



## Изменение концентрации мелатонина и эндогенных белков, регулирующих метаболизм углеводов и липидов, у крыс в условиях светового десинхроноза при фармакологической коррекции экстрактами пептидной природы из эпифиза и гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*)

А. В. Шарабанов<sup>1✉</sup>, Е. Г. Батоцыренова<sup>2,3</sup>, Т. Ю. Крецер<sup>3</sup>, Е. Н. Красникова<sup>3</sup>,  
В. А. Кашуро<sup>3,4,5</sup>, И. А. Сраго<sup>3</sup>, Е. М. Голинец<sup>3</sup>, Д. В. Хвостов<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России, п. Светлые горы, Московская обл., Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С. Н. Голикова ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова РАН, г. Москва, Российская Федерация

✉ [avsharabanov@gmail.com](mailto:avsharabanov@gmail.com)

### Аннотация

**Цель исследования.** Изучение влияния последовательного высвобождения экстрактов пептидной природы (ЭПП) из эпифиза и гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*) на эндогенные регуляторные белки (гипоксией индуцируемый фактор 1 альфа (HIF1 $\alpha$ ), рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма (PPAR $\gamma$ ), растворимая фосфоенолпируват-карбоксикиназа 1 (ФЕППК)) и мелатонин в сыворотке крови самцов крыс в условиях экспериментального светового десинхроноза.

**Материалы и методы.** Моделирование светового десинхроноза выполнялось на белых беспородных крысах-самцах возрастом 2 мес. и массой 180  $\pm$  20 г в количестве 144 головы. Животные методом рандомизации были разделены на три основные группы: 1-я группа – контрольная, в которой моделировался режим обычного освещения (светодиодное освещение 500 лк день/ночь 12/12); 2-я группа содержалась в режиме постоянного освещения; 3-я группа содержалась в режиме постоянной темноты. Формирование светового десинхроноза осуществлялось в течение 30 дней. В течение первых 14 дней формирования светового десинхроноза крысам интраназально вводили исследуемые вещества. Через 30 дней после начала эксперимента крысы подвергались эвтаназии для забора биологического материала. Содержание HIF1 $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , ФЕППК и мелатонина в сыворотке крови лабораторных животных определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА).

**Результаты.** Применение ЭПП в двух дозах при нарушении светового режима снижало концентрацию HIF1 $\alpha$  в сыворотке крови, что свидетельствует об улучшении утилизации кислорода в тканях экспериментальных животных. Исследуемые экстракты также вызвали резкое повышение концентрации в сыворотке крови транскрипционного фактора PPAR $\gamma$ , что способствует запуску процессов регуляции обмена липидов и углеводов в жировой ткани. Применение пептидных экстрактов в двух дозах выявило снижение активности ФЕППК при постоянном освещении. При постоянном освещении ЭПП в дозе 100 мкг/кг также способствует повышению концентрации мелатонина в сыворотке крови до уровня контрольной группы.

**Заключение.** Исследование выявило хронобиотические эффекты ЭПП на концентрацию регуляторных белков и мелатонина в сыворотке крови самцов крыс в условиях светового десинхроноза. Также следует отметить, что данные эффекты отличаются от известных эффектов дельта-сон индуцирующего пептида, что может быть связано с разным механизмом молекулярного воздействия.

#### Ключевые слова:

экстракты пептидной природы, мелатонин, модифицированное действие, световой десинхроноз, биоактивные пептиды эпифиза и гипофиза, фармакологическая коррекция

**Для цитирования:** Шарабанов А. В., Батоцыренова Е. Г., Крецер Т. Ю., Красникова Е. Н., Кашуро В. А., Сраго И. А., Голинец Е. М., Хвостов Д. В. Изменение концентрации мелатонина и эндогенных белков, регулирующих метаболизм углеводов и липидов, у крыс в условиях светового десинхроноза при фармакологической коррекции экстрактами пептидной природы из эпифиза и гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*). *Research and Practical Medicine Journal* (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 70-80. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-6> EDN: AIUZFX

**Для корреспонденции:** Шарабанов Андрей Вячеславович – главный технолог ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, п. Светлые горы, Московская обл., Российская Федерация

Адрес: 143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

E-mail: [avsharabanov@gmail.com](mailto:avsharabanov@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0235-4142>, eLibrary SPIN: 5446-2375, Author ID: 1021946

**Соблюдение этических стандартов:** содержание и обращение с животными соответствовало требованиям ГОСТ 33216–2014 от 01.07.2016. Протокол эксперимента был одобрен биоэтической комиссией ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С. Н. Голикова» ФМБА России. В помещении вивария поддерживалась температура воздуха 21–25 °С и относительная влажность 50–65 %.

**Финансирование:** работа выполнена при финансовой поддержке ЗАО «ФЕРМЕНТ», ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С. Н. Голикова» ФМБА России, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 17.03.2025; одобрена после рецензирования 13.05.2025; принята к публикации 06.06.2025.

## Changes in the concentration of melatonin and endogenous proteins regulating carbohydrate and lipid metabolism in rats under conditions of light desynchronization with pharmacological correction by peptide extracts from the pineal gland and pituitary gland of the reindeer (*Rangifer tarandus*)

A. V. Sharabanov<sup>1</sup>✉, E. G. Batotsyrenova<sup>2,3</sup>, T. Yu. Kretser<sup>3</sup>, E. N. Krasnikova<sup>3</sup>, V. A. Kashuro<sup>3,4,5</sup>, I. A. Srago<sup>3</sup>, E. M. Golinets<sup>3</sup>, D. V. Khvostov<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Biomedical Technologies, Svetlye Gory Village, Moscow Region, Russian Federation

<sup>2</sup> Golikov Research Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup> V.M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems, Moscow, Russian Federation

✉ [avsharabanov@gmail.com](mailto:avsharabanov@gmail.com)

### Abstract

**Purpose of the study.** To study the effect of sequential release of peptide extracts (PEE) from the pineal gland and pituitary gland of reindeer (*Rangifer tarandus*) on endogenous regulatory proteins (hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF1α), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ), soluble phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (PEPCK) and melatonin in the blood serum of male rats under conditions of experimental light desynchronization.

**Materials and methods.** Modeling of light desynchronization was carried out on two-month laboratory white outbred male rats weighing  $180 \pm 20$  g in the number of 144 individuals. The animals were divided by the method of randomization into three main groups: 1st group represented the control, in which the normal lighting regimen was modeled (LED lighting 500 lux day/night 12/12); the 2nd group was kept in the regimen of constant illumination; the third group was kept in a regimen of constant darkness. The formation of light desynchronization was carried out for 30 days. During the first 14 days of the formation of light desynchronization, the rats were intranasally being administered with the test substances. After 30 days from the beginning of the experiment, the rats were euthanized for the collection of biological material. The blood serum HIF1α, PPARγ, PCK1 and melatonin levels of laboratory animals were analyzed by the enzyme immunoassay method (EIA).

**Results.** The use of PEE in two doses during light deprivation has reduced the concentration of HIF1α in the blood serum, indicating improved oxygen utilization in the tissues of experimental animals. PEE in two doses has caused a sharp increase in the concentration of the transcription factor in blood serum PPARγ, which promotes the initiation of processes regulating the exchange of lipids and carbohydrates in adipose tissue. The application of peptide extracts in two doses has revealed a decrease in the activity of PCK1 under constant illumination. With constant exposure to PEE in doses 100 mg/kg, it promotes an increase in the concentration of melatonin in the blood serum, approximately equal to the level of the control group.

**Conclusion.** The study revealed the chronobiotic effects of PEE on the concentration of regulatory proteins and melatonin in the blood serum of male rats in the conditions of light desynchronization. It should also be noted that these effects differ from the known effects of the delta-sleep inducing peptide, which may be due to a different mechanism of molecular action.

### Keywords:

peptide extracts, melatonin, modified action, light desynchronization, bioactive peptides of the pineal gland and pituitary gland, pharmacological correction

**For citation:** Sharabanov A. V., Batotsyrenova E. G., Kretser T. Yu., Krasnikova E. N., Kashuro V. A., Srago I. A., Golinets E. M., Khvostov D. V. Changes in the concentration of melatonin and endogenous proteins regulating carbohydrate and lipid metabolism in rats under conditions of light desynchronization with pharmacological correction by peptide extracts from the pineal gland and pituitary gland of the reindeer (*Rangifer tarandus*). Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(2): 70-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-6> EDN: AIUZFX

**For correspondence:** Andrey V. Sharabanov – Chief Technologist, Scientific Center of Biomedical Technologies, Svetlye Gory Village, Moscow Region, Russian Federation Address: 143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk district, Svetlye Gory Village, 1

E-mail: [avsharabanov@gmail.com](mailto:avsharabanov@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0235-4142>, eLibrary SPIN: 5446-2375, Author ID: 1021946

**Compliance with ethical standards:** animal care and experimental procedures were conducted in accordance with GOST 33216-2014 (the Russian national standard for the ethical treatment of laboratory animals), effective from July 1, 2016. The protocol of the experiment was approved by the Bioethical Commission of the Golikov Research Center of Toxicology. The vivarium was maintained at an ambient temperature of 21–25°C and relative humidity of 50–65%.

**Funding:** the work was carried out with the financial support of CJSC "FERMENT" (Russia), Golikov Research Center of Toxicology, Scientific Center of Biomedical Technologies.

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 17.03.2025; approved after reviewing 13.05.2025; accepted for publication 06.06.2025.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Мелатонин, в основном, синтезируется из триптофана в шишковидной железе, секретируется в общий кровоток и в спинномозговую жидкость и, таким образом, циркулирует по всему телу и мозгу. Шишковидная железа вырабатывает мелатонин в темную фазу фотопериода. Также источниками мелатонина в крови могут быть разные ткани. В настоящее время считается, что мелатонин синтезируется в митохондри любой клетки живого организма [1]. Большое количество мелатонина синтезируется энтерохромафинными клетками желудочно-кишечного тракта, попадает в портальный кровоток, откуда поглощается печенью. Плейотропное действие мелатонина включает в себя нейромодуляцию, гормональное и цитокиновое действие, индукцию сна, циркадианную регуляцию [2].

Одним из самых ярких проявлений действия мелатонина является регуляция цикла сон-бодрствование. Сон необходим для улучшения синаптической пластичности, что улучшает когнитивные функции, играет критическую роль в метаболическом гомеостазе. Так, известно, что мелатонин является мощным акцептором радикалов, регулятором активности антиоксидантных ферментов за счет того, что он синтезируется в митохондриях, поглощая активные формы кислорода (АФК), тем самым влияет на экспрессию индуцируемого гипоксией фактора 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) [3]. В настоящее время признано, что как накопление HIF1 $\alpha$ , так и транскрипционная активация HIF1 $\alpha$  стимулирует экспрессию целого ряда кислород-чувствительных генов, таких как фосфофруктокиназа, пируваткиназа, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, фосфоглицераткиназа и др., усиливает экспрессию мембранных транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-3), генов, регулирующих антиоксидантный баланс, в частности, NO-синтазы генов факторов роста, в частности, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и многих других [4]. Также в экспериментальных данных показано, что лечение экзогенным мелатонином снижало или стабилизировало уровни HIF1 $\alpha$  [5].

Рецептор, активируемый пролифератором пероксисом  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), – ядерный рецепторный белок, который функционирует как фактор транскрипции, активируемый жирными кислотами. Было показано, что PPAR $\gamma$  демонстрирует паттерн циркадианной экспрессии в печени, жирах, в кровеносных сосудах [6]. Кроме того, PPAR $\gamma$  имеет прямое взаимодействие с часовыми генами [7].

Фосфоенолпируваткарбоксикиназа (ФЕПКК) является ключевым ферментом глюконеогенеза. Известно также, что дефицит мелатонина вызывает ночную

резистентность печени к инсулину и повышенный глюконеогенез. Стимуляция мелатонина в гипоталамусе крыс подавляет экспрессию гена ФЕПКК и глюкозо-6-фосфатазы в печени, снижает печеночный глюконеогенез и снижает уровень глюкозы в крови [8].

Нарушение режима сна и бодрствования (сменный график работы, смена часовых поясов) вызывает бессонницу, переутомление, дневную усталость, снижение работоспособности, повышенную вероятность несчастных случаев, общее недомогание и низкое качество жизни. Хроническое нарушение циркадного ритма связано с различными патологиями, от метаболических нарушений до ожирения, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и рака [9]. Данные патологические проявления светового десинхроноза связаны с нарушением энергетического обмена [10]. Имеющиеся препараты выбора имеют свои недостатки: мелатонин снижает субъективные оценки смены часовых поясов, но эффективность его до конца не изучена и не ясна; снотворные средства могут уменьшить последствия смены часовых поясов, но связаны с различными побочными эффектами, включая головную боль, головокружение, тошноту, спутанность сознания и амнезию, которые могут перевесить любые краткосрочные преимущества [11, 12].

Одним из направлений фармакологической коррекции, нацеленной на повышение общей устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов, является использование низкомолекулярных пептидных биорегуляторов, например дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) [13, 14].

Кроме того, применение препаратов для коррекции светового десинхроноза зависит от многих факторов, в т.ч. от времени введения. Нами была разработана технология, которая позволяет последовательно высвобождать пептидные биорегуляторы в различные временные промежутки для синхронизации внутренних и внешних суточных ритмов [15]. Экстракты пептидной природы (ЭПП) были изготовлены из эпифиза и гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*) методом щадящего лизиса с последовательным их разведением и введением, с применением технологии получения лекарственного препарата пептидной природы с контролируемым и последовательным высвобождением, на который был получен патент на изобретение [16]. ЭПП содержат набор короткоцепочечных пептидов и олигопептидов с молекулярной массой от 100 до 2000 Да, с незначительным включением минорных компонентов с массой от 3000 до 5000 Да. В составе идентифицируются пептиды и фрагменты: специфические гипофизарные и эпифизарные (индольные метаболиты), специфические нейрональные, транскрипционные факторы, другие пептиды (переносчики и их фрагменты, ферменты

и их фрагменты, белки теплового шока, иммуноглобулины). Метод хронотерапии, предложенный в данной работе, предполагает возможность пролонгирования действия ЭПП и последовательного их действия на различные биологические мишени [17].

**Цель исследования** – изучение влияния последовательного высвобождения ЭПП из эпифиза и гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*) на эндогенные регуляторные белки (HIF1 $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , ФЕППК) и мелатонин в сыворотке крови самцов крыс в условиях экспериментального светового десинхроноза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Моделирование светового десинхроноза выполнялось на двухмесячных лабораторных белых беспородных крысах-самцах массой  $180 \pm 20$  г в количестве 144 особи. Животные методом рандомизации были разделены на три основные группы: 1-я группа – контрольная, в которой моделировался режим обычного освещения (светодиодное освещение 500 лк день/ночь 12/12); 2-я группа содержалась в режиме постоянного освещения; 3-я группа содержалась в режиме постоянной темноты. Формирование светового десинхроноза осуществлялось в течение 30 дней. В течение первых 14 дней формирования светового десинхроноза крысам вводили исследуемые вещества – интраназально. Каждая группа делилась на четыре подгруппы, в каждой подгруппе по 12 крыс самцов: контроль (интактные); 1-я доза – терапевтическая; 2-я доза – десятикратная и препарат сравнения – ДСИП в дозе 100 мкг/кг. Экспериментальные животные получали ЭПП в дозе 10 мкг/кг (1-я доза – терапевтическая), ЭПП в дозе 100 мкг/кг (2-я доза – десятикратная) или ДСИП в дозе 100 мкг/кг в качестве препарата сравнения. Контрольные (интактные) животные получали физ. р-р в том же объеме. Изучаемые субстанции и плацебо вводили последовательно в 11.00 и 12.00, имитируя пролонгированность модифицированного высвобождения действующих веществ. Через 30 дней после начала эксперимента крысы подвергались эвтаназии для забора биологического материала. В сыворотке крови лабораторных животных определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов ELISA Kit фирмы Cloud-Clone Corp. (США) следующие белки: HIF1 $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , ФЕППК. Определение концентрации мелатонина в сыворотке крови крыс также определяли методом ИФА.

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения AtteStat, версия 13. В качестве непараметрического критерия

выявления различий между малыми выборками использовали критерий Манна – Уитни. Вывод о статистической достоверности различий между группами делали для  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние интраназального введения ЭПП и ДСИП на концентрацию мелатонина и эндогенных белков, регулирующих метаболизм углеводов и липидов, оценивали по изменению концентраций HIF1 $\alpha$  – белка, необходимого для регуляции потребления кислорода клетками.

Динамика концентрации HIF1 $\alpha$  после 14-дневного введения ЭПП в двух дозах и ДСИП в условиях измененного светового режима отражена на рис. 1.

Результаты проведенного исследования показали, что при обычном освещении ЭПП во 2-й дозе снижают концентрацию HIF1 $\alpha$  на 24 %, а ДСИП на 30 % по сравнению с контролем. В случае изменения светового режима ЭПП повлияли на концентрацию HIF1 $\alpha$  в сыворотке крови в обеих дозах. Так, ЭПП в 1-й дозе снизили концентрацию HIF1 $\alpha$  на 39 % как при постоянном освещении, так и при постоянной темноте, а ЭПП в 2-й дозе снизили концентрацию HIF1 $\alpha$  при постоянном освещении на 43 % и при постоянной темноте – на 42 % по сравнению с контролем группы обычного освещения. В случае сравнения с контролем из той же группы светового режима было выявлено, что концентрация HIF1 $\alpha$  достоверно снижалась при введении ЭПП в 1-й дозе на 51 %, во 2-й дозе на 53 % при постоянном освещении. При постоянной темноте содержание HIF1 $\alpha$  статистически значимо снижалось при введении ЭПП в 1-й дозе на 46 %, во 2-й дозе – на 48 %. Препарат сравнения ДСИП проявил эффект только при постоянном освещении, концентрация HIF1 $\alpha$  снизилась на 36,4 % по сравнению с обычным освещением.

Таким образом, ЭПП в двух дозах вне зависимости от вида светового десинхроноза снижают концентрацию HIF1 $\alpha$  в сыворотке крови, что свидетельствует об изменении внутриклеточных кислород-зависимых процессов, к которым относятся реакции энергообмена, поддержания антиоксидантного баланса и регуляторные процессы.

Циркадианные ритмы и клеточный метаболизм тесно связаны не только через транскрипционный фактор HIF1 $\alpha$ , но и за счет других факторов, регулирующих потребление питательных веществ. В частности, PPAR $\gamma$  – ядерный рецептор, сенсор метаболизма глюкозы и липидов в тканях.

Динамика концентрации PPAR $\gamma$  в сыворотке крови после 14-дневного введения ЭПП в двух дозах и ДСИП в условиях измененного светового режима отражена на рис. 2.

При изменении светового режима концентрация PPAR $\gamma$  в сыворотке крови контрольных животных изменялась разнонаправлено. Так, во 2-й группе с постоянным освещением концентрация PPAR $\gamma$  в сыворотке крови контрольных животных достоверно повышалась на 224 % по сравнению с группой обычного освещения.

При изменении светового режима на постоянную темноту концентрация PPAR $\gamma$  в сыворотке крови контрольных животных достоверно снизилась на 31,6 %

по сравнению с контрольной группой с обычным освещением. Это свидетельствует о мощном воздействии светового сигнала на данный ядерный фактор и его экспрессию. Использование пептидных экстрактов значительно изменило ситуацию, но только при постоянной темноте, содержание PPAR $\gamma$  достоверно увеличивалось при введении ЭПП в 1-й дозе 3,2 раза, во 2-й дозе – в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой из обычного режима. ДСИП тоже достоверно увеличил концентрацию PPAR $\gamma$  в сыворотке

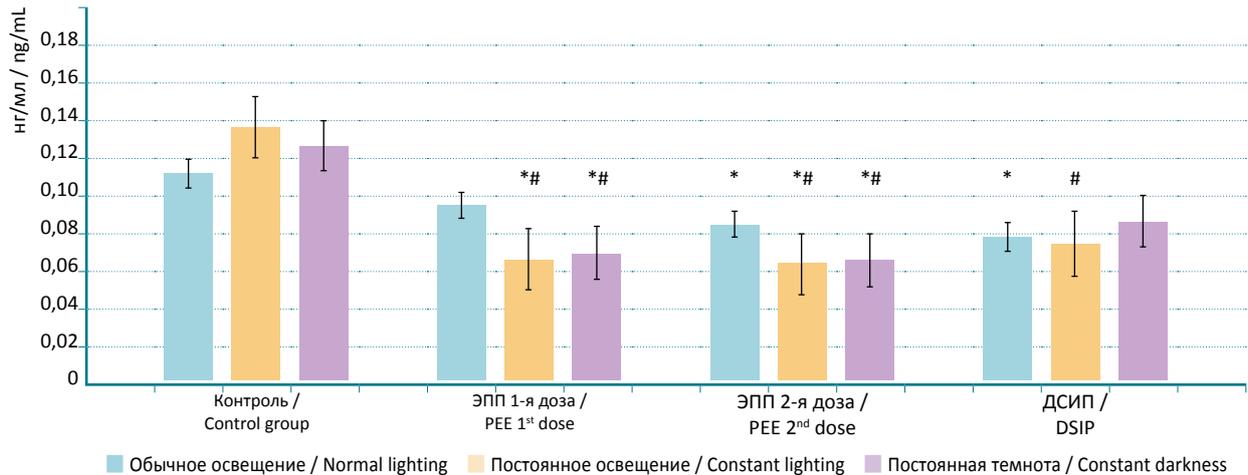


Рис. 1. Влияние введения ЭПП и ДСИП на концентрации HIF1 $\alpha$  у самцов крыс при разных световых режимах.  
\*  $p < 0,05$  – достоверность различий между контролем и опытными группами внутри каждой группы; #  $p < 0,05$  – достоверность различий между контролем группы с обычным освещением и опытными группами других режимов освещения.

Fig. 1. Effect of PEE and delta-sleep-inducing peptide (DSIP) administration on HIF1 $\alpha$  concentrations in male rats under different light conditions.

\*  $p < 0.05$  – reliability of differences between the control and experimental groups within each group; #  $p < 0.05$  – reliability of differences between the control group under normal lighting and experimental groups under other lighting conditions.

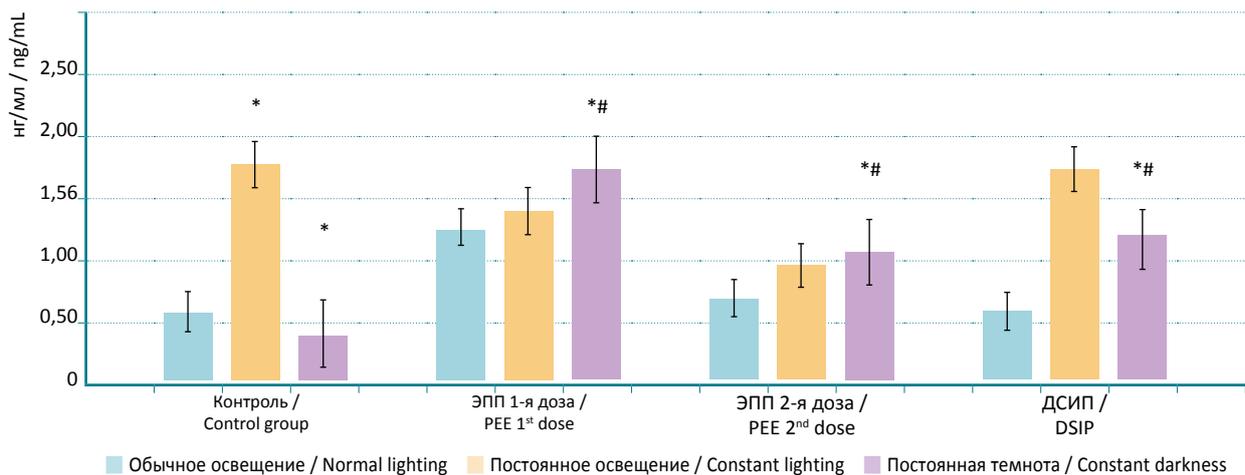


Рис. 2. Влияние введения ЭПП и ДСИП на концентрации PPAR $\gamma$  у самцов крыс при разных световых режимах.  
\*  $p < 0,05$  – достоверность различий между контролем и опытными группами внутри каждой группы; #  $p < 0,05$  – достоверность различий между контролем группы с обычным освещением и опытными группами других режимов освещения.

Fig. 2. The effect of the introduction of PEE and DSIP on the concentrations of PPAR $\gamma$  in male rats under different light conditions.  
\*  $p < 0.05$  – reliability of differences between the control and experimental groups within each group; #  $p < 0.05$  – reliability of differences between the control group under normal lighting and experimental groups under other lighting conditions.

крови животных при постоянной темноте: в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой из обычного освещения. В случае сравнения с контролем из той же группы светового режима было выявлено, что содержание PPAR $\gamma$  достоверно увеличивалось при введении ЭПП в 1-й и во 2-й дозе в 3 раза при постоянной темноте. ДСИП тоже достоверно увеличил концентрацию PPAR $\gamma$  в сыворотке крови животных при постоянной темноте в 1,8 раза по сравнению с контролем из той же группы.

Такое резкое повышение концентрации PPAR $\gamma$  в сыворотке крови под воздействием пептидных регуля-

торов при отсутствии света свидетельствует об изменении в регуляции процессов адипогенеза, обмена жирных кислот, что влияет на сердечно-сосудистую деятельность, чувствительность тканей к инсулину.

Одной из значимых мишеней PPAR $\gamma$  является процесс глюконеогенеза, в частности, его ключевые ферменты пируваткарбоксилаза и ФЕПКК. Изменение активности этих ферментов является важным регулятором концентрации глюкозы, липидов в сыворотке крови.

Динамика концентрации ФЕПКК в сыворотке крови после 14-дневного введения ЭПП в двух дозах

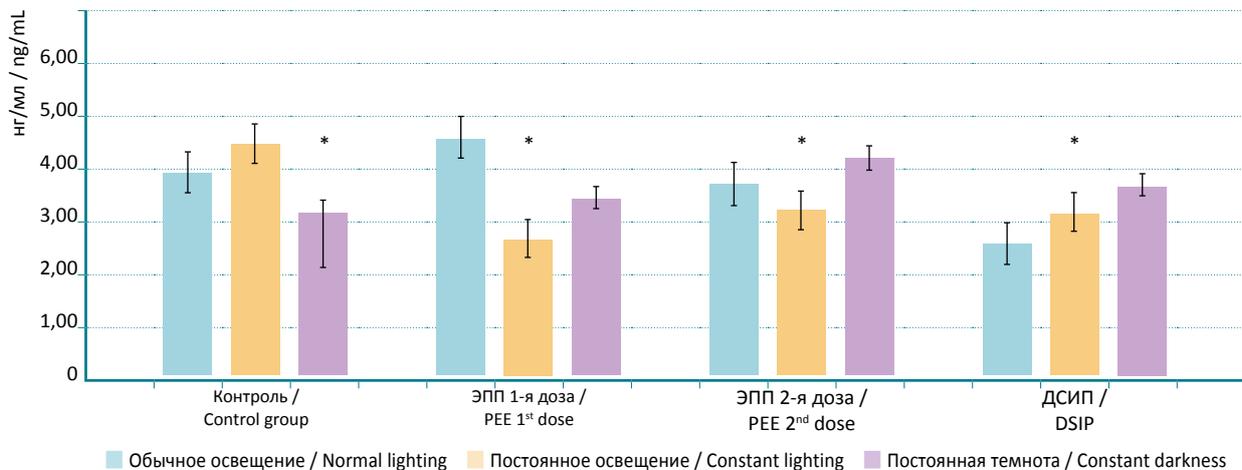


Рис. 3. Влияние введения ЭПП и ДСИП на концентрации ФЕПКК у самцов крыс при разных световых режимах.

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий между своим контролем и опытными группами внутри каждой группы.

Fig. 3. The effect of the introduction of PEE and DSIP on the concentrations of PCK in male rats under different light conditions.

\*  $p < 0,05$  – reliability of differences between the control and experimental groups within each group.

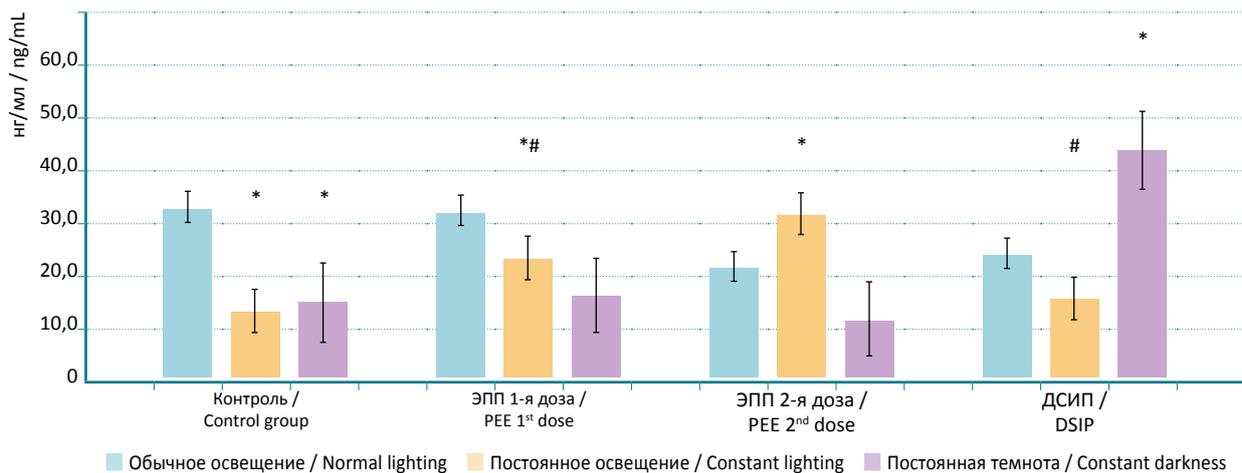


Рис. 4. Влияние введения ЭПП и ДСИП на концентрации мелатонина у самцов крыс при разных световых режимах.

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий между своим контролем и опытными группами внутри каждой группы; #  $p < 0,05$  – достоверность различий между контролем группы с обычным освещением и опытными группами других режимов освещения.

Fig. 4. The effect of the introduction of PEE and DSIP on the concentrations of melatonin in male rats under different light conditions.

\*  $p < 0,05$  – reliability of differences between the control and experimental groups within each group; #  $p < 0,05$  – reliability of differences between the control group under normal lighting and experimental groups under other lighting conditions.

и ДСИП в условиях измененного светового режима отражена на рис. 3.

В сыворотке крови контрольных животных в условиях постоянной темноты происходило снижение концентрации ФЕПКС на 19 % по сравнению с группой животных, находившихся при обычном световом режиме. Применение пептидных экстрактов в двух дозах снизили активность данного фермента, но только при постоянном освещении. Концентрация ФЕПКС в сыворотке крови при введении ЭПП в 1-й дозе снизилась на 40,1 %, и при введении 2-й дозы – на 28,8 %, введение ДСИП – на 28,9 % по сравнению с контролем внутри группы.

Таким образом, снижение концентрации ФЕПКС свидетельствует об уменьшении активности глюко-неогенеза в условиях постоянного освещения. Полученные данные демонстрируют сильную взаимосвязь между эффектами PPAR $\gamma$  и контролируемых им генов с циркадианной системой организма.

Динамика концентрации мелатонина в сыворотке крови после 14-дневного введения ЭПП в двух дозах и ДСИП в условиях измененного светового режима отражена на рис. 4.

При изменении режима освещения концентрация мелатонина в сыворотке крови животных контрольных групп достоверно снизилась, при постоянном освещении на 60,6 %, при постоянной темноте – на 55,7 % по сравнению с контролем из обычного освещения. При обычном освещении введение пептидных экстрактов и ДСИП достоверно не изменило концентрацию мелатонина в сыворотке крови экспериментальных животных.

При постоянном освещении применение ЭПП в 1-й дозе достоверно повысило концентрацию мелатонина на 80 %, а применение ЭПП во 2-й дозе – в 2,4 раза по сравнению с показателями контроля внутри группы. Достигнутый уровень концентрации мелатонина в сыворотке крови животных из постоянного освещения при применении ЭПП во 2-й дозе находится примерно на уровне контрольной группы при обычном освещении.

В отличие от пептидных экстрактов ДСИП при постоянном освещении гораздо существеннее снизил концентрацию мелатонина на 52,8 % по сравнению с контролем из обычного освещения. В условиях постоянной темноты ДСИП достоверно повысил концентрацию мелатонина в 3 раза по сравнению с контролем внутри группы. Таким образом, при нарушении поступления светового сигнала, применение пептидных экстрактов изменяло концентрацию мелатонина в сыворотке крови экспериментальных животных, что свидетельствует о хронотропных свойствах изучаемых субстанций.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Циркадианная система организма состоит из множества периферических осцилляторов, которые связаны между собой нервными и гормональными путями. Корректировка суточного (внутреннего) времени к временным изменениям в окружающей среде достигается с помощью гормона эпифиза мелатонина. Мелатонин выполняет множество функций, включая хронобиотическую, антиоксидантную и нейропротекторную, оказывает противовоспалительный эффект, уменьшает повреждения, вызванные оксидативным стрессом. Уменьшение концентрации мелатонина в сыворотке крови при изменении светового режима свидетельствует о снижении его выработки, прежде всего, в шишковидной железе и нарушении циркадиантных ритмов, а также выполняемых им функций. Полученные данные согласуются с результатами исследований об активации процессов свободно-радикального окисления и развитии оксидативного стресса при десинхронозе, в развитие которых существенный вклад вносит и снижение выработки мелатонина [18]. Применение ЭПП повышало концентрацию мелатонина в сыворотке крови экспериментальных животных, что свидетельствует о хронотропных свойствах изучаемых субстанций. Наиболее выраженное повышение содержания мелатонина происходило в условиях постоянного освещения до уровня контрольной группы обычного освещения, что вероятнее всего, связано с максимальной двигательной активностью экспериментальных животных в данных условиях светового режима, высокой потребностью в кислороде для ее обеспечения и снижением оксидативного стресса.

Нарушение работы часовых генов сопровождается изменением гомеостаза транскрипционных факторов, таких как HIF1 $\alpha$  и PPAR $\gamma$ . Повышение содержания HIF1 $\alpha$  при изменении светового режима связано, вероятнее всего, с инактивацией кислородзависимых пролилгидроксилаз, которые посттрансляционно модифицируют субъединицы HIF1 $\alpha$ , которые затем подвергаются протеасомной деградации. Повышение уровня HIF1 $\alpha$  свидетельствует об активации анаэробного гликолиза [19]. Снижение концентрации HIF1 $\alpha$  в сыворотке крови до уровня контрольной группы при введении ЭПП в обеих дозах при нарушении подачи светового сигнала свидетельствует об улучшении утилизации кислорода в тканях экспериментальных животных. В нормоксических условиях HIF1 $\alpha$  гидроксимируется, что приводит к быстрой деградации белка или потере его транскрипционной активности.

Семейство рецепторов PPAR являются факторами транскрипции, принадлежащими к суперсемейству

ядерных рецепторов и контролируемыми энергетический обмен и метаболический гомеостаз. Экспрессируются в печени, в жировой ткани и в кровеносных сосудах и является ключевым регулятором адипогенеза [20]. PPAR $\gamma$  напрямую взаимодействует с часовыми генами, что позволяет предположить, что они могут действовать как молекулярные связные между циркадианным ритмом и энергетическим обменом [21]. Разнонаправленное изменение концентрации PPAR $\gamma$  в сыворотке крови контрольных животных при изменении светового режима демонстрирует аберрацию PPAR-циркадианных процессов в клеточной часовой системе и может привести к изменению экспрессии метаболических генов, что приводит к нарушению энергетического статуса [6]. Применение пептидных экстрактов приводило к увеличению содержания данного транскрипционного фактора, что свидетельствует об активации процессов адипогенеза, обмена жирных кислот и увеличении чувствительности тканей к инсулину.

Один из ключевых ферментов глюконеогенеза ФЕПМК является мишенью транскрипционного фактора PPAR $\gamma$ . Полученные данные продемонстрировали сильную взаимосвязь между концентрацией PPAR $\gamma$  и его эффектами на содержание ФЕПМК. Снижение концентрации ФЕПМК при введении ЭПП свидетельствует об уменьшении активности глюконеогенеза в условиях постоянного освещения, что может свидетельствовать о нормализации углеводного и липидного обмена.

Результаты исследования согласуются с данными о регуляции часовыми генами энергетического обмена и его нарушении при развитии десинхроноза [22–24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что введение ЭПП в обеих дозах при нарушении подачи светового сигнала снижает концентрацию HIF1 $\alpha$  в сыворотке крови, что, вероятнее всего, свидетельствует об улучшении утилизации кислорода в тканях экспериментальных животных. Также исследуемые экстракты вызвали резкое повышение концентрации транскрипционного фактора в сыворотке крови PPAR $\gamma$ , что способствует изменению регуляции обмена липидов и углеводов в жировой ткани. Снижение активности ФЕПМК при введении пептидных экстрактов в двух дозах было выявлено только при постоянном освещении. При постоянном освещении также повышалась концентрация мелатонина в сыворотке крови до уровня контрольной группы, тем самым снижая оксидативный стресс при введении ЭПП во 2-й дозе.

Таким образом, исследование выявило хронобиотические эффекты ЭПП на концентрацию регуляторных белков, регулирующих метаболизм углеводов и липидов, и мелатонина в сыворотке крови самцов крыс в условиях светового десинхроноза. Также следует отметить, что данные эффекты отличаются от известных эффектов ДСИП, что может быть связано с разным механизмом молекулярного воздействия.

## Список источников

1. Reiter RJ, Sharma R, Rosales-Corral S. Anti-Warburg Effect of Melatonin: A Proposed Mechanism to Explain its Inhibition of Multiple Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 14;22(2):764. <https://doi.org/10.3390/ijms22020764>
2. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006 Mar;38(3):313–316. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.08.020>
3. Guo JY, Yang T, Sun XG, Zhou NY, Li FS, Long D, et al. Ischemic postconditioning attenuates liver warm ischemia-reperfusion injury through Akt-eNOS-NO-HIF pathway. *J Biomed Sci.* 2011 Oct 28;18(1):79. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-79>
4. Loor G, Schumacker PT. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion. *Cell Death Differ.* 2008 Apr;15(4):686–690. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.13>
5. Xu Z, Zhang F, Xu H, Yang F, Zhou G, Tong M, Li Y, Yang S. Melatonin affects hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  and ameliorates delayed brain injury following subarachnoid hemorrhage via H19/miR-675/HIF1A/TLR4. *Bioengineered.* 2022 Feb;13(2):4235–4247. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2027175>
6. Chen L, Yang G. PPARs Integrate the Mammalian Clock and Energy Metabolism. *PPAR Res.* 2014;2014:653017. <https://doi.org/10.1155/2014/653017>
7. Wang N, Yang G, Jia Z, Zhang H, Aoyagi T, Soodvilai S, et al. Vascular PPAR $\gamma$  controls circadian variation in blood pressure and heart rate through Bmal1. *Cell Metab.* 2008 Dec;8(6):482–491. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.10.009>
8. Asano K, Tsukada A, Yanagisawa Y, Higuchi M, Takagi K, Ono M, et al. Melatonin stimulates transcription of the rat phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in hepatic cells. *FEBS Open Bio.* 2020 Dec;10(12):2712–2721. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13007>
9. McKenna H, van der Horst GTJ, Reiss I, Martin D. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine. *Crit Care.* 2018 May 11;22(1):124. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2041-x>

10. Батоцыренова Е. Г., Кашуро В. А., Иванов М. Б., Степанов С. В., Скоморохова Е. Б. Изменение показателей энергетического обмена в условиях десинхроноза. *Acta Naturae*. 2016;S1:182.
11. Herxheimer A. Jet lag. *BMJ Clin Evid*. 2014 Apr 29;2014:2303
12. Jang TW. Work-Fitness Evaluation for Shift Work Disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 1;18(3):1294. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031294>
13. Giordano C, Marchiò M, Timofeeva E, Biagini G. Neuroactive peptides as putative mediators of antiepileptic ketogenic diets. *Front Neurol*. 2014 Apr 29;5:63. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00063>
14. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today*. 2015 Jan;20(1):122–128. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.003>
15. Батоцыренова Е. Г., Кашуро В. А., Шарабанов А. В., Козлов В. К., Коваленко А. Л. Эффективность пептидного продукта из гипофиза северного оленя в качестве антиоксидантного средства при сочетанном воздействии светового десинхроноза и депримирующего токсиканта. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(7-8):20–29. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-20-29>
16. Осинцев А. Н., Шарабанов А. В. Патент № 2696773 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/52, А61К 35/12. Способ получения лекарственного препарата пептидной природы с контролируемым и последовательным высвобождением: № 2018129484. Заявл. 13.08.2018. Оpubл. 06.08.2019.
17. Шарабанов А. В., Батоцыренова Е. Г., Кашуро В. А., Гасанов М. Т., Комов Ю. В. Антиоксидантный эффект экстрактов пептидной природы с модифицированным высвобождением при световом десинхронозе. *Биомедицина*. 2022;18(3):50–57. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-50-57>
18. Kruk J, Aboul-Enein BH, Duchnik E. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci*. 2021 Sep 1;71(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12576-021-00812-2>
19. Adamovich Y, Ladeux B, Golik M, Koeners MP, Asher G. Rhythmic Oxygen Levels Reset Circadian Clocks through HIF1 $\alpha$ . *Cell Metab*. 2017 Jan 10;25(1):93–101. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.014>
20. Inoue I, Shinoda Y, Ikeda M, Hayashi K, Kanazawa K, Nomura M, Matsunaga T, Xu H, Kawai S, Awata T, Komoda T, Katayama S. CLOCK/BMAL1 is involved in lipid metabolism via transactivation of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) response element. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(3):169–174. <https://doi.org/10.5551/jat.12.169>
21. Takano H, Komuro I. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009 Feb;73(2):214–220. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-1071>
22. Kim JE, Chen J. regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity by mammalian target of rapamycin and amino acids in adipogenesis. *Diabetes*. 2004 Nov;53(11):2748–2756. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.11.2748>
23. Rey G, Valekunja UK, Feeney KA, Wulund L, Milev NB, Stangherlin A, et al. The Pentose Phosphate Pathway Regulates the Circadian Clock. *Cell Metab*. 2016 Sep 13;24(3):462–473. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.024>
24. Russart KLG, Chbeir SA, Nelson RJ, Magalang UJ. Light at night exacerbates metabolic dysfunction in a polygenic mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Life Sci*. 2019 Aug 15;231:116574. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116574>

## References

1. Reiter RJ, Sharma R, Rosales-Corral S. Anti-Warburg Effect of Melatonin: A Proposed Mechanism to Explain its Inhibition of Multiple Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 14;22(2):764. <https://doi.org/10.3390/ijms22020764>
2. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006 Mar;38(3):313–316. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.08.020>
3. Guo JY, Yang T, Sun XG, Zhou NY, Li FS, Long D, et al. Ischemic postconditioning attenuates liver warm ischemia-reperfusion injury through Akt-eNOS-NO-HIF pathway. *J Biomed Sci*. 2011 Oct 28;18(1):79. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-79>
4. Loor G, Schumacker PT. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion. *Cell Death Differ*. 2008 Apr;15(4):686–690. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.13>
5. Xu Z, Zhang F, Xu H, Yang F, Zhou G, Tong M, Li Y, Yang S. Melatonin affects hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  and ameliorates delayed brain injury following subarachnoid hemorrhage via H19/miR-675/HIF1A/TLR4. *Bioengineered*. 2022 Feb;13(2):4235–4247. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2027175>
6. Chen L, Yang G. PPARs Integrate the Mammalian Clock and Energy Metabolism. *PPAR Res*. 2014;2014:653017. <https://doi.org/10.1155/2014/653017>
7. Wang N, Yang G, Jia Z, Zhang H, Aoyagi T, Soodvilai S, et al. Vascular PPARgamma controls circadian variation in blood pressure and heart rate through Bmal1. *Cell Metab*. 2008 Dec;8(6):482–491. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.10.009>
8. Asano K, Tsukada A, Yanagisawa Y, Higuchi M, Takagi K, Ono M, et al. Melatonin stimulates transcription of the rat phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in hepatic cells. *FEBS Open Bio*. 2020 Dec;10(12):2712–2721. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13007>

9. McKenna H, van der Horst GTJ, Reiss I, Martin D. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine. *Crit Care*. 2018 May 11;22(1):124. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2041-x>
10. Batotsyrenova EG, Kashuro VA, Ivanov MB, Stepanov SV, Skomorokhova EB. Changes in energy metabolism indicators under conditions of desynchronization. *Acta Naturae*. 2016;S1:182. (In Russ.).
11. Herxheimer A. Jet lag. *BMJ Clin Evid*. 2014 Apr 29;2014:2303
12. Jang TW. Work-Fitness Evaluation for Shift Work Disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 1;18(3):1294. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031294>
13. Giordano C, Marchiò M, Timofeeva E, Biagini G. Neuroactive peptides as putative mediators of antiepileptic ketogenic diets. *Front Neurol*. 2014 Apr 29;5:63. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00063>
14. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today*. 2015 Jan;20(1):122–128. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.003>
15. Batotsyrenova EG, Kashuro VA, Sharabanov AV, Kozlov VK, Kovalenko AL. The Efficacy of a Peptide Product from the Pituitary Gland of *Rangifer tarandus* as an Antioxidant Agent Under the Combined Effects of Light Desynchronization and Depriming Toxicant. Antibiotics and Chemotherapy. 2021;66(7-8):20–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-20-29>
16. Osintsev AN, Sharabanov AV. Patent No. 2696773 C1 Russian Federation, IPC A61K 9/52, A61K 35/12. Method for producing a medicinal product of peptide nature with controlled and sequential release: No. 2018129484. Declared 13.08.2018. Published 06.08.2019. (In Russ.).
17. Sharabanov AV, Batotsyrenova EG, Kashuro VA, Gasanov MT, Komov YuV. Antioxidant Effects of Modified-Release Peptide Extracts in Correcting Light Desynchronization. *Journal Biomed*. 2022;18(3):50–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-50-57>
18. Kruk J, Aboul-Enein BH, Duchnik E. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci*. 2021 Sep 1;71(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12576-021-00812-2>
19. Adamovich Y, Ladeux B, Golik M, Koeners MP, Asher G. Rhythmic Oxygen Levels Reset Circadian Clocks through HIF1 $\alpha$ . *Cell Metab*. 2017 Jan 10;25(1):93–101. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.014>
20. Inoue I, Shinoda Y, Ikeda M, Hayashi K, Kanazawa K, Nomura M, Matsunaga T, Xu H, Kawai S, Awata T, Komoda T, Katayama S. CLOCK/BMAL1 is involved in lipid metabolism via transactivation of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) response element. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(3):169–174. <https://doi.org/10.5551/jat.12.169>
21. Takano H, Komuro I. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009 Feb;73(2):214–220. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-1071>
22. Kim JE, Chen J. regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity by mammalian target of rapamycin and amino acids in adipogenesis. *Diabetes*. 2004 Nov;53(11):2748–2756. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.11.2748>
23. Rey G, Valekunja UK, Feeney KA, Wulund L, Milev NB, Stangherlin A, et al. The Pentose Phosphate Pathway Regulates the Circadian Clock. *Cell Metab*. 2016 Sep 13;24(3):462–473. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.024>
24. Russart KLG, Chbeir SA, Nelson RJ, Magalang UJ. Light at night exacerbates metabolic dysfunction in a polygenic mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Life Sci*. 2019 Aug 15;231:116574. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116574>

#### Информация об авторах:

Шарабанов Андрей Вячеславович <sup>✉</sup> – главный технолог ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, п. Светлые горы, Московская обл., Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0235-4142>, eLibrary SPIN: 5446-2375, Author ID: 1021946

Батоцыренова Екатерина Геннадьевна – д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С. Н. Голикова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; заведующая кафедрой общей и медицинской химии им. проф. В. В. Хорунжего ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>, eLibrary SPIN: 5800-7966, Author ID: 270128, Scopus Author ID: 57112720200

Крецер Татьяна Юрьевна – к.х.н., доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация  
eLibrary SPIN: 4456-3891, AuthorID: 838303

Красникова Елена Николаевна – к.х.н., доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация  
eLibrary SPIN: 3220-2630, AuthorID: 713209

Кашуро Вадим Анатольевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; профессор кафедры анатомии и физиологии человека и животных ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», профессор кафедры ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>, eLibrary SPIN: 3821-8062, AuthorID: 340701, Scopus Author ID: 36021187200

Сраго Игорь Александрович – к.х.н., доцент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В. В. Хорунжего ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация  
eLibrary SPIN: 6345-1745, AuthorID: 715040

Голинец Елена Михайловна – старший преподаватель кафедры общей и медицинской химии им. проф. В. В. Хорунжего ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация  
eLibrary SPIN: 7038-8638, AuthorID: 814828

Хвостов Даниил Владиславович – к.техн.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биоинформатики ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, п. Светлые горы, Московская обл., Российская Федерация; научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова» РАН, г. Москва, Российская Федерация  
eLibrary SPIN: 7537-7479, AuthorID: 990646

#### Information about authors:

Andrey V. Sharabanov ✉ – Chief Technologist, Scientific Center of Biomedical Technologies, Svetlye Gory Village, Moscow Region, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0235-4142>, eLibrary SPIN: 5446-2375, Author ID: 1021946

Ekaterina G. Batotsyrenova – Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher, Golikov Research Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russian Federation; Head of department of General and Medical Chemistry named after prof. V.V. Khorunzhy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>, eLibrary SPIN: 5800-7966, Author ID: 270128, Scopus Author ID: 57112720200

Tatyana Yu. Kretser – Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation  
eLibrary SPIN: 4456-3891, AuthorID: 838303

Elena N. Krasnikova – Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation  
eLibrary SPIN: 3220-2630, AuthorID: 713209

Vadim A. Kashuro – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Biological Chemistry St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Human and Animal Anatomy and Physiology, Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>, eLibrary SPIN: 3821-8062, AuthorID: 340701, Scopus Author ID: 36021187200

Igor A. Srago – Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor of the Department of General and Medical Chemistry named after prof. V.V. Khorunzhy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation  
eLibrary SPIN: 6345-1745, AuthorID: 715040

Elena M. Golinetz – Senior Lecturer of the Department of General and Medical Chemistry named after prof. V.V. Khorunzhy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation  
eLibrary SPIN: 7038-8638, AuthorID: 814828

Daniil V. Khvostov – Cand. Sci. (Technical Sciences), Research Associate Scientific Center of Laboratory of Molecular Biology and Bioinformatics, Scientific Center of Biomedical Technologies, Svetlye Gory Village, Moscow Region, Russian Federation; Research Associate, V.M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems, 109316, Russian Federation, Moscow, Russian Federation  
eLibrary SPIN: 7537-7479, AuthorID: 990646

---

#### Участие авторов:

Шарабанов А. В. – разрабатывал технологию и выделял ЭПП;  
Батоцыренова Е. Г., Крецер Т. Ю., Красникова Е. Н., Кашуро В. А., Сраго И. А., Голинец Е. М. – осуществляли биологические эксперименты;  
Хвостов Д. В. – проводил эксперимент.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

---

#### Contribution of the authors:

Sharabanov A. V. – developed the technology and isolated the PEE;  
Batotsyrenova E. G., Kretser T. Yu., Krasnikova E. N., Kashuro V. A., Srago I. A., Golinetz E. M. – carried out the biological experiments;  
Khvostov D. V. – conducted an experiment.  
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.