

УДК 612.664.14+615.272.4+616-056.52
<https://doi.org/10.17816/MAJ19145-64>

ЛАКТОФЕРРИН КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО В ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ДО КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

А.Ю. Елизарова¹, В.А. Костевич^{1,2}, И.В. Войнова¹, А.В. Соколов^{1,2,3}

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
 Федерального медико-биологического агентства», Москва;

³ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Елизарова А.Ю., Костевич В.А., Войнова И.В., Соколов А.В. Лактоферрин как перспективное средство в терапии метаболического синдрома: от молекулярных механизмов до клинических испытаний // Медицинский академический журнал. — 2019. — Т. 19. — № 1. — С. 45–64. <https://doi.org/10.17816/MAJ19145-64>

Поступила: 16.01.2019

Одобрена: 18.02.2019

Принята: 28.02.2019

В обзоре суммированы данные о влиянии белка экзокринных секретов и нейтрофилов, лактоферрина, на звенья патогенеза метаболического синдрома. Рассматриваются молекулярные механизмы участия лактоферрина в регуляции обмена углеводов и липидов: липопротеинов, гликированных белков, жирных и желчных кислот. Обсуждается влияние лактоферрина на развитие инсулинорезистентности и гипертензии, пролиферацию адипоцитов, воспалительные процессы и гормональную регуляцию. Проведен анализ популяционных исследований о связи экспрессии гена лактоферрина и признаков метаболического синдрома. Приведены результаты многочисленных опытов по оценке действия лактоферрина в моделях развития метаболического синдрома и ожирения у лабораторных животных. Обсуждаются результаты первых зарубежных клинических исследований применения лактоферрина для коррекции ожирения и сахарного диабета 2-го типа у добровольцев.

Ключевые слова: лактоферрин; метаболический синдром; ожирение; сахарный диабет; липопротеины; жирные кислоты.

LACTOFERRIN AS A PROMISING REMEDY FOR METABOLIC SYNDROME THERAPY: FROM MOLECULAR MECHANISMS TO CLINICAL TRIALS

A.Yu. Elizarova¹, V.A. Kostevich^{1,2}, I.V. Voynova¹, A.V. Sokolov^{1,2,3}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Elizarova AYu, Kostevich VA, Voynova IV, Sokolov AV. Lactoferrin as a promising remedy for metabolic syndrome therapy: from molecular mechanisms to clinical trials. *Medical Academic Journal*. 2019;19(1):45-64. <https://doi.org/10.17816/MAJ19145-64>

Received: January 16, 2019

Revised: February 18, 2019

Accepted: February 28, 2019

The review summarizes data on the effect of the protein present in exocrine secretions and neutrophils, lactoferrin, on components of metabolic syndrome pathogenesis. The molecular mechanisms of lactoferrin participation in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism, such as that of lipoproteins, glycated proteins, fatty and bile acids, are contemplated. The influence of lactoferrin on the development of insulin resistance and hypertension, on proliferation of adipocytes, on inflammatory processes and endocrine control is considered. An analysis of population-based studies on the link between lactoferrin gene expression level and metabolic syndrome evidences is carried out. The results of numerous experiments focused on the effects of lactoferrin in metabolic syndrome and obesity animal models are presented. The results of the first international clinical trials aimed to correct obesity and type 2 diabetes mellitus in volunteers are discussed.

Keywords: lactoferrin; metabolic syndrome; obesity; diabetes mellitus; lipoproteins; fatty acids.

Список сокращений

Akt — протеинкиназа B; AMP — аденозинмонофосфат; BMI — индекс массы тела; CREB — белок, связывающий элемент, чувствительный к циклическому AMP; HDL — липопротеины высокой плотности; IL — интерлейкин; LDL — липопротеины низкой плотности; LF — лактоферрин; LRP1 — белок, родственник LDL-рецептору; LSR — стимулируемый липолизом рецептор липопротеинов; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; MCP-1 — хемоаттрактантный белок моноцитов; MS — метаболический синдром; PPAR γ — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом-гамма; sn — стереоспецифическая нумерация; TG — триглицериды; TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа; VLDL — липопротеины очень низкой плотности; UCPI — термогенин (митохондриальный разобщающий белок 1).

Метаболический синдром (MS) объединяет взаимосвязанные патологии: ожирение, дислипидемию, гипергликемию, сахарный диабет 2-го типа и гипертонию. Частота MS прогрессивно увеличивается в развитых странах и представляет серьезную проблему из-за повышения риска инвалидизации и смертности населения. В начале 2000-х гг. каждый пятый, а через десять лет — каждый четвертый житель США страдал от MS [1]. Для борьбы с MS, помимо изменения образа жизни (повышение физических нагрузок, отказ от курения, снижение стресса, изменение режима питания), рассматривают включение в диету природных соединений, способствующих профилактике либо лечению этого состояния [1]. На роль таких соединений претендуют белки молока: уже в начале 90-х гг. прошлого века стало известно, что белки коровьего молока снижают концентрацию холестерина в крови крыс [2], и были развернуты масштабные исследования с целью идентификации белков, обуславливающих этот эффект.

Сравнение отдаленных последствий вскармливания детей грудным молоком и смесями для искусственного вскармливания показывает, что грудное вскармливание снижает риск развития ожирения, а искусственные смеси — повышают (особенно при избыточном употреблении), следовательно, смеси должны применяться в строгом соответствии с инструкциями производителей [3–6]. По данным метаанализа 25 статей, опубликованных с 1997 по 2014 г., с участием 226 508 обследованных из 12 стран был сделан вывод, что грудное вскармливание снижает риск ожирения у детей (отношение шансов составило 0,78; 95 % доверительный интервал — 0,74–0,81). При этом в 17 исследованиях была выявлена прямая зависимость между продолжительностью грудного вскармливания и снижением риска ожирения у детей [6].

В грудном молоке содержится 2–5 % липидов, из них 98–99 % составляют триглицериды (TG), в которых, находясь в неравных пропорциях в различных стереоспецифических положениях (sn) молекулы глицерола, преобладают остатки олеиновой (18 : 1, sn-1 — 46 %, sn-2 — 13 %, sn-3 — 50 %), пальмитиновой (16 : 0, sn-1 — 16 %, sn-2 — 58 %, sn-3 — 6 %) и линоленовой (18 : 2n — 6, sn-1 — 11 %, sn-2 — 7 %, sn-3 — 15 %) кислот [7]. Следует отметить, что переваривание TG у грудных детей и взрослых различается: так, у грудных детей слюнная железа секретирует лингвальную липазу, которая проявляет оптимальную активность при значениях pH 4–5, что практически совпадает с кислотностью желу-

дочного сока младенцев. Таким образом, в желудке TG расщепляются до жирных кислот и 1,2-диацилглицеролов. В желудке грудных детей происходит всасывание короткоцепочечных жирных кислот, а в тонком кишечнике — длинноцепочечных, а также расщепление 1,2-диацилглицеролов. У взрослых основная часть TG расщепляется в тонком кишечнике панкреатической липазой. Образующиеся жирные кислоты и моноацилглицеролы в составе мицелл всасываются в клетки стенки кишечника, где претерпевают ресинтез с образованием белок-липидных комплексов — хиломикронов, секретируемых в лимфу, откуда они поступают в кровоток. Интересно, что жирные кислоты, образующиеся при расщеплении TG грудного молока, практически не участвуют в образовании хиломикронов, поскольку после всасывания в кишечнике поступают через воротную вену в печень. Хиломикроны состоят главным образом из TG и содержат лишь 1–2 % белков: аполипопротеины В-48, С, Е и А. В процессе пребывания в кровотоке хиломикроны обмениваются липидными компонентами с мембранами клеток крови и эндотелия, а также деградируют под действием липаз с образованием ремнантов хиломикронов, которые лишены аполипопротеинов А [8]. Приведенные выше факты послужили основой для детального исследования влияния компонентов грудного молока на обмен TG и других липидов.

Исследование влияния белка грудного молока лактоферрина (LF) на обмен липидов началось с обнаружения гомологии его N-концевого катионного кластера аминокислот и аполипопротеина Е [9, 10]. На функциональном уровне она выражалась в том, что LF подавлял поглощение печенью ремнантов хиломикронов (рис. 1), что было связано с конкуренцией между LF и аполипопротеином Е за новый тип рецептора липопротеинов низкой плотности (LDL), который был назван апоЕ-рецептором или белком, родственным LDL-рецептору (LRP1, LDL-receptor related protein 1). Помимо LF, лигандами этого 500 кДа белка являются α 2-макроглобулин, факторы свертывания крови IXa, VIIIa, VIIa, компонент комплемента C3, тканевой и урокиназный активаторы плазминогена [11–13]. Вероятно, именно LRP1 выполняет основную функцию в элиминации LF печенью крыс после его введения в кровоток [14]. Опыты с селективной блокадой клеток Купфера в печени крыс путем инъекции хлорида гадолиния показали, что *in vivo* эти клетки захватывают не более 9 % ремнантов хиломикронов, а остальную часть — паренхимальные клетки. Однако более 80 % так называемых минимально модифици-

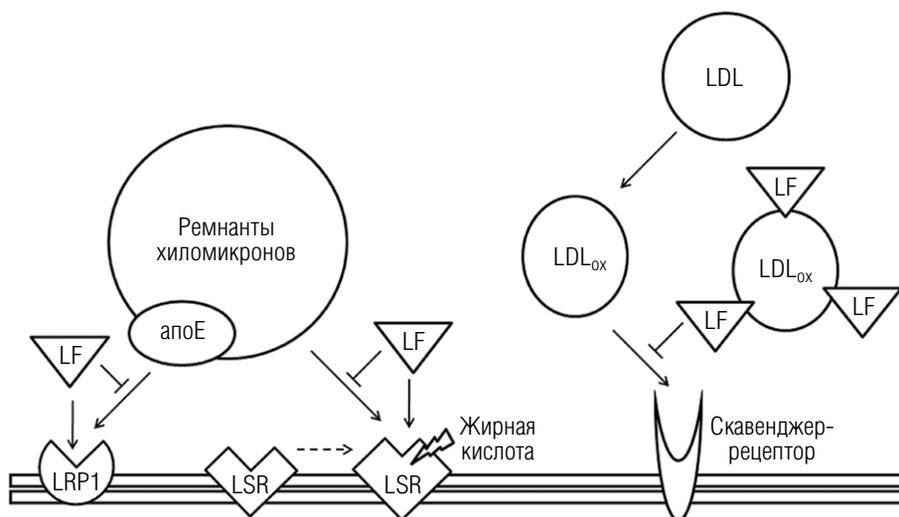


Рис. 1. Влияние лактоферрина на взаимодействие липопротеинов, в том числе окисленных липопротеинов низкой плотности (LDL_{ox}), с рецепторами: LRP1, LSR и скавенджер-рецептором

Fig. 1. The effect of lactoferrin on binding lipoproteins including oxidized low density lipoproteins (LDL_{ox}) with receptors: LRP-1, LSR and scavenger-receptor

рованных ремнантов хиломикронных поглощаются клетками Купфера *in vivo* после выдерживания ремнантов *in vitro* в течение суток. При этом LF эффективно подавлял только обусловленную паренхимальными клетками элиминацию ремнантов хиломикронных из кровотока крыс [15]. Введение LF коровы за минуту до введения хиломикронных также ингибировало удаление ремнантов хиломикронных из кровотока печенью. Однако авторы не исключали существования пути, независимого от LRP1, который также подавляется LF [17]. LF конкурировал с липопротеинами очень низкой плотности (VLDL) за связывание с LRP1 [17]. Добавление LF коровы к клеточным культурам HepG2, CHO и фибробластам человека ингибировало поглощение клетками VLDL [18]. Более того, добавление LF к фибробластам человека блокировало синтез сложных эфиров холестерина, индуцируемый VLDL и их комплексами [19]. Поскольку ремнанты хиломикронных, подобно LDL, способны проникать под сосудистую стенку и являются атерогенными, то подавление их удаления через печень следовало бы относить к нежелательным эффектам LF. Так, в клетках печени ремнанты хиломикронных гидролизуются и используются для ресинтеза. Более того, холестерин хиломикронных уменьшает эндогенный синтез холестерина гепатоцитами. В печени часть холестерина превращается в желчные кислоты, которые после энтерогепатической циркуляции выводятся из организма [8]. Однако связывание LF с LRP1 на адипоцитах и фибробластах может уменьшать поглощение липидов и их накопление в жировой ткани. LRP1 обнаружен

на преадипоцитах мышей [20]. Эксперименты по нокаутированию гена *LRP1* в адипоцитах мышей показали, что он является основным регулятором энергетического гомеостаза, модулируя транспорт постпрандиальных липидов и гомеостаз глюкозы [21]. Такие мыши характеризовались сниженной массой тела, меньшими запасами жира, толерантностью к глюкозе и повышенным потреблением энергии вследствие усиления термогенеза в мышцах. Более того, при диете с высоким содержанием жиров у животных не развивались ожирение и резистентность к инсулину [21]. Переносимые так называемый «хороший холестерин» липопротеины высокой плотности (HDL), помимо секреции печенью и кишечником, образуются в кровотоке при расщеплении хиломикронных и VLDL, следовательно, в их состав входит аполипопротеин E [8]. Было показано, что LF коровы за счет связывания с LRP1 ингибировал поглощение холестерина HDL культурами первичных адипоцитов и клеток липосаркомы человека [22].

Связывание LF с LRP1 также влияет на сигнальные процессы, вовлеченные в гомеостаз липидов и глюкозы. Например, при связывании LF с LRP1 хондроцитов [23], остеобластов и фибробластов [24] активируется сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) Erk 1/2. Стоит также отметить возможность поглощения LF жировой тканью: после перорального приема LF транспортируется через лимфатический проток грудной клетки, подобно TG в составе хиломикронных [25]. Более того, как и хиломикронные, LF попадает в жировую ткань: после внутрижелудочного введения

крысам LF коровы уже через 15 минут он был обнаружен в жировой ткани [20].

LF способен снижать не только поглощение клетками липопротеинов за счет конкуренции с аполипопротеином E, ограничивая таким образом запасание липидов, поступающих из кишечника, но и поглощение модифицированных LDL вследствие конкуренции со скавенджер-рецепторами макрофагов, уменьшая вероятность образования пенных клеток — патогномического признака атеросклероза. При исследовании влияния белков коровьего молока на поглощение макрофагами ацетилированных либо окисленных LDL именно LF был идентифицирован как белок, дозозависимо ингибирующий процесс [26]. При этом следует отметить, что в отличие от грудного молока, в котором в зависимости от срока лактации содержится от 0,5 до 8 мг/мл LF [27], в молоке коров LF является минорным компонентом. Действие LF на захват модифицированных LDL макрофагами было обусловлено прямым взаимодействием LF (см. рис. 1) с LDL и не зависело от насыщения LF ионами железа. Трансферрин, гомолог LF, не оказывал такого действия [26, 28].

При MS происходит увеличение концентрации глюкозы в крови и продуктов ее неферментативного окисления, которые модифицируют белки с образованием конечных продуктов гликирования. При идентификации рецепторов конечных продуктов гликирования белков в экстракте эндотелия среди трех очищенных полипептидов был идентифицирован LF и показано его специфическое взаимодействие с модифицированным альбумином [29]. Известно, что связывание конечных продуктов гликирования с рецепторами, которые, помимо эндотелиоцитов, обнаружены на моноцитах, макрофагах, микроглии, астроцитах и других клетках, приводит к активации этих клеток: высвобождению провоспалительных цитокинов, факторов роста и индукции окислительного стресса [30]. Таким образом, опосредованное LF блокирование связывания модифицированных белков и липопротеинов с клетками может вносить вклад в снижение концентрации провоспалительных цитокинов, усугубляющих MS.

Кроме влияния на обмен липопротеинов, LF вмешивается в процесс рециркуляции желчных кислот [31, 32]. Рециркуляция желчных кислот между печенью и кишечником позволяет многократно использовать их для эмульгирования пищевых липидов. За день теряется лишь 2–3 % желчных кислот, и поскольку для их синтеза используется холестерин, то вещества, способствующие связыванию и выведению желчных кислот с калом, в том

числе LF, влияют на выход холестерина из депо и на синтез желчных кислот. Недавно было показано прямое взаимодействие LF с таурохолевой кислотой, а также увеличение выведения как заряженных, так и незаряженных производных холестерина с фекалиями у крыс, получавших LF [33]. Уменьшение выведения липидов с фекалиями при комбинации LF с обогащенной жирами диетой было отмечено и у мышей, однако авторы связали этот эффект с 7-кратным увеличением экспрессии гена транспортера жирных кислот (*FAT/Cd36*) в тонком кишечнике [34].

Для LF также было показано взаимодействие с олеиновой кислотой [35]. Данный комплекс, подобно комплексам других белков молока с олеатом, проявляет цитотоксичность, в том числе в отношении опухолевых клеток [35–37]. Нами было показано, что в течение 1–5 часов после внутрибрюшинного введения крысам LF человека либо коровы (100 мг/кг) концентрация неэстерифицированных жирных кислот в крови увеличивалась в 1,5–4,2 раза [36, 37]. Кроме описанных выше рецепторов липопротеинов, известен также стимулируемый липолизом рецептор липопротеинов (LSR), который способствует удалению богатых триглицеридами липопротеинов во время постпрандиальной фазы [38]. Данный рецептор был идентифицирован на фибробластах, полученных от больного семейной гиперхолестеринемией (дефект рецептора LDL), а его связывание с хиломикронами, их ремнантами, VLDL и LDL зависело от связывания с олеиновой кислотой и подавлялось LF, но не зависело от ионов кальция и α 2-макроглобулина. Стимулируемое олеатом связывание LDL с LSR было продемонстрировано и на мембранах гепатоцитов крыс [38]. При добавлении LF до добавления олеата ингибирования связывания LDL с LSR не происходило (см. рис. 1), что подтвердило гипотезу о наличии двух конформаций LSR, зависящих от связывания с жирной кислотой [39]. Хотя LF не оказывал значительного влияния на концентрацию LSR в клетках линии мышей *Hepal-6*, в присутствии олеата наблюдалась колокализация LF с LSR [40]. Как C-, так и N-доля LF, и даже смесь пептидов, полученная в результате гидролиза LF, сохраняли способность связываться с LSR в его активной форме. Вероятно, постпрандиальная липемия, возникающая при введении LF *in vivo*, частично обусловлена его прямым взаимодействием с LSR, и оно вносит вклад в замедление клиренса хиломикронов и их ремнантов [37], следствием чего является липолиз и увеличение концентрации жирных кислот в кровотоке животных. На линии клеток *Hepal-6* и при введении лептина мышам

было показано, что его физиологические концентрации (1–10 нг/мл) в течение часа активируют транскрипцию гена *LSR* через активацию MAPK-Erk-сигнального пути [41]. Ниже будет рассмотрена связь LF и данного регулятора обмена липидов.

При сахарном диабете 2-го типа может уменьшаться количество и чувствительность рецепторов инсулина на клетках и/или количество секретируемого эндогенного инсулина. Из-за резистентности к инсулину этот тип диабета также называют инсулиннезависимым диабетом: клетки-мишени не реагируют на нормальное или даже повышенное количество инсулина, циркулирующего в крови. Клетки не получают необходимого количества энергии из глюкозы, которая задерживается в кровотоке и, наряду с продуктами ее неферментативного окисления, оказывает токсическое действие на клетки и ткани. Резистентность к инсулину повышается с увеличением массы тела: так, около 80 % людей с этим типом диабета страдают ожирением. Для характеристики степени ожирения используют величину индекса массы тела (BMI, body mass index = отношение массы (кг) к росту (м) в квадрате): нормальные значения находятся в диапазоне 20–25 кг/м², значения более 30 кг/м² относят к ожирению, а более 40 кг/м² — к патологическому ожирению. Как в норме, так и при патологии из фибробластов образуются адипоциты, увеличение их размера и пролиферация приводят к возрастанию объема и массы жировой ткани. Являясь депо жирных кислот, адипоциты также секретируют адипокины, которые регулируют метаболизм глюкозы и липидов, энергетический баланс, аппетит, иммунные реакции, артериальное давление и ангиогенез. При этом адипокины жировой ткани играют важную роль в развитии резистентности к инсулину [42, 43]. При диабете происходит как нарушение синтеза жирных кислот, так и усиление их окисления. Ингибирование липогенеза и усиление липолиза приводит к увеличению количества свободных жирных кислот в крови. Наблюдается увеличение концентрации TG, фосфолипидов и холестерина, что ускоряет развитие атеросклероза [42].

Наряду с инсулинорезистентностью для пациентов с MS характерно развитие слабого хронического воспаления [43, 44]. Так, продемонстрирована корреляция между резистентностью к инсулину и концентрацией провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и др. Причинами хронического воспаления могут быть перманентная активация клеток иммунной системы продуктами гликирования

белков, модифицированными липопротеинами, эндотоксинами и развитие окислительного стресса [45]. Известно об активации нейтрофилов и инфильтрации ими жировой ткани после приема богатой жирами пищи [46, 47]. Описана и так называемая метаболическая эндотоксемия, которая характеризуется увеличением концентрации эндотоксина в плазме крови в 2–3 раза при длительной диете с высоким содержанием жиров [45]. Более того, долгосрочное инфузионное введение мышам низких доз эндотоксина, наряду с повышением концентраций маркеров воспаления, вызывало инсулинемию, гипергликемию, резистентность к инсулину и увеличение массы жировой ткани [48]. Пациенты с MS восприимчивы к инфекциям, вероятно, вследствие того, что инсулин подавляет функции нейтрофилов и концентрация секреторных белков нейтрофилов (LF, увеличивающего проницаемость мембран клеток бактерий белка, α -дефенсина) в крови пациентов снижена [45, 49]. Так образуется «порочный круг»: нарушение нормального функционирования клеток иммунной системы усугубляет воспаление, которое способствует развитию инсулинорезистентности, ожирению, дислипидемии и дисфункции печени, которые усиливают воспаление, и т. д.

При сравнении концентрации LF в плазме крови и показателей углеводного и липидного обмена у 229 европейцев обнаружено, что содержание LF у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ($n = 135$) было снижено. Наблюдалась обратная корреляция концентрации LF с концентрацией TG, глюкозы (натощак), липополисахарид-связывающего белка (маркер воспаления) и BMI [50]. С другой стороны, содержание LF в крови положительно коррелировало с концентрацией HDL и чувствительностью клеток пациентов к инсулину. При исследовании культур цельной крови секреция LF значительно снижалась при стимуляции IL-6 и увеличивалась при применении росиглитазона, повышающего чувствительность клеток к инсулину. Более того, анализ чувствительности моноцитоподобной линии клеток THP-1 к липополисахариду *in vitro* показал, что LF человека подавлял экспрессию *IL-6* и *IL-8* и хемоаттрактанта моноцитов (*MCP-1*) вследствие ингибирования активности фактора транскрипции NF- κ B. Вероятно, сниженный уровень циркулирующего LF может играть роль в поддержании хронического воспаления у людей с сахарным диабетом [50]. При исследовании двух однонуклеотидных полиморфизмов в гене *LF*, вызывающих замену двух аминокислотных остатков в N-концевой части молекулы, был показан повышенный

риск дислипидемии у пациентов с непереносимостью глюкозы ($n = 202$) по сравнению с донорами, толерантными к глюкозе ($n = 188$) [51]. Первый полиморфизм (rs1126477) приводит к замене Ala11Thr, второй полиморфизм (rs1126478) — к синонимичной замене Lys29Arg. Авторы основывались на предположении, что эти небольшие модификации могут влиять на взаимодействие LF с LRP1 или молекулами модифицированных LDL, тем самым изменяя скорость удаления липидов из кровообращения. Возможно, присутствие остатков Thr и Arg в положениях 11 и 29 белка способствует сильному связыванию LF с LRP1 на клетках, что может блокировать захват молекул HDL адипоцитами или связывание модифицированных LDL с макрофагами. Стоит отметить, что rs1126477 коррелирует с частотой периодонтита у людей вследствие разной бактерицидной активности вариантов LF [52, 53]. Положительно заряженный фрагмент N-концевой части LF также определяет противовоспалительные свойства белка. Оказалось, что концентрация LF отрицательно коррелировала с BMI, концентрацией TG и глюкозы и положительно — с концентрацией LDL в крови. При этом концентрация LF не была связана с вазодилатационной активностью стенки кровеносных сосудов у здоровых доноров, но положительно коррелировала с этим показателем у пациентов с ожирением и непереносимостью глюкозы [51].

Описанные выше результаты согласуются с результатами клинического исследования 45 пациентов с патологическим ожирением, имевших среднее значение BMI 53,4 кг/м² [54]. После приема пищи с высоким содержанием жиров была обнаружена корреляция между концентрацией LF и содержанием жирных кислот, продуктов перекисного окисления липидов, С-реактивного белка в крови. После приема такой пищи значительно повышался уровень TG, что усиливало окислительный стресс. В этом исследовании была выделена жировая ткань пациентов и изучена ее активность в зависимости от времени инкубации с LF. Было показано увеличение выживаемости клеток и снижение концентрации TG в культуральной среде в присутствии LF. Таким образом, уменьшение содержания циркулирующего LF связано с усилением воспаления и снижением толерантности к глюкозе — неотъемлемыми компонентами MS [54].

Приведенные выше факты позволили предположить, что повышение уровня LF будет защищать клетки от окислительного стресса и воспаления, связанного с приемом пищи, богатой жирами. Однако перед тем, как осветить клинические испытания влияния LF на обмен

липидов, следует уделить внимание механизм его действия на адипоциты. Активность адипоцитов в различных частях тела различается, и это отчасти объясняет клинические особенности различных типов ожирения. Например, абдоминальное ожирение, называемое также висцеральным, центральным и андронидным ожирением, обусловлено накоплением жировой ткани в брыжейке кишечника, под брюшной и в забрюшинном пространстве. Этот тип ожирения вызывает большие опасения по сравнению с ожирением в области бедер и ягодиц, связанным с накоплением периферического жира в подкожной клетчатке. Эти типы жировой ткани различаются по участию в метаболизме липидов и глюкозы. Так, подкожный жир накапливает энергию в адипоцитах в форме TG при положительном энергетическом балансе, то есть в условиях высококалорийной диеты (избыточного энергоснабжения) и при недостатке физической активности (низком потреблении энергии). В данном случае подкожный жир можно сравнить с метаболическим депо или буфером, который накапливает избыток жира. Известно, что подкожные адипоциты активно захватывают TG и свободные жирные кислоты во время постпрандиальной гиперлипидемии. Когда из-за генетической предрасположенности либо хронического стресса, обусловленного повышением уровня кортизола, истощается способность образовывать новые адипоциты либо накапливать в них подкожных жир, он депонируется в брюшной полости и даже в печени и мышечной ткани в виде так называемых эктопических отложений [43].

Подкожные адипоциты характеризуются меньшими размерами, большей чувствительностью к инсулину и липогенной активностью, а крупные адипоциты брюшной жировой ткани более склонны к липолизу и секретируют ряд провоспалительных факторов и адипокинов. Секретируемые адипоцитами факторы: IL-6, TNF- α , С-реактивный белок, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена 1, адипонектин, лептин и резистин участвуют в регуляции чувствительности тканей к инсулину, развитии воспалительного процесса, дисфункции эндотелия сосудов, тромбообразовании, что вносит вклад в патогенез атеросклероза [42, 43]. Накопление жира в подкожной клетчатке стимулируется эстрогеном и является защитным механизмом. Дефицит половых гормонов у женщин в период менопаузы приводит к накоплению жира в брюшной полости, повышая риск развития дислипидемии и сахарного диабета 2-го типа [43]. Интересно, что введение рекомбинантного LF самцам крыс в течение 2,5 месяца вызывало увеличение кон-

центрации тестостерона в образцах сыворотки в 3 раза с возрастанием отношения тестостерон/эстрадиол в 3,6–3,8 раза [55]. Кроме того, происходило достоверное понижение концентрации TG. После завершения курсового введения LF концентрация тестостерона монотонно снижалась в течение 7 недель до значений контрольной группы. Отсутствие резкого падения сывороточного уровня тестостерона после прекращения введения LF является принципиально важным отличием от действия натуральных и синтетических препаратов на основе андрогенов [56]. Хотя точный механизм влияния LF на синтез тестостерона у животных еще не установлен, заместительная терапия тестостероном нормализует патологические показатели обмена липидов и чувствительность к инсулину у мужчин с MS, а снижение концентрации тестостерона и глобулина, транспортирующего половые гормоны, ассоциировано с риском развития MS: отношение шансов составило 2,3 и 2,8 соответственно [57, 58].

Большинство экспериментальных исследований влияния LF на адипогенез свидетельствует об ингибирующем действии на дифференцировку и пролиферацию адипоцитов. При воздействии LF на линию клеток MC3T3-G2/PA6, происходящих из костей черепа мыши, наблюдалось снижение экспрессии генов адипонектина, *aP2* (белка адипоцитов и макрофагов, связывающего жирные кислоты) и транскрипционного фактора *c/EBP α* (ССААТ/энхансер-связывающий белок α), ключевого регулятора дифференцировки адипоцитов [59]. Кроме того, под действием LF снижался синтез рецептора, активируемого пролифератором пероксисом-гамма (*PPAR γ* — peroxisome proliferator-activated receptor). Вероятно, то, что данный ядерный рецептор вовлечен в ранние стадии дифференцировки фибробластов в адипоциты, объясняет подавление дифференцировки клеток MC3T3-G2/PA6 в адипоциты под действием LF [59]. Хотя снижение концентрации адипонектина, который оказывает антиатеросклеротическое и противовоспалительное действие и относится к защитным адипокинам, под действием LF можно было бы считать негативным эффектом, уменьшение экспрессии его гена все же стоит рассматривать как маркер ингибирования адипогенеза. LF также ингибировал образование адипоцитов из преадипоцитов мыши эмбрионального происхождения 3T3-L1 [60, 61]. Под действием LF снижалась экспрессия генов *PPAR γ* , синтазы жирных кислот и ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы В, отвечающих за липогенез. Активность ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы В ингибируется при фосфорилировании, катализируемом АМР-активируемой

протеинкиназой, которая в свою очередь переходит в активное состояние за счет фосфорилирования Thr 172 при добавлении к клеткам LF. Помимо этого, LF усиливал экспрессию и гипофосфорилирование белка ретинобластомы, который в таком состоянии нарушает адипогенез [60]. Однако описанные выше результаты, полученные на клетках мышей, принципиально отличались от результатов, полученных на выделенных из подкожного и висцерального жира преадипоцитах, стимулированных к дифференцировке в адипоциты [62]. Добавление LF (1 и 10 мкМ) стимулировало процесс адипогенеза, который был связан с повышенной экспрессией генов *PPAR γ* , синтазы жирных кислот, ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы В и адипонектина. Добавление LF также снижало фосфорилирование АМР-активируемой протеинкиназы, повышая активность ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы В и интенсивность синтеза жирных кислот. Параллельно с этим происходило фосфорилирование белка ретинобластомы, переводящее его в неактивную форму. Этот эффект в целом был связан с ингибированием продукции провоспалительных факторов (*IL-6* и *IL-8*, а также *MCP-1*) жировыми клетками и повышением чувствительности к инсулину под действием LF, что следует относить к благотворным эффектам этого белка. Дифференцировка преадипоцитов, полученных из плацентарной и подкожной жировой ткани крыс, ингибировалась под действием LF коровы [20]. Эффект сохранялся при действии на белок трипсина, но не пепсина, следовательно, пероральный прием LF должен сопровождаться защитой белка от действия желудочного сока. Интересно, что использованные в экспериментах преадипоциты содержат на поверхности *LRP-1* [20].

Экспрессия гена *LF* и концентрации белка в образцах жировой ткани человека ($n = 143$) находились на относительно высоком уровне и коррелировали с экспрессией *LRP1* [63]. У тучных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и повышенным содержанием TG в плазме крови была зафиксирована минимальная экспрессия гена *LF* в подкожной жировой ткани. Напротив, у худых субъектов экспрессия гена *LF* была значительно выше и увеличивалась при дифференцировке адипоцитов параллельно с экспрессией генов адипокинов (*PPAR γ* , синтазы жирных кислот, ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы В и адипонектина), но находилась в обратной зависимости от экспрессии гена *IL-6*. Индукция или нарушение адипогенеза приводили соответственно к увеличению либо уменьшению экспрессии LF при дифференцировке адипоцитов [63].

В клетках линии 3T3-L1 мышей и линии HepG2 человека LF стимулировал инсулин-зависимое фосфорилирование Ser473 в протеинкиназе В (Akt), которое нарушается при развитии резистентности клеток к инсулину [60, 62]. LF также стимулировал фосфорилирование Thr174 в AMP-зависимой протеинкиназе, которое снижает экспрессию *PPAR γ* , синтазы жирных кислот и ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы В, параллельно с уменьшением размера липидных капель в адипоцитах. Активность LF сохранялась и в случае воздействия провоспалительных цитокинов или дексаметазона на чувствительность клеток к инсулину [60]. При инкубации клеток с LF усиливалась их способность утилизировать глюкозу, что было связано с фосфорилированием Ser473 в Akt. При этом влияние LF на клетки не различалось для подкожной и висцеральной жировой ткани [62].

Эксперименты по влиянию выключения гена *LF* на активность и дифференцировку адипоцитов показали значительное снижение экспрессии генов адипогенеза и липогенеза (адипонектина, ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы) и чувствительности к инсулину (транспортера глюкозы 4 и субстрата инсулинового рецептора 1) параллельно с повышением экспрессии провоспалительных цитокинов (*TNF- α* , *IL-6* и *IL-8*), а добавление экзогенного LF нивелировало перечисленные эффекты выключения его гена [64].

Неожиданные результаты были получены при исследовании корреляции концентрации LF в плазме крови с ВМІ и резистентностью к инсулину в двух группах женщин: склонных к ожирению вследствие гинекологических хирургических вмешательств и с комбинацией патологического ожирения и билиопанкреатического шунтирования [65]. Хотя существовала отрицательная корреляция между ВМІ и концентрацией LF у склонных к ожирению женщин, такая связь отсутствовала у женщин с билиопанкреатическим шунтированием и ожирением, а резистентность к инсулину положительно коррелировала с концентрацией LF в плазме крови в каждой из изученных групп [65]. Следует отметить, что противоречие между данными этого исследования и данными о влиянии LF на резистентность к инсулину [51] можно объяснить тем, что во втором исследовании участвовали только мужчины. Следует также упомянуть о проспективном исследовании связи риска развития ишемической болезни сердца с концентрацией LF в образцах сыворотки крови пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [66]. У 200 пациентов, находившихся под наблюдением с 1984 по 2004 г., повышенная концентрация LF была ассоци-

ирована с риском развития ишемической болезни сердца, а у 198 пациентов контрольной группы без сахарного диабета такой связи выявлено не было [66].

Ожирение и резистентность к инсулину могут быть связаны с системным дефицитом IL-18 [67]. У мышей, нокаутированных по гену *IL-18* либо его рецептора, развиваются ожирение, гипергликемия, снижение чувствительности к инсулину и склонность к переданию. Наблюдается дефицит фосфорилирования STAT3, который запускает экспрессию генов ферментов глюконеогенеза. Известно, что LF усиливает секрецию данного цитокина. Например, у пациентов с гепатитом С, получавших LF коровы, значительно повышалась концентрация IL-18 в сыворотке крови [68]. В настоящее время системное увеличение концентрации данного цитокина признается фармакодинамическим показателем эффективности применения LF [69]. Таким образом, положительные эффекты LF при ожирении и резистентности к инсулину могут быть обусловлены индукцией синтеза IL-18.

При исследовании влияния LF на липолитическую активность зрелых адипоцитов, полученных из жира брыжейки крыс, наблюдалось дозозависимое увеличение концентрации глицерола в среде [70]. Этот эффект отсутствовал у LF, гидролизованного пепсином. Было доказано снижение экспрессии перилипина, который находится под контролем *PPAR γ* , а также повышение циклического AMP после инкубации адипоцитов с LF [70]. В следующей работе авторы показали, что в зрелых адипоцитах LF повышает активность протеинкиназы А, фосфорилирование гормон-чувствительной липазы, перилипина и чувствительного к циклическому AMP транскрипционного фактора (CREB — cyclic AMP response element binding protein) [71]. Была продемонстрирована активация ERK-сигнального пути и контролируемая CREB активация синтеза аденилатциклазы и гормон-чувствительной липазы. При нокаутировании гена *LRP1* с помощью антисмысловой РНК либо добавлении селективного ингибитора протеинкиназы А липолитический эффект LF в отношении зрелых адипоцитов нивелировался, но не зависел от блокатора β 1-адренергических рецепторов [71]. При исследовании влияния LF на токсичность смеси жирных кислот, которую авторы позиционировали как модель поражения печени при стеатозе, была использована линия HepG2 [72]. Под действием LF было отмечено снижение накопления липидов, вызванного жирными кислотами, и активности лактатдегидрогеназы и каспазы-3/7, что под-

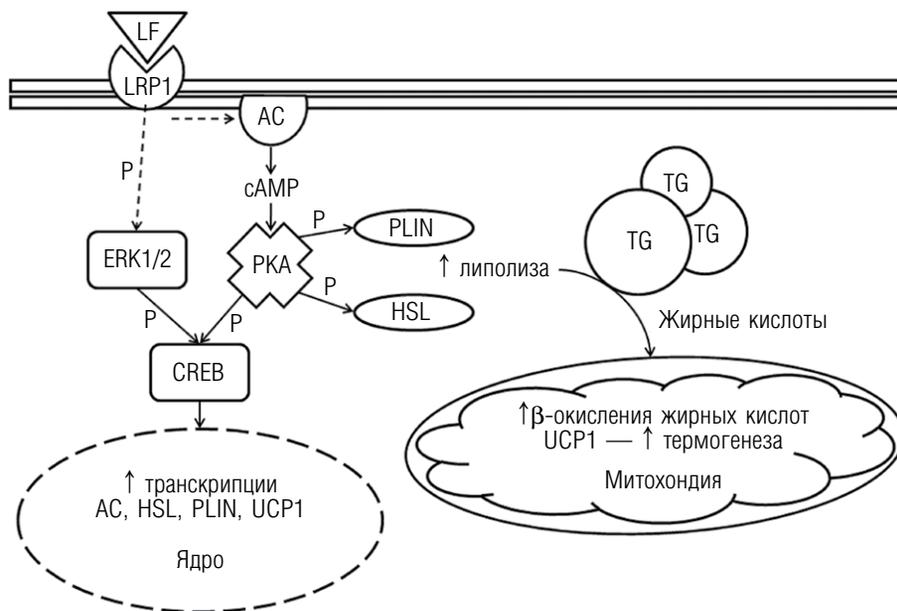


Рис. 2. Влияние лактоферрина на обмен липидов в буром жире (адаптировано по [74]). AC — аденилатциклаза, cAMP — циклический аденозинмонофосфат, HSL — гормончувствительная липаза, P — фосфорилирование, PLIN — перилипин

Fig. 2. The effect of lactoferrin on lipids metabolism on brown fat (adapted [74]). AC — adenylate cyclase, cAMP — cyclic adenosine monophosphate, P — phosphorylation, PLIN — perilipin

тверждалось увеличением доли живых клеток. Выживание HerG2 находилось в соответствии с фосфорилированием Akt, который ингибирует апоптоз клеток, зависящий от JNK-сигнального пути. Так, добавление ингибитора Akt нивелировало защитный эффект LF в данной модели липотоксичности [72]. Выше были приведены данные, что фосфорилирование Akt влияет на резистентность адипоцитов к инсулину [53]. По такому же принципу LF ингибировал апоптоз остеобластов, вызванный дефицитом сыворотки в культуральной среде [73]. Были изучены молекулярные мишени LF в адипоцитах бурого жира (рис. 2), ответственного за терморегуляцию [74]. При добавлении LF к перепрограммированным адипоцитам бурого жира синхронно увеличивались потребление клетками кислорода и экспрессия гена термогенина (*UCP1*, митохондриального разобщающего белка 1), продукт которого ответственен за разобщение процессов окисления и синтеза АТФ, ведущее к генерации тепла [75]. Активация синтеза *UCP1*, как и в случае активации LF процессов липолиза, опосредована участием LRP1, протеинкиназы A, циклического AMP и CREB [74]. Известно, что увеличение синтеза *UCP1* с помощью генетических подходов и фармакологических агентов снижает ожирение и увеличивает чувствительность к инсулину [76].

LF специфически взаимодействует с белком, связывающим инсулиноподобный росто-

вой фактор 3 (IGFBP-3), в культуре клеток молочной железы и молоке [77], что приводит к освобождению инсулиноподобного ростового фактора 3 и позволяет ему взаимодействовать с рецептором. Предполагается, что такое действие LF защищает клетки молочной железы коров до родов и при воспалении. Было также показано, что С-доля молекулы LF взаимодействует с рядом углеводов, в том числе с глюкозой, галактозой, маннозой, мальтозой, лактозой и сахарозой [78]. С учетом того что С-доля LF устойчива к протеолитической деградации [79] и она же снижает скорость всасывания углеводов, поступающих с пищей, возможно пероральное использование LF с целью снижения всасывания углеводов [78]. По схожему принципу действуют ингибиторы α-глюкозидазы, снижающие образование углеводов в кишечнике, а следовательно, и их всасывание.

Влияние LF на обмен липидов было подтверждено в опытах на животных, результаты которых суммированы в таблице. Например, при добавлении LF коровы в рацион мышей (10 г/кг корма) через месяц снижалась концентрация холестерина и TG в крови, а также количество холестерина в печени [32]. Введение LF коровы с помощью желудочной интубации в течение месяца также привело к уменьшению массы жира брюшечки и содержания TG в печени [80]. При использовании мышей, гомозиготных по дефекту рецептора лептина (генетическая модель ожирения), введение LF

Эффекты лактоферрина при различных способах введения лабораторным животным
The effect of lactoferrin at different variants of administration to laboratory animals

Вид животного (порода/линия, возраст), особые условия эксперимента	Доза и источник LF	Способ и длительность введения	Эффект	Источник
Мыши (ICR, 7 недель)	100 мг LF коровы/день	Желудочный зонд, 4 недели	↓ массы брыжеечного жира, ↓ TG в печени	[80]
Мыши (ICR, 5 недель), диета с 30 % сала	10 мг LF коровы/г корма	С кормом, 4 недели	↓ TG и жирных кислот в плазме крови, ↑ HDL в плазме крови, ↓ TG и холестерина в печени	[32]
Мыши (C57BL/6J, 6 недель), диета с 60 % энергии за счет жира	LF коровы, 15 % общего белка (казеина)	С кормом, 100-дневная диета и 50 дней с сокращением энергии до 70 %	↓ массы тела и % жира, ↓ размера адипоцитов, ↓ экспрессии <i>MCP-1</i> в адипоцитах и лептина в мышцах, ↑ толерантности к глюкозе	[83]
Мыши (C57BL/6, 4 недели), диета с 60 % энергии за счет жира	LF, 2 % раствор	<i>Ad libitum</i> с питьевой водой, 12 недель	↓ BMI, размера адипоцитов, ↑ толерантности к глюкозе, ↓ TG, холестерина, лептина в плазме крови, ↓ TG в печени	[87]
Мыши (C57BL/6JNarl, 8 недель), введение сиропа кукурузы с водой	200 мг LF коровы/кг/день	Совместно с сиропом, 8 недель	↓ массы тела, печени, селезенки, ↓ TG и холестерина, инсулина в крови, ↓ степени стеатоза печени и липидных капель, ↑ толерантности к глюкозе, адипонектина	[89]
Мыши (C57BL/6J, 4 недели), 8 недель диеты с 40 % энергии за счет жира	100 мг LF коровы/кг/день	<i>Per os</i> , 12 недель	↓ массы тела и брыжеечного жира, ↓ холестерина, глюкозы, TNF- α , IL-1 β в крови, ↓ лептина в брыжеечном жире	[91]
Мыши (C57/BL6J, 3–4 недели), 8 недель диеты с 45 % энергии за счет жира	LF коровы, 20 % энергии за счет LF	С кормом, 8 недель	↓ жира в фекалиях, ↓ экспрессии проопиомеланокортина в гипоталамусе, ↓ лептина и кортикостерона в плазме крови	[34]
Мыши (C57BL/6J, 4 недели), диета с 45 % энергии за счет жира	100 мг LF коровы/кг	<i>Per os</i> , 15 недель	↓ массы тела, брыжеечного жира, печени, ↓ инсулина, глюкозы, LDL, MCP-1, лептина в плазме крови, ↓ TG, холестерина, MCP-1 в печени, ↑ толерантности к глюкозе	[114]
Крысы (Wistar, 5 недель)	LF коровы и LF человека, 100 мг/кг	Внутрибрюшинно, однократно	↑ жирных кислот в плазме крови	[36, 37]
Крысы (белые, 2 месяца)	200 мг LF человека/кг/день	<i>Per os</i> , 2,5 месяца	↑ тестостерона, 17-ОН-прогестерона, прогестерона в плазме крови, ↓ эстрадиола и TG в плазме крови	[55]
Крысы (F344/DuCrj, 5 недель)	LF коровы, 0,2 % от массы корма	С кормом, 40 недель	↓ TG в плазме крови	[81]

Вид животного (порода/линия, возраст), особые условия эксперимента	Доза и источник LF	Способ и длительность введения	Эффект	Источник
Крысы (Спрег-Доули, 6–7 недель), 8 недель диеты с 40 % энергии за счет жира	LF коровы, 10 % от массы корма	С кормом, 10 дней	↓ лептина в плазме крови	[84]
Крысы (OP-CD, 6 недель), 8 недель диеты с 40 % энергии за счет жира	LF коровы, 15 % от массы корма	С кормом, 10 дней	↓ массы тела и жира, ↑ толерантности к глюкозе, ↓ лептина, глюкозозависимого инсулилотропного полипептида, инсулина и амилина в плазме крови	[85]
Крысы (Спрег-Доули), диета с 1 % холестерина, 0,5 % холевой кислоты и 5 % сала	200 мг LF коровы/кг/день	Желудочный зонд, 4 недели	↓ массы тела, ↑ HDL в плазме крови, ↓ глюкозы, TG, LDL, лептина, гомоцистеина в плазме крови	[86]
Крысы (Спрег-Доули, 6 недель), диета с 0,3 % холестерина	LF коровы, 5 % от массы корма	С кормом, 21 день	↓ холестерина в печени, ↑ холестерина и копростанола в фекалиях	[33]
Крысы (Wistar-Imamichi, 8 недель)	LF коровы, 38–1280 нмоль/кг	Внутривенно, однократно	↓ кровяного давления (дозозависимое)	[93]
Кролики (Новозеландские белые), введение хиломикронов, меченных [³ H]-ретинолом и [¹⁴ C]-олеатом	80 мг LF человека/кг	Внутривенно совместно с мечеными хиломикронами, однократно	↓ скорости элиминации ремнантов хиломикронов	[12]
Свиньи (микроминипиги, 16 недель), диета с 0,5 % холестерина и 6 % сала	500 мг LF коровы/день	<i>Per os</i> , в капсулах, устойчивых к желудочному соку, 8 недель	↓ холестерина и LDL в плазме крови, ↓ атеросклеротического поражения правой коронарной артерии, ↑ экспрессии <i>LDLR</i> в печени	[90]
Телята (Голштино-фризская порода, 4 дня)	3 г LF коровы/день	<i>Per os</i> , 10 дней, затем внутривенно однократно 50 нг/кг липополисахарида	↓ TG, холестерина, VLDL, LDL, IL-1β в плазме крови	[88]

per os (10 мг/день) препятствовало увеличению массы тела, снижая концентрацию холестерина в плазме крови [61]. У крыс, получавших добавку LF коровы в течение 10 месяцев, концентрация TG уменьшалась [81]. После развития у мышей ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, добавление в рацион LF привело к снижению массы тела [82]. В частности, LF ускорял потерю животными массы и уменьшение размера жировых клеток, а также снижал концентрацию глюкозы в крови. Более того, мыши, получавшие LF, потреб-

ляли меньшее количество жира из пищи [82]. После развития у мышей ожирения вследствие богатой жирами диеты ограничивали потребление энергии на 30 % и сравнивали диету, состоящую из казеина, и диету, в которой 15 % казеина было заменено на LF [83]. В группе LF была зафиксирована достоверная потеря массы тела, снижение содержания жира, уменьшение размера адипоцитов. Более того, во время фазы восстановления в группе LF повышалась толерантность к глюкозе, снижалась экспрессия гена *MCP-1* в адипоцитах и лептина в мыш-

цах [83]. При исследовании влияния LF, инсулина и их комбинации на модели ожирения у крыс был продемонстрирован синергизм применения препаратов для снижения массы тела животных, потребления энергии и нормализации концентрации лептина [84]. Более детальный анализ гормонов в модели ожирения у крыс подтвердил снижение концентрации лептина, глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида, инсулина и амилина в ответ на введение LF [85]. В этом исследовании было показано, что LF нормализовал содержание гликогена и экспрессию генов транспортера глюкозы 2, фосфофруктокиназы, гликогенсинтазы 2 и карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 в печени, что свидетельствует в пользу снижения интенсивности гликолиза и бета-окисления жирных кислот [85]. Снижение концентрации лептина при применении LF коровы было подтверждено при моделировании ожирения у крыс при диете с повышенным содержанием холестерина [86]. При комбинировании LF и антидиабетического средства метформина в модели ожирения у мышей были получены данные об их синергичном действии, которое выражалось в уменьшении массы висцерального жира, накопления TG в печени, снижении синтеза липогенных и повышении синтеза липолитических ферментов [87]. Наконец, только в группе мышей с комбинацией метформина и LF было зафиксировано снижение синтеза 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, которая лимитирует скорость биосинтеза холестерина [87].

При исследовании влияния введения липополисахарида телятам, получавшим в течение предшествующих десяти дней 3 грамма LF в день, было установлено, что через 12 часов после введения эндотоксина концентрация IL-1 β , VLDL, LDL, TG и жирных кислот у телят, получавших LF, была снижена по сравнению с контрольной группой [88]. Эти данные подтверждают, что LF ингибирует индуцированные эндотоксином изменения метаболизма липидов у телят. Показано благотворное влияние LF на мышечной модели MS, вызванного диетой с добавлением сиропа кукурузы с высоким содержанием фруктозы, который усиливает пролиферацию кишечной микрофлоры и проникновение эндотоксинов в кровотоки [89]. У мышей, получавших LF, снижалась концентрация эндотоксина, провоспалительных цитокинов, TG и 4-гидроксиноненаля, продукта перекисидации липидов, но повышалась концентрация адипонектина. Кроме того, под действием LF происходило снижение массы печени и уменьшение синтеза TG и холестерина, активирующих в данной

модели стеатоз печени [89]. Исследование влияния LF коровы на развитие атеросклеротических поражений, вызванных диетой с высоким содержанием холестерина и TG, у микроминопигов показало достоверное снижение поражения артерий у животных [90]. Прием LF привел к снижению холестерина LDL в образцах сыворотки крови. Кроме того, авторы продемонстрировали достоверное увеличение экспрессии гена *LDLR* (рецептора LDL) и генов ферментов биосинтеза стеролов в печени животных, получавших LF [90]. При исследовании влияния LF коровы на ожирение и состояние микробиоты у мышей, находившихся на диете с высоким содержанием жира, была отмечена нормализация массы тела животных, показателей обмена липидов и глюкозы, снижение стеатоза печени и концентрации эндотоксинов, а также снижение экспрессии генов лептина и ингибитора активатора плазминогена 1 [91]. Наблюдалось позитивное изменение микробиоты животных, получавших LF коровы, выразившееся в увеличении количества *Bifidobacterium* spp. и *Akkemansia* spp. и подавлении роста *Enterobacteriales* [91].

Интересные результаты связи экспрессии гена *LF* и нарушения обмена липидов были получены в модели стеатоза, вызванного однократным облучением (6 Гр) 4-недельных мышей [92]. Облучение приводило к снижению концентрации гормона роста соматотропина, а при количественном анализе профиля экспрессии с помощью микрочипов в печени было зафиксировано понижение экспрессии гена *LF*, а также снижение количества LF на уровне белка. Параллельно с этим через 5 недель было зарегистрировано значительное накопление TG в печени. Добавление соматотропина к культурам гепатоцитов мыши (AML12) и человека (MHA и HL-7702) увеличивало экспрессию гена *LF* и синтез белкового продукта. Для увеличения экспрессии соматотропина и *LF* был использован фитоэстроген — куместрол (3,9-дигидрокси-[1]бензофуоро[3,2-с]хромен-6-он). При ежедневном введении куместрола в дозе 0,5 мкг/г массы тела на фоне облучения содержание TG в печени нормализовалось до уровня контрольной группы мышей. Важно отметить, что разработанная модель прошла сравнение с описанными ранее моделями стеатоза при введении фруктозы либо диеты с высоким содержанием жира, при которых куместрол также нивелировал накопление TG в печени [92].

Одним из патогенетических факторов MS является гипертензия. Известно, что LF коровы при внутривенном введении крысам снижал артериальное давление, но не влиял на частоту сердечных сокращений [93]. Эффект LF, ве-

роятно, был опосредован оксидом азота (NO). Учитывая, что его действие было отменено налоксоном — антагонистом μ -опиоидных рецепторов, преодолевающим гематоэнцефалический барьер, — можно предположить, что и действие LF затрагивает центральную опиоидергическую систему. Известно, что LF преодолевает гематоэнцефалический барьер и оказывает анальгетическое действие [94]. Продукт пепсинового гидролиза LF коровы, 74Leu-Arg-Pro-Val-Ala-Ala79, ингибирует ангиотензинпревращающий фермент и снижает давление у крыс [95]. Позже при анализе пептидов гидролизата LF — 70Asp-Pro-Tyr-Lys-Leu-Arg-Pro76, 71Pro-Tyr-Lys-Leu-Arg-Pro76, 72Tyr-Lys-Leu-Arg-Pro76 и 130Gly-Phe-Leu-Arg-Pro134 — было показано, что все они обладают способностью понижать уровень ангиотензина II и систолическое давление у крыс [96]. При этом пептид перечисленных фрагментов LF, Leu-Arg-Pro, встречающийся в последовательности LF коровы три раза (74–76, 132–134, 427–429), характеризовался минимальным значением IC_{50} 350 нМ для ангиотензинпревращающего фермента и при пероральном введении дозы 10 мг/кг снижал систолическое давление у спонтанно гипертензивных крыс на 27 мм рт. ст. [97]. При исследовании *in vitro* было выявлено дозозависимое расслабляющее действие LF на изолированную грудную аорту, при этом наблюдалось ингибирование вазоконстрикции и ангиотензинпревращающего фермента. Более того, фрагмент 20–25 N-концевого пептида LF коровы, лактоферрицина В (20Arg-Arg-Trp-Gln-Trp-Arg25), также понижал кровяное давление у крыс [98]. Помимо ингибирования ангиотензинпревращающего фермента фрагменты лактоферрицина В и пепсиновый гидролизат LF ингибировали эндотелинпревращающий фермент [97]. Недавно на эндотелиальных клетках пупочного канатика (HUVEC) было показано, что LF понижает соотношение ключевых медиаторов сердечно-сосудистой системы тромбоксана (TXA2) и простаглицина (PGI2), что способствует вазодилатации и дезагрегации тромбоцитов, а также стимулирует синтез витамина B₆ за счет активации экспрессии гена пиридоксальфосфатазы [99].

При выполнении доклинических испытаний LF коров, защищенного от воздействия желудочного сока специальными капсулами, у группы здоровых добровольцев было отмечено достоверное снижение концентрации холестерина и TG в крови [31]. Одним из эффектов чрезмерного употребления алкоголя является увеличение концентрации TG в крови (более 500 мг/дл), которое связано с увеличением синтеза и ингибированием окисления жир-

ных кислот, что приводит к накоплению TG в гепатоцитах и ожирению. Введение LF (доза 450 мг/день, разделенная на три приема) приводило к снижению концентрации TG до нормальных значений в течение 1–2 дней, в контрольной группе эффекта нормализации TG не наблюдалось в течение недели [100]. При длительном введении LF в такой же дозе через 4 недели у 6 из 8 добровольцев концентрация холестерина снижалась до 210 мг/дл, а у двух человек с низкой концентрацией холестерина (170 мг/дл) LF не привел к изменению концентрации [31, 100]. Учитывая, что через 2 месяца у принимавших LF людей наблюдалось снижение массы тела на 2–6 кг и уменьшение окружности талии на 2–3 см, а после приема пищи происходило повышение температуры тела, авторы предположили, что LF ускорял процессы основного обмена и окисления жирных кислот, то есть уменьшал запасы жира в организме. Кроме того, эффекты LF могли включать нарушение рециркуляции желчных кислот, о чем сообщалось выше [33].

Следующее исследование включало группу из 26 человек, страдающих абдоминальным ожирением: BMI > 25 кг/м² [101]. Как уже упоминалось, этот тип ожирения особенно опасен, поскольку он сопровождается MS с дислипидемией, гиперинсулинемией, сниженной толерантностью к глюкозе и гипертензией. В течение 8 недель пациенты основной группы получали LF коров (300 мг/день в капсулах, защищавших белок от желудочного сока), а контрольная группа получала плацебо. Было отмечено достоверное снижение массы тела (в среднем на 1,5 кг), BMI (на 0,6 кг/м²), уменьшение окружности бедер (на 2,6 см) и окружности талии (на 4,4 см) [101].

При клиническом исследовании антидиабетического действия LF сравнивали две группы по 30 молодых пациентов (14 ± 3 года) с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, пациенты одной группы получали стандартную терапию (метформин и сульфонилмочевину), а другой — принимали по 250 мг/день LF в виде капсул в течение 3 месяцев [102]. Применение LF привело к нормализации гликированного гемоглобина (HbA1c), BMI, концентрации TG и холестерина LDL, а также достоверному снижению концентрации провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6). Кроме того, было зафиксировано увеличение активности супероксиддисмутазы в образцах сыворотки крови и количества транскрипционного фактора антиоксидантной защиты (Nrf2) и PPAR γ в экстракте ядер моноцитов [102]. Нами было независимо показано, что LF увеличивает стабильность Nrf2 в экспериментах на культуре клеток и у животных [103].

Одно из самых опасных осложнений сахарного диабета — образование ран, превращающихся в труднозаживающие язвы, которые являются результатом периферической невропатии, ухудшения кровоснабжения, ишемии и инфекций. Подверженность бактериальным инфекциям у пациентов с диабетом может быть результатом повышения содержания конечных продуктов гликирования, которые связываются с антибактериальными белками (включая LF и лизоцим) и снижают их антимикробную активность [104]. Механизм защитного действия LF при заживлении ран включает регуляцию воспалительных процессов, активности фибробластов и кератиноцитов, а также ангиогенеза [105]. Проведены I и II фазы клинических исследований рекомбинантного LF человека для лечения диабетических ран ($n = 55$). Побочных эффектов LF отмечено не было. При местном нанесении LF в форме геля раны заживали в два раза чаще, чем в группе плацебо [106]. Известно, что LF положительно влияет на ангиогенез за счет активации экспрессии фактора роста эндотелия сосудов [107], что, вероятно, обусловлено стабилизацией гипоксия-индуцибельного фактора [108]. При стабилизации гипоксия-индуцибельного фактора LF увеличивает синтез эритропоэтина, при этом ряд эффектов LF совпадает с эффектами эритропоэтина, не связанными с гемопоэзом [108, 109]. При введении эритропоэтина мышам, содержащимся на диете, обогащенной жирами, снижалась экспрессия *TNF- α* макрофагами и *IL-1 β* адипоцитами [110], а также значительно увеличивался синтез UCP1 в буром жире наряду с повышением экспрессии

PPAR γ и восстановлением чувствительности к инсулину [111]. Высокая экспрессия рецептора эритропоэтина обнаружена в жировой ткани и гипоталамусе [112]. На генетической модели с выключением экспрессии рецептора эритропоэтина в негематопоэтических тканях было продемонстрировано развитие ожирения и толерантности к инсулину и лептину у мышей. Было показано участие эритропоэтина в регуляции дифференцировки адипоцитов, экспрессии проопиомеланокортина в гипоталамусе и потенцировании ответа гипоталамуса на лептин [112, 113]. У мышей, содержащихся на высокожировой диете, LF снижал экспрессию проопиомеланокортина в гипоталамусе, а также уровень лептина и кортикостерона в плазме крови [34, 114]. Если у человека кортикостерон выступает малоактивным минералокортикоидом, то у грызунов он является основным глюкокортикоидом и гормоном стресса — аналогом кортизола у человека. Обобщенная схема обмена LF и его эффектов при MS представлена на рис. 3.

Важное преимущество LF состоит в плейотропности эффектов, а именно регуляции гомеостаза липидов, глюкозы и кровяного давления, что делает его перспективным средством для профилактики и лечения метаболических расстройств: ожирения, сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии и гипертензии. Многие лекарственные средства, используемые при MS, характеризуются токсичностью и серьезными побочными эффектами. Например, некоторые из гиполипидемических средств (никотиновая кислота и ее производные) снижают уровень холестерина и TG, но могут нарушать

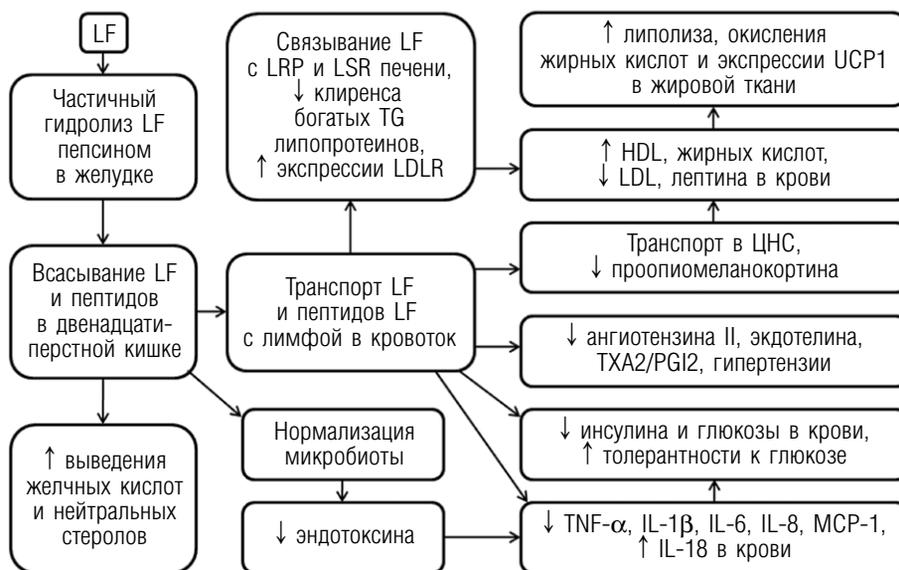


Рис. 3. Обобщенная схема обмена лактоферрина и его эффектов при метаболическом синдроме
 Fig. 3. Scheme summarized metabolism of lactoferrin and its effects in metabolic syndrome

толерантность к глюкозе. Статины, вмешиваясь в синтез холестерина, вызывают снижение синтеза коэнзима Q₁₀ и приводят к усугублению окислительного стресса [115]. Следует подчеркнуть, что до сих пор ни в одном из испытаний LF, проведенных на животных и людях, не было зарегистрировано токсичности LF. Даже длительное употребление людьми LF в высоких дозах (3 г/день в течение года) не вызывало каких-либо побочных эффектов [81, 116, 117]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) присвоило LF статус: «общепризнанный безопасным» (GRAS) [118], и на этом основании LF коровы используют в качестве добавки к различным пищевым продуктам, в том числе к детскому питанию. Европейская организация по безопасности пищевых продуктов (EFSA) также признала LF коровы безопасным пищевым ингредиентом [119]. Мировое производство LF на конец 2000-х гг. оценивалось в 60 тонн в год [120], и, судя по международным симпозиумам, которые проводятся с периодичностью раз в два года уже на протяжении 26 лет и посвящены свойствам и новым функциям LF, объемы производства LF неуклонно растут. В нашей стране в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (филиал «Медгамал») выпускается препарат Лапрот, содержащий LF грудного молока, предназначенный для внутривенного введения и зарегистрированный в регистре лекарственных средств России (РУ № ЛС-002374), ранее он выпускался в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена. На рынке также представлены многочисленные пищевые добавки на основе LF коровы. Остается надеяться, что программа Союзного государства по выведению на рынок рекомбинантного LF человека в молоке трансгенных коз, начавшаяся с испытания генетических конструкций на мышах более 10 лет назад [121], все же дойдет до потребителя (не стоит забывать, что очищенный рекомбинантный LF был эффективен даже при купировании последствий нейродегенеративных процессов) [103].

В обзор включены результаты, полученные при поддержке гранта РФФИ 17-04-00530 и грантов Президента РФ МК-5074.2016.4 и МД-5133.2018.4.

Литература

- Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215-225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>.
- Zhang X, Beynen AC. Lowering effect of dietary milk-whey protein v. casein on plasma and liver cholesterol concentrations in rats. *Br J Nutr*. 2007;70(01):139. <https://doi.org/10.1079/bjn19930111>.
- McCrorry C, Layte R. Breastfeeding and risk of overweight and obesity at nine-years of age. *Soc Sci Med*. 2012;75(2):323-330. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.02.048>.
- Imai CM, Gunnarsdottir I, Thorisdottir B, et al. Associations between infant feeding practice prior to six months and body mass index at six years of age. *Nutrients*. 2014;6(4):1608-1617. <https://doi.org/10.3390/nu6041608>.
- Huang J, Zhang Z, Wu Y, et al. Early feeding of larger volumes of formula milk is associated with greater body weight or overweight in later infancy. *Nutr J*. 2018;17(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0322-5>.
- Yan J, Liu L, Zhu Y, et al. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14:1267. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1267>.
- Jensen RG. The lipids in human milk. *Prog Lipid Res*. 1996;35(1):53-92. [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(95\)00010-0](https://doi.org/10.1016/0163-7827(95)00010-0).
- Климов А.Н., Никуличева Н.Г. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с. [Klimov AN, Nikulicheva NG. Obmen lipidov i lipoproteinov i ego narusheniya. Saint Petersburg: Piter Kom; 1999. 512 p. (In Russ.)]
- Huettinger M, Retzek H, Eder M, Goldenberg H. Characteristics of chylomicron remnant uptake into rat liver. *Clin Biochem*. 1988;21(2):87-92. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(88\)80093-6](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(88)80093-6).
- Ziere GJ, Bijsterbosch MK, van Berkel TJ. Removal of 14 N-terminal amino acids of lactoferrin enhances its affinity for parenchymal liver cells and potentiates the inhibition of beta- very low density lipoprotein binding. *J Biol Chem*. 1993;268(36):27069-27075.
- Strickland DK, Ashcom JD, Williams S, et al. Sequence identity between the alpha 2-macroglobulin receptor and low density lipoprotein receptor-related protein suggests that this molecule is a multifunctional receptor. *J Biol Chem*. 1990;265(29):17401-17404.
- Huettinger M, Retzek H, Hermann M, Goldenberg H. Lactoferrin specifically inhibits endocytosis of chylomicron remnants but not alpha-macroglobulin. *J Biol Chem*. 1992;267(26):18551-18557.
- Herz J, Strickland DK. LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor. *J Clin Invest*. 2001;108(6):779-784. <https://doi.org/10.1172/JCI13992>.
- Meiinger M, Haumer M, Szakmary KA, et al. Removal of lactoferrin from plasma is mediated by binding to low density lipoprotein receptor-related protein/alpha 2-macroglobulin receptor and transport to endosomes. *FEBS Lett*. 1995;360(1):70-74. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)00082-k](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00082-k).
- Dijk MCM, Ziere GJ, Berkel TJC. Characterization of the chylomicron-remnant-recognition sites on parenchymal and Kupffer cells of rat liver Selective inhibition of parenchymal cell recognition by lactoferrin. *Eur J Biochem*. 1992;205(2):775-784. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1992.tb16842.x>.

16. Crawford SE, Borensztajn J. Plasma clearance and liver uptake of chylomicron remnants generated by hepatic lipase lipolysis: evidence for a lactoferrin-sensitive and apolipoprotein E-independent pathway. *J Lipid Res.* 1999;40(5):797-805.
17. van Dijk MCM, Ziere GJ, Boers W, et al. Recognition of chylomicron remnants and β -migrating very-low-density lipoproteins by the remnant receptor of parenchymal liver cells is distinct from the liver α 2-macroglobulin-recognition site. *Biochem J.* 1991;279(3):863-870. <https://doi.org/10.1042/bj2790863>.
18. Ji ZS, Mahley RW. Lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans and the LDL receptor-related protein. Further evidence supporting the importance of direct binding of remnant lipoproteins to HSPG. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(12):2025-2031. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.14.12.2025>.
19. Willnow TE, Goldstein JL, Orth K, et al. Low density lipoprotein receptor-related protein and gp330 bind similar ligands, including plasminogen activator-inhibitor complexes and lactoferrin, an inhibitor of chylomicron remnant clearance. *J Biol Chem.* 1992;267(36):26172-26180.
20. Ono T, Morishita S, Fujisaki C, et al. Effects of pepsin and trypsin on the anti-adipogenic action of lactoferrin against pre-adipocytes derived from rat mesenteric fat. *Br J Nutr.* 2011;105(2):200-211. <https://doi.org/10.1017/S0007114510003259>.
21. Hofmann SM, Zhou L, Perez-Tilve D, et al. Adipocyte LDL receptor-related protein-1 expression modulates postprandial lipid transport and glucose homeostasis in mice. *J Clin Invest.* 2007;117(11):3271-3282. <https://doi.org/10.1172/JCI31929>.
22. Vassiliou G, Benoist F, Lau P, et al. The low density lipoprotein receptor-related protein contributes to selective uptake of high density lipoprotein cholesteryl esters by SW872 liposarcoma cells and primary human adipocytes. *J Biol Chem.* 2001;276(52):48823-48830. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103954200>.
23. Brandl N, Zemmann A, Kaupel I, et al. Signal transduction and metabolism in chondrocytes is modulated by lactoferrin. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(1):117-125. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.08.012>.
24. Grey A, Banovic T, Zhu Q, et al. The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 is a mitogenic receptor for lactoferrin in osteoblastic cells. *Mol Endocrinol.* 2004;18(9):2268-2278. <https://doi.org/10.1210/me.2003-0456>.
25. Takeuchi T, Kitagawa H, Harada E. Evidence of lactoferrin transportation into blood circulation from intestine via lymphatic pathway in adult rats. *Exp Physiol.* 2004;89(3):263-270. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2003.026633>.
26. Kajikawa M, Ohta T, Takase M, et al. Lactoferrin inhibits cholesterol accumulation in macrophages mediated by acetylated or oxidized low-density lipoproteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Lipids and Lipid Metabolism.* 1994;1213(1):82-90. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(94\)90225-9](https://doi.org/10.1016/0005-2760(94)90225-9).
27. Костевич В.А., Соколов А.В., Захарова Е.Т., Васильев В.Б. Анализ содержания и насыщенности железом и медью лактоферрина в молоке у женщин с первого дня и до 5 лет лактации // Медицинский академический журнал. – 2014. – Т. 14. – № 1. – С. 80–86. [Kostevich VA, Sokolov AV, Zakharova ET, Vasil'ev VB. Analysis of lactoferrin concentration and iron/copper saturation in breast milk women from day 1 to 5 years of lactation. *Med Acad J.* 2014;14(1):80-86. (In Russ.)]
28. Suginozaki Y, Miyazaki A, Hakamata H, et al. The heparin-bound fraction of human lipoprotein-deficient serum inhibits endocytic uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages. *Atherosclerosis.* 1996;120(1-2):167-179. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(95\)05698-x](https://doi.org/10.1016/0021-9150(95)05698-x).
29. Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, et al. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem.* 1992;267(21):14987-14997.
30. Thornalley PJ. Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 1998;44(7):1013-1023.
31. Shimizu H. Development of an enteric-coated lactoferrin tablet and its application. *BioMetals.* 2004;17(3):343-347. <https://doi.org/10.1023/b:biom.0000027715.72746.03>.
32. Takeuchi T, Shimizu H, Ando K, Harada E. Bovine lactoferrin reduces plasma triacylglycerol and NEFA accompanied by decreased hepatic cholesterol and triacylglycerol contents in rodents. *Br J Nutr.* 2004;91(4):533-538. <https://doi.org/10.1079/BJN20041090>.
33. Nakamura K, Morishita S, Ono T, et al. Lactoferrin interacts with bile acids and increases fecal cholesterol excretion in rats. *Biochem Cell Biol.* 2017;95(1):142-147. <https://doi.org/10.1139/bcb-2016-0052>.
34. McManus B, Korpela R, O'Connor P, et al. Compared to casein, bovine lactoferrin reduces plasma leptin and corticosterone and affects hypothalamic gene expression without altering weight gain or fat mass in high fat diet fed C57/BL6J mice. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12:53. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0049-7>.
35. Fang B, Zhang M, Tian M, et al. Bovine lactoferrin binds oleic acid to form an anti-tumor complex similar to HAMLET. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841(4):535-543. <https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2013.12.008>.
36. Соколов А.В., Власенко А.Ю., Костевич В.А., и др. Цитотоксические свойства комплексов лактоферрина с ненасыщенными жирными кислотами // Acta Naturae. – 2017. – Т. 9. – № S. – С. 47. [Sokolov AV, Vlasenko AY, Kostevich VA, et al. Tsitotoksicheskie svoystva kompleksov laktoferrina s nenasyschennymi zhirnymi kislotami. *Acta Naturae.* 2017;9(S):47. (In Russ.)]
37. Соколов А.В., Власенко А.Ю., Костевич В.А., и др. Взаимодействие церулоплазмينا с комплексом лактоферрина и олеиновой кислоты // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т. 16. – № 4. – С. 233–234. [Sokolov AV, Vlasenko AY, Kostevich VA, et al. Vzaimodeystvie tseruloplazmina s kompleksom laktoferrina i oleinovy kisloty. *Med Acad J.* 2016;16(4):233-234. (In Russ.)]
38. Yen FT, Mann CJ, Guermani LM, et al. Identification of a lipolysis-stimulated receptor that is distinct from the

- LDL receptor and the LDL receptor-related protein. *Biochemistry*. 1994;33(5):1172-1180. <https://doi.org/10.1021/bi00171a017>.
39. Mann CJ, Khallou J, Chevreuril O, et al. Mechanism of Activation and Functional Significance of the Lipolysis-Stimulated Receptor. Evidence for a Role as Chylomicron Remnant Receptor. *Biochemistry*. 2002;34(33):10421-10431. <https://doi.org/10.1021/bi00033a014>.
 40. Ahmad N, Girardet JM, Akbar S, et al. Lactoferrin and its hydrolysate bind directly to the oleate-activated form of the lipolysis stimulated lipoprotein receptor. *FEBS J*. 2012;279(23):4361-4373. <https://doi.org/10.1111/febs.12026>.
 41. Stenger C, Hanse M, Pratte D, et al. Up-regulation of hepatic lipolysis stimulated lipoprotein receptor by leptin: a potential lever for controlling lipid clearance during the postprandial phase. *FASEB J*. 2010;24(11):4218-4228. <https://doi.org/10.1096/fj.10-160440>.
 42. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest*. 2007;117(9):2621-2637. <https://doi.org/10.1172/JCI31021>.
 43. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11(1):11-18. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x>.
 44. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-1428. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66378-7).
 45. Moreno-Navarrete JM, Fernandez-Real JM. Antimicrobial-sensing proteins in obesity and type 2 diabetes: the buffering efficiency hypothesis. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S335-341. <https://doi.org/10.2337/dc11-s238>.
 46. Benson TW, Weintraub NL, Kim HW, et al. A single high-fat meal provokes pathological erythrocyte remodeling and increases myeloperoxidase levels: implications for acute coronary syndrome. *Lab Invest*. 2018;98(10):1300-1310. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0038-3>.
 47. Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res*. 2008;49(9):1894-1903. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800132-JLR200>.
 48. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>.
 49. Walrand S, Guillet C, Boirie Y, Vasson MP. *In vivo* evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. *J Leukoc Biol*. 2004;76(6):1104-1110. <https://doi.org/10.1189/jlb.0104050>.
 50. Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, Bassols J, et al. Decreased circulating lactoferrin in insulin resistance and altered glucose tolerance as a possible marker of neutrophil dysfunction in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):4036-4044. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0215>.
 51. Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, Bassols J, et al. Association of circulating lactoferrin concentration and 2 nonsynonymous LTF gene polymorphisms with dyslipidemia in men depends on glucose-tolerance status. *Clin Chem*. 2008;54(2):301-309. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.095943>.
 52. Velliyagounder K, Kaplan JB, Furgang D, et al. One of Two Human Lactoferrin Variants Exhibits Increased Antibacterial and Transcriptional Activation Activities and Is Associated with Localized Juvenile Periodontitis. *Infect Immun*. 2003;71(11):6141-6147. <https://doi.org/10.1128/iai.71.11.6141-6147.2003>.
 53. Wu YM, Juo SH, Ho YP, et al. Association between lactoferrin gene polymorphisms and aggressive periodontitis among Taiwanese patients. *J Periodontol Res*. 2009;44(3):418-424. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01120.x>.
 54. Fernandez-Real JM, Garcia-Fuentes E, Moreno-Navarrete JM, et al. Fat overload induces changes in circulating lactoferrin that are associated with postprandial lipemia and oxidative stress in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(3):482-488. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.266>.
 55. Рудниченко Ю.А., Лукашевич В.С., Залуцкий И.В. Экспериментальное исследование влияния рекомбинантного лактоферрина человека на уровни андрогенов и основные показатели липидного и белкового обмена // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62. – № 5. – С. 566–571. [Rudnichenko YA, Lukashevich VS, Zalutskiy IV. Experimental study of the influence of recombinant human lactoferrin on the levels of androgens and basic parameters of lipid and protein metabolism. *Biomed Khim*. 2016;62(5):566-571. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18097/PBMC20166205566>.
 56. Рудниченко Ю.А., Лукашевич В.С., Залуцкий И.В. Динамика изменения содержания половых гормонов в сыворотке крови крыс-самцов после завершения курсового введения рекомбинантного лактоферрина человека // Биофармацевтический журнал. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 57–63. [Rudnichenko YA, Lukashevich VS, Zalutskiy IV. Changes in the sex hormones content in the blood serum of male rats after administration of the recombinant human lactoferrin. *Biofarmatsevticheskii zhurnal*. 2018;10(2):57-63. (In Russ.)]
 57. Wang C, Jackson G, Jones TH, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1669-1675. <https://doi.org/10.2337/dc10-2339>.
 58. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol*. 2013;217(3):R25-45. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0455>.
 59. Yagi M, Suzuki N, Takayama T, et al. Lactoferrin suppress the adipogenic differentiation of MC3T3-G2/PA6 cells. *J Oral Sci*. 2008;50(4):419-425. <https://doi.org/10.2334/josnusd.50.419>.
 60. Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, Ricart W, Fernandez-Real JM. Lactoferrin increases (172Thr)AMPK phosphorylation and insulin-induced (p473Ser)AKT while impairing adipocyte differentiation. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(9):991-1000. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.143>.
 61. Nam MS, Cho MC, Bae HC, Yoon DY. Effects of lactoferrin on adipogenesis in 3T3-L1 cells and obesity mice. *Biochem Cell Biol*. 2006;84(3):399.
 62. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Sabater M, et al. Proadipogenic effects of lactoferrin in human subcutaneous and

- visceral preadipocytes. *J Nutr Biochem*. 2011;22(12):1143-1149. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.09.015>.
63. Moreno-Navarrete JM, Serrano M, Sabater M, et al. Study of lactoferrin gene expression in human and mouse adipose tissue, human preadipocytes and mouse 3T3-L1 fibroblasts. Association with adipogenic and inflammatory markers. *J Nutr Biochem*. 2013;24(7):1266-1275. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.10.002>.
 64. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Moreno M, et al. Lactoferrin gene knockdown leads to similar effects to iron chelation in human adipocytes. *J Cell Mol Med*. 2014;18(3):391-395. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12234>.
 65. Mayeur S, Veilleux A, Pouliot Y, et al. Plasma Lactoferrin Levels Positively Correlate with Insulin Resistance despite an Inverse Association with Total Adiposity in Lean and Severely Obese Patients. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166138>.
 66. Vengen IT, Dale AC, Wiseth R, et al. Lactoferrin is a novel predictor of fatal ischemic heart disease in diabetes mellitus type 2: long-term follow-up of the HUNT 1 study. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):614-620. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.008>.
 67. Netea MG, Joosten LA, Lewis E, et al. Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. *Nat Med*. 2006;12(6):650-656. <https://doi.org/10.1038/nm1415>.
 68. Ishii K. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients treated with oral lactoferrin for 12 months. *Hepatol Res*. 2003;25(3):226-233. [https://doi.org/10.1016/s1386-6346\(02\)00279-6](https://doi.org/10.1016/s1386-6346(02)00279-6).
 69. Hayes TG, Falchook GF, Varadhachary GR, et al. Phase I trial of oral talactoferrin alfa in refractory solid tumors. *Invest New Drugs*. 2006;24(3):233-240. <https://doi.org/10.1007/s10637-005-3690-6>.
 70. Ono T, Fujisaki C, Ishihara Y, et al. Potent lipolytic activity of lactoferrin in mature adipocytes. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2013;77(3):566-571. <https://doi.org/10.1271/bbb.120817>.
 71. Ikoma-Seki K, Nakamura K, Morishita S, et al. Role of LRP1 and ERK and cAMP Signaling Pathways in Lactoferrin-Induced Lipolysis in Mature Rat Adipocytes. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141378. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141378>.
 72. Morishita S, Tomita K, Ono T, et al. Lactoferrin attenuates fatty acid-induced lipotoxicity via Akt signaling in hepatocarcinoma cells. *Biochem Cell Biol*. 2015;93(6):566-573. <https://doi.org/10.1139/bcb-2015-0014>.
 73. Grey A, Zhu Q, Watson M, et al. Lactoferrin potently inhibits osteoblast apoptosis, via an LRP1-independent pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;251(1-2):96-102. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.03.002>.
 74. Nakamura K, Kishida T, Ejima A, et al. Bovine lactoferrin promotes energy expenditure via the cAMP-PKA signaling pathway in human reprogrammed brown adipocytes. *Biometals*. 2018;31(3):415-424. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0103-9>.
 75. Cao W, Medvedev AV, Daniel KW, Collins S. beta-Adrenergic activation of p38 MAP kinase in adipocytes: cAMP induction of the uncoupling protein 1 (UCP1) gene requires p38 MAP kinase. *J Biol Chem*. 2001;276(29):27077-27082. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101049200>.
 76. Kozak LP, Anunciado-Koza R. UCP1: its involvement and utility in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32 Suppl 7:S32-38. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.236>.
 77. Baumrucker CR, Erondy NE. Insulin-like growth factor (IGF) system in the bovine mammary gland and milk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2000;5(1):53-64. <https://doi.org/10.1023/A:1009515232450>.
 78. Mir R, Kumar RP, Singh N, et al. Specific interactions of C-terminal half (C-lobe) of lactoferrin protein with edible sugars: binding and structural studies with implications on diabetes. *Int J Biol Macromol*. 2010;47(1):50-59. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2010.03.021>.
 79. Sharma S, Singh TP, Bhatia KL. Preparation and characterization of the N and C monoferric lobes of buffalo lactoferrin produced by proteolysis using proteinase K. *J Dairy Res*. 1999;66(1):81-90.
 80. Morishita S, Ono T, Fujisaki C, et al. Bovine lactoferrin reduces visceral fat and liver triglycerides in ICR mice. *J Oleo Sci*. 2013;62(2):97-103. <https://doi.org/10.5650/jos.62.97>.
 81. Tamano S, Sekine K, Takase M, et al. Lack of chronic oral toxicity of chemopreventive bovine lactoferrin in F344/DuCrj rats. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(2):313-316.
 82. Pilvi TK, Harala S, Korpela R, Mervaala EM. Effects of high-calcium diets with different whey proteins on weight loss and weight regain in high-fat-fed C57BL/6J mice. *Br J Nutr*. 2009;102(3):337-341. <https://doi.org/10.1017/S0007114508199445>.
 83. Shi J, Finckenberg P, Martonen E, et al. Metabolic effects of lactoferrin during energy restriction and weight regain in diet-induced obese mice. *J Funct Foods*. 2012;4(1):66-78. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2011.08.001>.
 84. Singh A, Zapata RC, Pezeshki A, Chelikani PK. Dietary lactalbumin and lactoferrin interact with inulin to modulate energy balance in obese rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(6):1050-1060. <https://doi.org/10.1002/oby.21840>.
 85. Zapata RC, Singh A, Pezeshki A, et al. Whey Protein Components – Lactalbumin and Lactoferrin – Improve Energy Balance and Metabolism. *Sci Rep*. 2017;7(1):9917. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09781-2>.
 86. Nozari S, Fathi Maroufi N, Nouri M, et al. Decreasing serum homocysteine and hypocholesterolemic effects of Bovine lactoferrin in male rat fed with high-cholesterol diet. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2018;10(4):203-208. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2018.35>.
 87. Min QQ, Qin LQ, Sun ZZ, et al. Effects of Metformin Combined with Lactoferrin on Lipid Accumulation and Metabolism in Mice Fed with High-Fat Diet. *Nutrients*. 2018;10(11). <https://doi.org/10.3390/nu10111628>.
 88. Kushibiki S, Shingu H, Komatsu T, et al. Influence of orally administered bovine lactoferrin on lipid metabolism in lipopolysaccharide-injected preruminant calves. *Anim Sci J*. 2009;80(3):258-264. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2009.00642.x>.
 89. Li YC, Hsieh CC. Lactoferrin dampens high-fructose corn syrup-induced hepatic manifestations of the metabolic syn-

- drome in a murine model. *PLoS One*. 2014;9(5):e97341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097341>.
90. Morishita S, Kawaguchi H, Ono T, et al. Enteric lactoferrin attenuates the development of high-fat and high-cholesterol diet-induced hypercholesterolemia and atherosclerosis in Microminipigs. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2016;80(2):295-303. <https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1091713>.
 91. Sun J, Ren F, Xiong L, et al. Bovine lactoferrin suppresses high-fat diet induced obesity and modulates gut microbiota in C57BL/6J mice. *J Funct Foods*. 2016;22:189-200. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.01.022>.
 92. Lee S, Son B, Jeon J, et al. Decreased Hepatic Lactotransferrin Induces Hepatic Steatosis in Chronic Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Model. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(6):2233-2249. <https://doi.org/10.1159/000491535>.
 93. Hayashida K, Takeuchi T, Ozaki T, et al. Bovine lactoferrin has a nitric oxide-dependent hypotensive effect in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(2):R359-365. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00214.2003>.
 94. Hayashida K, Takeuchi T, Shimizu H, et al. Lactoferrin enhances opioid-mediated analgesia via nitric oxide in the rat spinal cord. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(2):R306-312. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00760.2002>.
 95. Lee NY, Cheng JT, Enomoto T, Nakamura I. The antihypertensive activity of angiotensin-converting enzyme inhibitory peptide containing in bovine lactoferrin. *Chin J Physiol*. 2006;49(2):67-73.
 96. Garcia-Tejedor A, Sanchez-Rivera L, Castello-Ruiz M, et al. Novel antihypertensive lactoferrin-derived peptides produced by *Kluyveromyces marxianus*: gastrointestinal stability profile and in vivo angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibition. *J Agric Food Chem*. 2014;62(7):1609-1616. <https://doi.org/10.1021/jf4053868>.
 97. Manzanares P, Salom JB, Garcia-Tejedor A, et al. Unraveling the mechanisms of action of lactoferrin-derived antihypertensive peptides: ACE inhibition and beyond. *Food Funct*. 2015;6(8):2440-2452. <https://doi.org/10.1039/c5fo00580a>.
 98. Ruiz-Gimenez P, Ibanez A, Salom JB, et al. Antihypertensive properties of lactoferrin B-derived peptides. *J Agric Food Chem*. 2010;58(11):6721-6727. <https://doi.org/10.1021/jf100899u>.
 99. Li H, Wang Y, Yang H, et al. Lactoferrin Induces the Synthesis of Vitamin B₆ and Protects HUVEC Functions by Activating PDXP and the PI3K/AKT/ERK1/2 Pathway. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3). <https://doi.org/10.3390/ijms20030587>.
 100. Kimoto H. Case report of 4 patients on the improvement of serum lipids by the enteric-coated LF tablets. *Progr Medicine*. 2003;23:1519-1523.
 101. Ono T, Murakoshi M, Suzuki N, et al. Potent anti-obesity effect of enteric-coated lactoferrin: decrease in visceral fat accumulation in Japanese men and women with abdominal obesity after 8-week administration of enteric-coated lactoferrin tablets. *Br J Nutr*. 2010;104(11):1688-1695. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002734>.
 102. Mohamed WA, Schaalán MF. Antidiabetic efficacy of lactoferrin in type 2 diabetic pediatrics; controlling impact on PPAR-gamma, SIRT-1, and TLR4 downstream signaling pathway. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:89. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0390-x>.
 103. Zakharova ET, Sokolov AV, Pavlichenko NN, et al. Erythropoietin and Nrf2: key factors in the neuroprotection provided by apo-lactoferrin. *Biometals*. 2018;31(3):425-443. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0111-9>.
 104. Li YM, Tan AX, Vlassara H. Antibacterial activity of lysozyme and lactoferrin is inhibited by binding of advanced glycation-modified proteins to a conserved motif. *Nature Medicine*. 1995;1(10):1057-1061. <https://doi.org/10.1038/nm1095-1057>.
 105. Takayama Y, Aoki R. Roles of lactoferrin on skin wound healing. *Biochem Cell Biol*. 2012;90(3):497-503. <https://doi.org/10.1139/o11-054>.
 106. Lyons TE, Miller MS, Serena T, et al. Talactoferrin alfa, a recombinant human lactoferrin promotes healing of diabetic neuropathic ulcers: a phase 1/2 clinical study. *Am J Surg*. 2007;193(1):49-54. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.07.010>.
 107. Norrby K. Human apo-lactoferrin enhances angiogenesis mediated by vascular endothelial growth factor A *in vivo*. *J Vasc Res*. 2004;41(4):293-304. <https://doi.org/10.1159/000078927>.
 108. Zakharova ET, Kostevich VA, Sokolov AV, Vasilyev VB. Human apo-lactoferrin as a physiological mimetic of hypoxia stabilizes hypoxia-inducible factor-1 alpha. *Biometals*. 2012;25(6):1247-1259. <https://doi.org/10.1007/s10534-012-9586-y>.
 109. Kostevich VA, Sokolov AV, Kozlov SO, et al. Functional link between ferroxidase activity of ceruloplasmin and protective effect of apo-lactoferrin: studying rats kept on a silver chloride diet. *Biometals*. 2016;29(4):691-704. <https://doi.org/10.1007/s10534-016-9944-2>.
 110. Alnaeeli M, Noguchi CT. Erythropoietin and obesity-induced white adipose tissue inflammation: redefining the boundaries of the immunometabolism territory. *Adipocyte*. 2015;4(2):153-157. <https://doi.org/10.4161/21623945.2014.978654>.
 111. Kodo K, Sugimoto S, Nakajima H, et al. Erythropoietin (EPO) ameliorates obesity and glucose homeostasis by promoting thermogenesis and endocrine function of classical brown adipose tissue (BAT) in diet-induced obese mice. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173661>.
 112. Teng R, Gavrilova O, Suzuki N, et al. Disrupted erythropoietin signalling promotes obesity and alters hypothalamus proopiomelanocortin production. *Nat Commun*. 2011;2:520. <https://doi.org/10.1038/ncomms1526>.
 113. Dey S, Li X, Teng R, et al. Erythropoietin regulates POMC expression via STAT3 and potentiates leptin response. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(2):55-67. <https://doi.org/10.1530/JME-15-0171>.
 114. Xiong L, Ren F, Lv J, et al. Lactoferrin attenuates high-fat diet-induced hepatic steatosis and lipid metabolic dysfunctions by suppressing hepatic lipogenesis and down-

- regulating inflammation in C57BL/6J mice. *Food Funct.* 2018;9(8):4328-4339. <https://doi.org/10.1039/c8fo00317c>.
115. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kukharchuk VV, et al. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2003;249(1/2):129-140. <https://doi.org/10.1023/a:1024742907379>.
116. Manzoni P, Stolfi I, Messner H, et al. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2012;129(1):116-123. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0279>.
117. Kozu T, Iinuma G, Ohashi Y, et al. Effect of orally administered bovine lactoferrin on the growth of adenomatous colorectal polyps in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(11):975-983. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0208>.
118. Ono T, Morishita S, Murakoshi M. Novel function of bovine lactoferrin in lipid metabolism: Visceral fat reduction by enteric-coated lactoferrin. *PharmaNutrition.* 2013;1(1):32-34. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2012.11.001>.
119. Scientific Opinion on bovine lactoferrin. *EFSA J.* 2012;10(5):2701. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2701>.
120. Борзенкова Н.В., Балабушевич Н.Г., Ларионова Н.И. Лактоферрин: физико-химические свойства, биологические функции, системы доставки, лекарственные препараты и биологически активные добавки (обзор) // Биофармацевтический журнал. – 2010. – Т. 2. – № 3. – С. 3–19. [Borzenkova NV, Balabushevich NG, Larionova NI. Lactoferrin: physical and chemical properties, biological functions, delivery systems, pharmaceutical and nutraceutical preparations (review). *Biofarmatsevticheskiy zhurnal.* 2010;2(3):3-19. (In Russ.)]
121. Соколов А.В., Пулина М.О., Кристьян А.В., и др. Исследование рекомбинантного лактоферрина человека, секретируемого в молоко трансгенных мышей // Доклады Академии наук. – 2006. – Т. 411. – № 2. – С. 267–270. [Sokolov AV, Pulina MO, Kristiyan AV, et al. A study of recombinant human lactoferrin secreted in milk of transgenic mice. *Dokl Akad Nauk.* 2006;411(2):336-338. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S1607672906060032>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Анна Юрьевна Елизарова — аспирант, научный сотрудник отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. SPIN-код: 3059-4381. E-mail: anechka_v@list.ru.

Валерия Александровна Костевич — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; научный сотрудник отдела биофизики ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1405-1322>; SPIN-код: 2726-2921. E-mail: hfa-2005@yandex.ru.

Ирина Витальевна Войнова — аспирант, научный сотрудник отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: iravoynova@mail.ru.

Алексей Викторович Соколов — д-р биол. наук, заведующий лабораторией биохимической генетики отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; старший научный сотрудник отдела биофизики ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», Москва; профессор кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-9033-0537>; SPIN-код: 7427-7395. E-mail: biochemsokolov@gmail.com.

Anna Yu. Elizarova — PhD student, Research fellow of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 3059-4381. E-mail: anechka_v@list.ru.

Valeria A. Kostevich — PhD (Biology), Senior Researcher of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg; Research fellow of the Department of Biophysics, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1405-1322>; SPIN-code: 2726-2921. E-mail: hfa-2005@yandex.ru.

Irina V. Voynova — PhD student, Research fellow of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: iravoynova@mail.ru.

Alexey V. Sokolov — Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Biochemical Genetics of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine; Saint Petersburg; Senior Researcher of the Department of Biophysics, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow; Professor of Chair of Fundamental Problems of Medicine and Medical Technology at Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9033-0537>; SPIN-code: 7427-7395. E-mail: biochemsokolov@gmail.com.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Алексей Викторович Соколов / Alexey V. Sokolov
E-mail: biochemsokolov@gmail.com