  $18 \pm 2\%$  по сравнению с контрольными значениями соответственно. По мере увеличения концентраций рост эксплантатов затормаживался еще больше. При концентрации ЦФ 0,5 мг/мл ИП эксплантатов уменьшался уже на  $18 \pm 1$  и  $20 \pm 3\%$  по сравнению с ИП в контроле соответственно. При введении ЦФ в культуральную среду

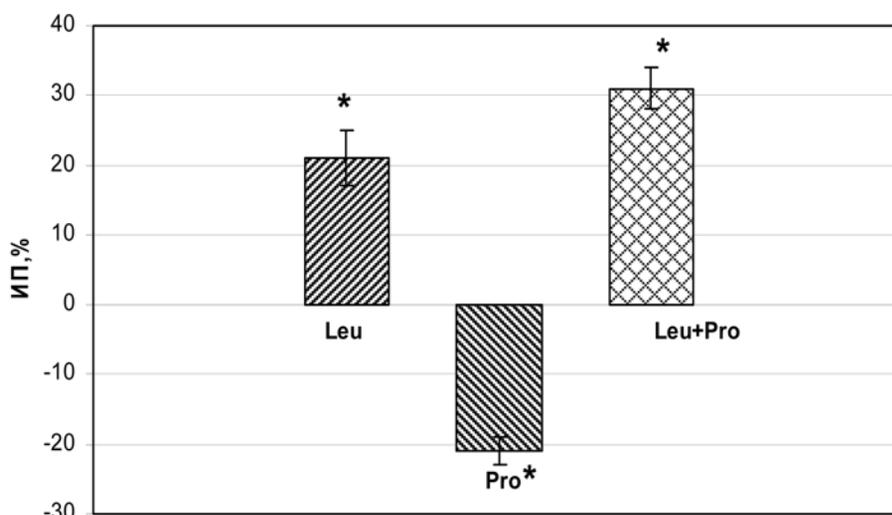


Рис. 1. Влияние аминокислот на ИП эксплантатов коры головного мозга

ИП (%) эксплантатов коры головного мозга и кожи при действии сочетаний аминокислот (Leu + Tyr, Leu + Pro) и ЦФ

Сочетания аминокислот и ЦФ	ЦФ	Leu + Tyr	Leu + Tyr и ЦФ	Leu + Pro	Leu + Pro и ЦФ
Кора головного мозга	-23 ± 1*	+29 ± 3*	+8 ± 2	+32 ± 5*	+12 ± 1
Кожа	-21 ± 1*	+24 ± 1*	-7 ± 1	+25 ± 3*	-5 ± 2

Примечание. \* — различия по сравнению с показателем в контроле,  $p < 0,05$ .

в концентрации 1 мг/мл наблюдалось выраженное угнетение развития эксплантатов кожи и коры головного мозга крыс, ИП снижался на 21 и 23% соответственно по сравнению с ИП контрольных эксплантатов (табл. 2).

При одновременном введении в культуральную среду сочетаний аминокислот — лейцин + тирозин и лейцин + пролин и ЦФ в концентрации 1 мг/мл происходило устранение ингибирующего действия ЦФ и величина ИП была на уровне контроля или имела тенденция к увеличению в эксплантатах коры головного мозга. Так, при введении ЦФ в культуральную среду в концентрации 1 мг/мл с сочетанием лейцин + тирозин в эффективных концентрациях угнетающий эффект в эксплантатах не наблюдался. Отсутствие ингибирующего влияния ЦФ выражалось в статистически не достоверном уменьшении зоны роста эксплантатов коры головного мозга и кожи на  $8 \pm 5\%$  ( $n = 24$ ,  $p > 0,05$ ) и  $7 \pm 3\%$  ( $n = 24$ ,  $p > 0,05$ ), что сравнимо с контрольными значениями ИП ( $n = 22$  и  $20$  соответственно). При действии ЦФ в концентрации 1 мг/мл с сочетанием лейцин + пролин в эффективных концентрациях в культуре ткани кожи ингибирующее влияние ЦФ на эксплантаты также устранялось. Наблюдалось лишь статистически не достоверное уменьшение зоны роста эксплантатов на  $-5 \pm 2\%$  ( $n = 25$ ,  $p > 0,05$ ), что сопоставимо с контрольными значениями ИП ( $n = 20$ ). Введение в культуральную среду с эксплантатами коры головного мозга эффективной концентрации ЦФ с сочетанием лейцин + пролин приводило к устранению ингибирующего влияния ЦФ и статистически не достоверному увеличению зоны

роста эксплантатов на  $12 \pm 1\%$  ( $n = 24$ ;  $p > 0,05$ ) по сравнению с контрольными значениями ( $n = 20$ ).

Таким образом, выявлено, что цитостатическое действие ЦФ при одновременном введении с сочетаниями аминокислот — лейцин + тирозин и лейцин + пролин устранялось, уменьшаясь в целом на 36–31% в эксплантатах коры головного мозга и на 14–15% в эксплантатах кожи. Эти сочетания аминокислот способны устранять ингибирующий эффект ЦФ в органотипической культуре тканей коры головного мозга и кожи, которые происходят из эктодермального зародышевого листка.

На основании полученных экспериментальных данных можно полагать, что при действии ЦФ, моделирующего резорбтивное действие иприта, в тканях коры головного мозга и кожи происходит угнетение клеточной пролиферации. Этот эффект ЦФ необходимо учитывать при лечении отдаленных последствий отравлений ипритом и ипритоподобными соединениями, так как даже в случаях легкого поражения могут развиваться патологические изменения нервной ткани и кожи, с чем могут быть связаны и онко- и мутагенные эффекты иприта. Полученные результаты позволяют обосновать использование сочетаний аминокислот для снятия токсического влияния иприта и ипритоподобных веществ, а также для ослабления побочных явлений при лечении цитостатиками онкологических заболеваний. Исследование эффективных сочетаний аминокислот — лейцин + тирозин и лейцин + пролин создает базу для синтеза дипептидов, обладающих протекторными свойствами при действии цитостатических соединений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Khavinson V. Kh., Chalisova N. I., Lin'kova N. S., Khalimov R. I., Nichik T. E.* The dependence of the tissue specific peptide from the number of amino acids in their composition. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2015; 2 (3): 497–503. Russian (*Хавинсон В. Х., Чалисова Н. И., Линькова Н. С., Халимов Р. И., Ничик Т. Е.* Зависимость тканеспецифического действия пептидов от количества аминокислот, входящих в их состав. *Фундаментальные исследования*. 2015; 2 (3): 497–503).
2. *Chalisova N. I., Kontsevaya E. A., Woytsechowskaya M. A.* Regulatory effect of encoded amino acids on the basic cellular processes in young and old animals. *Uspekhi gerontologii*. 2011; 24 (2): 189–97. Russian (*Чалисова Н. И.,*
3. *Chalisova N. I., Zakutskii A.* Effect of amino acids on cell proliferation and P53 expression in neonatal rats. *Cell Biol. Int.* 2008; 32 (2): 1574–7.
4. *Chalisova N. I., Moralev.* Statistical data analysis of the effect specificity of oligopeptides and amino acids on the tissues of the different genesis and function. *Journal of evolutionary biochemistry and physiology*. 2011; 47 (2): 519–21. Russian (*Чалисова Н. И., Моралев С. Н.* Статистический анализ данных о специфичности действия олигопептидов и

- аминокислот на ткани с различным генезом и функцией. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2011; 47 (2): 519–21.
5. Kimball S. R., Jefferson L. S. New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83 (2): 500–7.
  6. Neame K. D. Effect of neutral alpha- and omega-amino acids and basic alpha-amino acids on uptake of L-histidine by intestinal mucosa, testis, spleen and kidney in vitro: a comparison with effect in brain. *J. Physiol.* 1966; 185 (3): 627–45.
  7. Arai T., Hiromatsu K., Nishimura H., Kimura Y., Kobayashi N., Ishida H., Nimura Y., Yoshikai Y. Endogenous interleukin 10 prevents apoptosis in macrophages during Salmonella infection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 213 (2): 600–7.
  8. Booth P. J., Humpherson P. G., Watson T. J., Leese H. J. Amino acid depletion and appearance during porcine preimplantation embryo development in vitro. *Reproduction.* 2005; 130 (5): 655–68.
  9. Fratelli M., Gagliardini V., Galli G., Gnocchi P., Ghiara P., Ghezzi P. Autocrine interleukin-1 beta regulates both proliferation and apoptosis in EL4-6.1 thymoma cells. *Blood.* 1995; 85 (12): 3532–7.
  10. Oehler R., Roth E. Regulatory capacity of glutamine. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2003; 6 (3): 277–82.
  11. Cid C., Alvarez-Cermeno J. C., Regidor I., Plaza J., Salinas M., Alcázar A. Low concentrations of glutamate induce apoptosis in cultured neurons: implications for amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2003; 206 (1): 91–5.
  12. Chen R. W., Qin Z. H., Ren M., Li M. Regulation of c-Jun N-terminal kinase, p38 kinase and AP-1 DNA binding in cultured brain neurons: roles in glutamate excitotoxicity and lithium neuroprotection. *J. Neurochem.* 2003; 84 (3): 566–75.
  13. Trulsson L., Sandström P., Sundqvist T., Smeds S., Gasslander T., Svanvik J. The Influence of a load of L-arginine on serum amino acids and pancreatic apoptosis/proliferation and ATP levels in the rat. *Pancreas.* 2004; 29 (4): 113–20.
  14. Kimura M., Ogihara M. Effects of branched-chain amino acids on DNA synthesis and proliferation in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 510 (3): 167–180.
  15. Proud C. G. Amino acids and mTOR signalling in anabolic function. *Biochem. Soc. Trans.* 2005; 35 (5): 1187–90.
  16. Vakhitov T. Ya., Chalisova N. I., Sall T. S., Kontsevaya E. A., Kozina L. S., Polevaya E. A., Zalomayeva E. S. Influence of genetically encoded amino acids and their precursors of carboxylic acids on cell proliferation in organotypic culture of the spleen in young and old rats. *Uspekhi gerontologii.* 2017; 30 (1): 39–42. Russian (Вахитов Т. Я., Чалисова Н. И., Салль Т. С., Концевая Е. А., Козина Л. С., Полевая Е. А., Заломаяева Е. С. Влияние генетически кодируемых аминокислот и их предшественников карбоновых кислот на клеточную пролиферацию в органотипической культуре селезенки у молодых и старых крыс. *Успехи геронтологии.* 2017; 30 (1): 39–42).
  17. Chalisova N. I., Zakutskiy A. N., Aniskina A. V., Nozdrachev A. D. Effect of arginine and its metabolites in the myocardium of rats on an organotypic tissue culture. *Doklady RAN.* 2007; 415 (2): 273–6. Russian (Чалисова Н. И., Закуцкий А. Н., Анискина А. В., Ноздрачев А. Д. Влияние аргинина и его метаболитов на миокард крыс в органотипической культуре ткани. *Доклады РАН.* 2007; 415 (2): 273–6).
  18. Chalisova N. I., Penniyaynen V. A., Nozdrachev A. D. Regulatory effect of amino acids in organotypic culture of lymphoid tissue with different degree of maturity. *Doklady RAN.* 2003; 389 (2): 117–9. Russian (Чалисова Н. И., Пенниайнен В. А., Ноздрачев А. Д. Регулирующее действие аминокислот в органотипической культуре лимфоидных тканей с различной степенью зрелости. *Доклады РАН.* 2003; 389 (2): 117–9).

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чалисова Наталья Иосифовна** — докт. биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник группы пептидной регуляции старения, ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» Российской академии наук, 194037, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной терапии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(921)7647350, e-mail: ni-chalisova@mail.ru

**Коровин Александр Евгеньевич** — докт. мед. наук, доцент, подполковник мед. службы, начальник научно-исследовательской лаборатории (военной терапии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(904)6035192, e-mail: korsyrik@mail.ru

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Chalisova Natal'ya I.** — D. Sc. (Biology), Prof., Leading researcher, peptide regulation of ageing group, I. P. Pavlov Institute of physiology, 6, Makarova quay, Saint Petersburg, Russia, 194037, Scientific researcher of the Research laboratory Military therapy of the Scientific research division of Experimental medicine, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(921)7647350, e-mail: ni-chalisova@mail.ru

**Korovin Aleksander E.** — D. Sc. (Medicine), Assoc. Prof., Lieutenant Colonel of the Medical Service, the Head of the Research laboratory Military therapy of the Scientific research division of Experimental medicine, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(904)6035192, e-mail: korsyrik@mail.ru