

АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ ЭКСТРАКТОВ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ПРИ СВЕТОВОМ ДЕСИНХРОНОЗЕ

А.В. Шарабанов^{1,*}, Е.Г. Батоцыренова^{2,3}, В.А. Кашуро^{3,4}, М.Т. Гасанов¹, Ю.В. Комов³

¹ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет» Минздрава России
194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

⁴ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»
191186, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48

Данная работа направлена на создание новых отечественных лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением действующих веществ пептидной природы, получаемых из возобновляемых источников сырья биологического происхождения, с целью фармакологической коррекции десинхронозов путём воздействия биологически активными веществами на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты клеток, для повышения резистентности организма к отрицательному воздействию различных стресс-факторов.

Проведённые исследования подтвердили эффективность экстрактов пептидной природы с модифицированным высвобождением для коррекции оксидативного статуса организма при различных видах десинхронозов.

Ключевые слова: экстракты пептидной природы, пролонгированное действие, световой десинхроноз, биоактивные пептиды эпифиза и гипофиза, фармакологическая коррекция

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: 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>

Поступила 29.03.2022

Принята после доработки 11.04.2022

Опубликована 10.09.2022

ANTIOXIDANT EFFECTS OF MODIFIED-RELEASE PEPTIDE EXTRACTS IN CORRECTING LIGHT DESYNCHRONOSIS

Andrey V. Sharabanov^{1,*}, Ekaterina G. Batotsyrenova^{2,3}, Vadim A. Kashuro^{3,4},
Melik T. Gasanov¹, Yuriy V. Komov³

¹Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

²Golikhov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, Saint Petersburg, Bekhtereva Str., 1

³St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
194100, Russian Federation, Saint-Petersburg, Litovskaya Str., 2

⁴Herzen State Pedagogical University of Russia
191186, Russian Federation, Saint Petersburg, embankment of the Moika River, 48

This research was aimed at creating novel domestic medical preparations with a modified release of active peptide substances obtained from renewable sources of biological materials. These preparations can be used for the purposes of pharmacological correction of desynchronization by the action of biologically active substances on the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection of cells in order to increase the body's resistance to the negative effects of various stress factors. The conducted studies have confirmed the efficacy of modified-release peptide extracts when correcting the body's oxidative status in various types of desynchronization.

Keywords: peptide extracts, prolonged action, light desynchronization, bioactive peptides of the epiphysis and pituitary gland, pharmacological correction

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: grant of the FSBSI SC FHHRP "Youth Project of the Year".

For citation: Sharabanov A.V., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Gasanov M.T., Komov Y.V. Antioxidant Effects of Modified-Release Peptide Extracts in Correcting Light Desynchronization. *Journal Biomed.* 2022;18(3):50–57. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-50-57>

Submitted 29.03.2022

Revised 11.04.2022

Published 10.09.2022

Введение

В данной работе описывается возможность влияния на процессы внутриклеточного сигналинга путём фармакологического воздействия биологически активными веществами, в частности — пептидами, на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты клеток. Итогом предыдущих этапов работы по данной теме стала разработка лабораторного регламента получения экстрактов пептидной природы из возобновляемых источников сырья биологического происхождения, был получен патент на изобретение № RU 2696773 «Способ получения лекарственного препарата пептидной природы с контролируемым и последовательным высвобождением», а также было установлено наличие способности данных экстрактов в условиях светового десинхроноза увеличивать двигательную активность лабораторных животных на 30–60% по сравнению с контрольными значениями в тесте свободного поведения.

В предыдущей работе интраназальное введение крысам пептидного продукта гипопиза на протяжении двух недель в условиях длительного воздействия светового десинхроноза выявило перспективность поиска средств увеличения резистентности организма к неблагоприятным воздействиям факторов внешней среды среди биологических продуктов с антиоксидантной активностью [1].

Большая роль в разработке этого направления фармакологии принадлежит немецкому исследователю-иммунологу, профессору К.Е. Тойперу (патент DE № 1090821 от 16.12.1956, DE 1040748 от 20.05.1957), чьи работы основаны на клеточной технологии и получении пептидов массой менее 30 кДа, обладающих органной и тканевой специфичностью с антиоксидантными свойствами (АОС). Циркадианные ритмы контролируют чувствительность многих биологических мишеней к биологически активным веществам, что используется для достижения максимальной эффективности препарата [4].

В связи с чем **целью** данного исследования явилось изучение влияния экстрактов пептидной природы (ЭПП) из эпифиза и гипофиза северного оленя (*Rangifer tarandus*) и препарата сравнения — дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) на АОС крови крыс в условиях светового десинхроноза.

Материалы и методы

Моделирование десинхроноза производилось на 72 двухмесячных лабораторных белых беспородных крысах массой 180 ± 20 г, которые методом рандомизации были разделены на три основные группы по 6 животных: I группа — контрольная, в которой моделировался режим обычного освещения (день/ночь — 12/12); II группа содержалась в режиме постоянного освещения; III группа содержалась в режиме постоянной темноты. Формирование десинхроноза осуществлялось в течение 30 дней, в течение которых первые 14 дней крысам вводили исследуемые вещества, по 10 мкл на особь, интраназально. Экспериментальные животные получали: ЭПП в дозе 10 мкг; ЭПП в дозе 100 мкг (на рисунках — доза 2); ДСИП в дозе 100 мкг. Контрольные (интактные) животные получали физ. р-р в эквивалентном количестве. Изучаемые субстанции, плацебо и препарат сравнения вводили последовательно в 11⁰⁰ и 12⁰⁰, имитируя пролонгированность высвобождения действующих веществ.

В конце исследования крысы подвергались эвтаназии для забора крови с целью определения концентрации диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), активности ферментов АОС организма: супероксиддисмутазы (СОД), глутатионтрансферазы (ГТ) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Исследуемыми субстанциями являлись ЭПП, полученные из эпифиза и гипофиза северного оленя методом щадящего лизиса с последовательным их разведением, содержащие набор короткоцепочечных пептидов и олигопеп-

тидов с молекулярной массой 100–2000 Да, с незначительным включением минорных компонентов массой от 3000 Да [2–4]. В качестве препарата сравнения использовался синтетический аналог дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) — эндогенный регуляторный пептид, который является интегративным звеном между нервной, эндокринной и иммунной системами организма.

Методики определения активности ферментов СОД, Г-6-ФДГ, активности ГТ и оценки ПОЛ, как ДК и МДА в исследуемых гемолизатах, представлены в статье [1]. Концентрацию исследуемых продуктов и активность ферментов в гемолизате эритроцитов пересчитывали на 1 г гемоглобина. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (ANOVA) методом дисперсионного анализа.

Результаты и их обсуждение

Динамика изменения концентрации ДК при курсовом введении ЭПП в двух дозах и ДСИП при различных режимах освещения отражена на рис. 1.

Как видно из рис. 1, ЭПП в двух дозах и ДСИП вне зависимости от вида десинхроноза стабилизируют активность ПОЛ, проявляющуюся снижением образования ДК. При этом наилучший эффект наблюдался при использовании ЭПП в высокой дозе по сравнению с низкой. Таким образом, в изучаемом аспекте оба исследуемых вещества оказывают положительное влияние на АОС крови в условиях нормального освещения и светового десинхроноза.

Динамика изменения концентрации МДА при курсовом введении ЭПП в двух дозах и ДСИП при различных режимах освещения отражена на рис. 2.

Как видно из рис. 2, все изучаемые соединения при обычном освещении оказывали статистически недостоверное

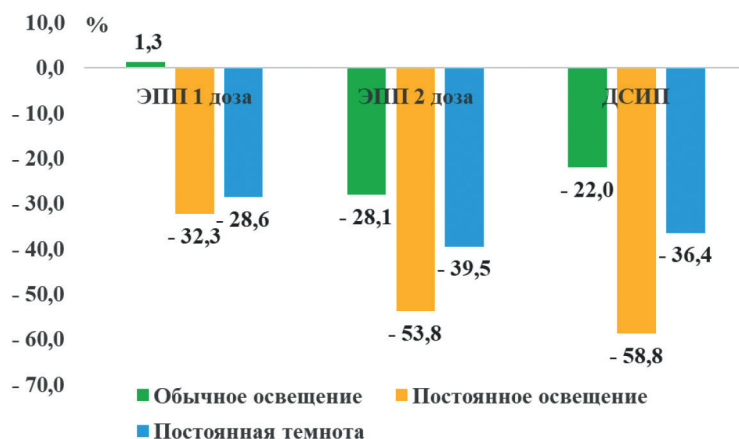


Рис. 1. Влияние курсового введения ЭПП в двух дозах и ДСИП на концентрацию ДК в гемолизате эритроцитов крыс (в % по отношению к контролю).

Fig. 1. Effects of a course administration of peptide extracts in two doses and those of a delta-sleep-inducing peptide on the concentration of diene conjugates in the hemolysate of rat erythrocytes (in % relative to control).

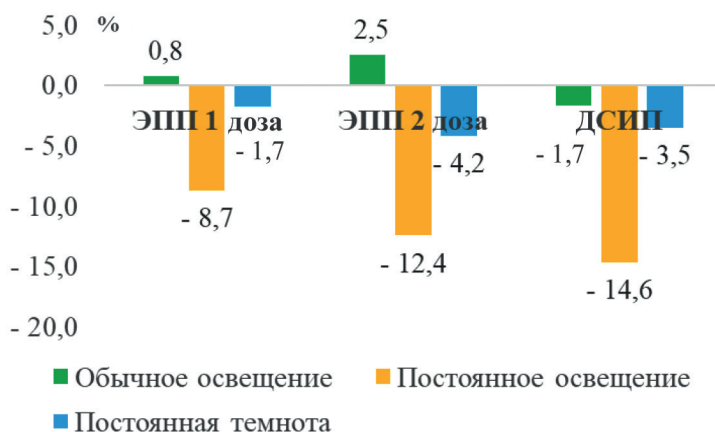


Рис. 2. Влияние курсового введения ЭПП в двух дозах и ДСИП на концентрацию МДА в гемолизате эритроцитов крыс (в % по отношению к контролю).

Fig. 2. Influence of course administration of extracts of peptide nature in two doses and delta-sleep-inducing peptide on the concentration of malondialdehyde in hemolysate of rat erythrocytes (in % relative to control).

влияние на концентрацию МДА в гемолизате эритроцитов. При постоянной темноте максимальный эффект наблюдался при использовании ЭПП в большой дозе, слабее действовал ДСИП. Наименьший эффект наблюдался при использовании ЭПП в ма-

лой дозе. Таким образом, все изучаемые субстанции в разных условиях освещения влияют на концентрацию продуктов ПОЛ и, в частности, МДА. При постоянном освещении максимальный эффект оказывает ДСИП, а в случае постоянной темноты наи-

большую эффективность продемонстрировал ЭПП, вводимый в высокой дозе.

Влияние изучаемых веществ на активность фермента СОД при различных режимах освещения представлено на рис. 3.

Курсовое введение всех изучаемых средств способствовало преимущественному повышению активности СОД. Можно заключить, что в изучаемом аспекте оба исследуемых вещества оказывают положительное влияние на АОС крови в условиях светового десинхроноза.

Влияние изучаемых веществ на активность фермента ГТ при различных режимах освещения представлено на рис. 4.

Как видно из рис. 4, изучаемые соединения оказывали разнонаправленное действие на активность ГТ при разных режимах освещения: при постоянной темноте — повышали, а при нормальном и постоянном освещении — снижали. Таким образом, положительное влияние обоих веществ отмечалось при темноте, максимальный эффект наблюдался при использовании ЭПП в высокой дозе.

Влияние изучаемых веществ на активность Г-6-ФДГ при различных режимах освещения представлено на рис. 5.

Как видно из рис. 5, оба исследуемых вещества в изучаемом аспекте оказывают преимущественно положительное влияние на АОС крови в условиях нормального освещения и светового десинхроноза. Наилучший эффект оказывают малые дозы ЭПП, повышая активность Г-6-ФДГ при всех режимах освещения аналогично действию высокой дозы ДСИП в условиях светового десинхроноза.

Результаты проведённой работы свидетельствуют о том, что экстракты пептидной природы с модифицированным высвобождением проявляют выраженный антиоксидантный эффект в дозах 10 и 100 мкг за счёт снижения концентрации продуктов ПОЛ и устранения дисбаланса ферментативного звена АОС.

Выводы:

1. ЭПП в концентрациях 10 и 100 мкг дозозависимо снижают активность пере-

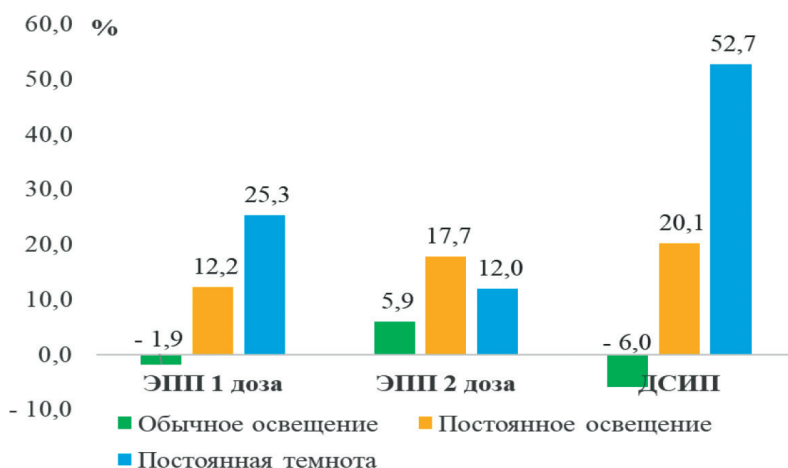


Рис. 3. Влияние курсового введения ЭПП в двух дозах и ДСИП на активность СОД в гемолизате эритроцитов крыс (в % по отношению к контролю).

Fig. 3. Effects of a course administration of peptide extracts in two doses and those of a delta-sleep-inducing peptide on the activity of superoxide dismutase in the hemolysate of rat erythrocytes (in % relative to control).

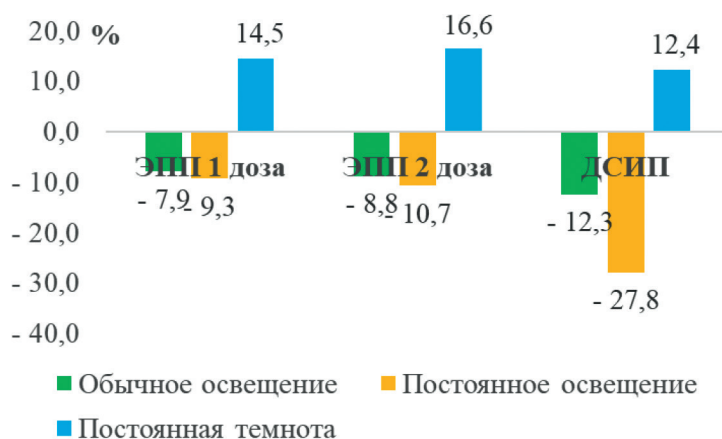


Рис. 4. Влияние курсового введения ЭПП в двух дозах и ДСИП на активность ГТ в гемолизате эритроцитов крыс (в % по отношению к контролю).

Fig. 4. Effects of a course administration of peptide extracts in two doses and those of a delta-sleep-inducing peptide on the activity of glutathione transferase in the hemolysate of rat erythrocytes (in % relative to control).

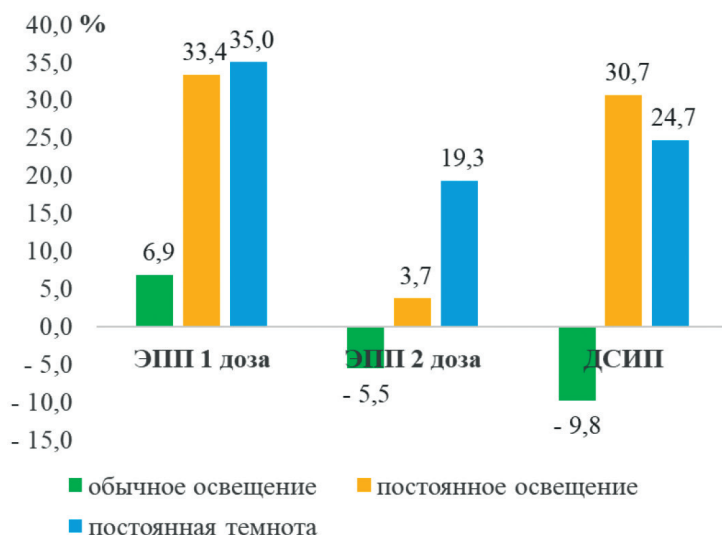


Рис. 5. Влияние курсового введения ЭПП в двух дозах и ДСИП на активность Г-6-ФДГ в гемолизате эритроцитов крыс (в % по отношению к контролю).

Fig. 5. Effects of a course administration of peptide extracts in two doses and those of a delta-sleep-inducing peptide on the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase in the hemolysate of rat erythrocytes (in % relative to control).

кисного окисления липидов вне зависимости от режима освещения, что проявляется снижением концентрации диеновых конъюгатов на 32,3 и 53,8% соответственно при постоянном освещении и на 28,6

и 39,5% соответственно — при постоянной темноте.

2. В условиях светового десинхроноза ЭПП в концентрациях 10 и 100 мкг уменьшают концентрацию малонового диальдеги-

да на 8,7 и 12,4% соответственно, при этом эффект ЭПП в высокой дозе сопоставим с таковым препарата сравнения — ДСИП.

3. В условиях светового десинхроноза тестируемый экстракт пептидной природы из эпифиза и гипофиза северного оленя, а также дельта-сон индуцирующий пептид повышают активность АОС в аспекте увеличения активности супероксиддисмутаза: ЭПП в дозах 10 и 100 мкг — на 12,7 и 17,7% соответственно при постоянном освещении и на 25,3 и 12,0% соответственно — при постоянной темноте.

4. Оба исследуемых вещества оказывают разнонаправленное действие на активность фермента глутатионтрансферазы в зависимости от режима освещения, повышая активность АОС в данном аспекте лишь при постоянной темноте. Наиболее значимый результат отмечается для ЭПП в дозе 100 мкг (16,6%).

5. В условиях нормального освещения и при световом десинхронозе ЭПП, вводимый в концентрации 10 мкг, увеличивает активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, наиболее выражено — при постоянном освещении (на 33,4%) и при постоянной темноте (на 35,0%). ЭПП и ДСИП в концентрациях 100 мкг оказывают сходные, но менее выраженные эффекты при десинхронозе.

6. Экстракты пептидной природы из эпифиза и гипофиза северного оленя (*Rangifer tarandus*) с модифицированным высвобождением проявляют выраженные антиоксидантные свойства в дозах 10 и 100 мкг за счёт снижения концентрации продуктов ПОЛ и устранения дисбаланса ферментативного звена АОС крови крыс в условиях светового десинхроноза. Наблюдаемые эффекты сопоставимы с действием дельта-сон индуцирующего пептида в дозе 100 мкг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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 сочетании воздействия светового десинхроноза и депримирующего токсиканта. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(7–8):20–29. [Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Sharabanov A.V., Kozlov V.K., Kovalenko A.L. Effektivnost' peptidnogo produkta iz gipofiza severnogo olenya v kachestve antioksidantnogo sredstva pri sochetannom vozdeystvii svetovogo desinkhronoza i deprimiruyushchego toksikanta]. *Antibiotics and chemotherapy*. 2021;66(7–8):20–29. (In Russian)]. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-20-29.
2. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Шарабанов А.В. Фармакологическая коррекция отдаленных последствий острого тяжелого отравления тиопенталом натрия в условиях хронического светового десинхроноза. *Биомедицина*. 2021;17(3):23–28. [Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Sharabanov A.V. Farmakologicheskaya korrektsiya otdalennykh posledstviy ostrogo tyazhelogo otravleniya tiopentalom natriya v usloviyakh khronicheskogo svetovogo desinkhronoza]. *Biomedicina [Journal Biomed.]*. 2021;17(3):23–28. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-23-28.
3. Батоцыренова Е.Г., Золотоверхая Е.А., Кашуро В.А., Шарабанов А.В. Изменение биохимических показателей в сыворотке крови крыс при хроническом световом десинхронозе. *Биомедицинская химия*. 2020;66(6):450–455. [Batotsyrenova E.G., Zolotoverkhaya E.A., Kashuro V.A., Sharabanov A.V. Izmenenie biokhimicheskikh pokazateley v syvorotke krovi krysa pri khronicheskom svetovom desinkhronoze]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2020;66(6):450–455. (In Russian)]. DOI: 10.18097/PBMC20206606450.
4. Harder L., Oster H. Circadian rhythms — how do they influence our lives? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019;144(15):1014–1017. DOI: 10.1055/a-0662-1950.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шарабанов Андрей Вячеславович*, ФГБУН
«Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»;

e-mail: avsharabanov@gmail.com

Andrey V. Sharabanov*, Scientific Center
of Biomedical Technologies of the Federal Medical
and Biological Agency of Russia;

e-mail: avsharabanov@gmail.com

Батоцыренова Екатерина Геннадьевна, к.б.н.,
доц., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии
имени академика С.Н. Голикова ФМБА
России»; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет» Минздрава России;

e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Ekaterina G. Batotsyrenova, Cand. Sci. (Biol.),
Assoc. Prof., Golikov Research Clinical Center
of Toxicology of the Federal Medical and Biological
Agency of Russia; St. Petersburg State Pediatric
Medical University of the Ministry of Health Care
of Russia;

e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Кашуро Вадим Анатольевич, д.м.н., доц.,
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государствен-
ственный педиатрический медицинский уни-
верситет» Минздрава России; ФГБОУ ВО
«Российский государственный педагогический
университет им. А.И. Герцена»;

e-mail: kashuro@yandex.ru

Vadim A. Kashuro, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
St. Petersburg State Pediatric Medical University
of the Ministry of Health Care of Russia; Herzen
State Pedagogical University of Russia;

e-mail: kashuro@yandex.ru

Гасанов Мелик Тофикович, к.м.н., доц., ФГБУН
«Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»;

e-mail: m.gasanov@scbmt.ru

Melik T. Gasanov, Cand. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies
of the Federal Medical and Biological Agency
of Russia;

e-mail: m.gasanov@scbmt.ru

Комов Юрий Вадимович, к.б.н., ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный педиа-
трический медицинский университет»;

e-mail: barash1972@gmail.com

Yurij V. Komov, Cand. Sci. (Biol.), St. Petersburg
State Pediatric Medical University of the Ministry
of Health Care of Russia;

e-mail: barash1972@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author