

**ПРИМЕНЕНИЕ БЕЛКОВ ЛАКТОФЕРРИНОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ  
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ТКАНИ МОЗГА САМЦОВ И  
САМОК КРЫС ПРИ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЕ**

*Митюкова Т.А., Басалай А.А., Полулях О.Е., Бартош А.Е.*

**Митюкова Т.А.**

*Кандидат биологических наук, доцент, главный научный сотрудник  
лаборатории физиологии питания и спорта  
государственного научного учреждения «Институт физиологии  
Национальной академии наук Беларуси»,  
г. Минск, Беларусь  
mityukovat@gmail.com*

**Басалай А.А.**

*Старший научный сотрудник лаборатории физиологии питания и спорта  
государственного научного учреждения «Институт физиологии  
Национальной академии наук Беларуси»,  
г. Минск, Беларусь  
anastasiya.basalay@gmail.com*

**Полулях О.Е.**

*Старший научный сотрудник лаборатории физиологии питания и спорта  
государственного научного учреждения «Институт физиологии  
Национальной академии наук Беларуси»,  
г. Минск, Беларусь  
oilipol@yandex.ru*

**Бартош А.Е.**

*младший научный сотрудник лаборатории физиологии питания и спорта  
государственного научного учреждения «Институт физиологии  
Национальной академии наук Беларуси»,  
г. Минск, Беларусь  
tajrihsa@mail.ru*

*Рассмотрены особенности метаболических процессов мозга у крыс при высококалорийной диете (ВКД) и проведена попытка коррекции неблагоприятных сдвигов с использованием белков лактоферринов в сравнении с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Применение БСА предотвращало нарастание перекисного окисления липидов в мозге у самцов, но не у самок крыс. Введение рекомбинантного человеческого лактоферрина (рчЛФ) вызывало повышение концентрации GLUT3 у самцов и самок крыс в ткани мозга. Стимулирующее влияние коровьего лактоферрина (кЛФ) на GLUT3 при ВКД было отмечено только у самок крыс.*

**Ключевые слова:** высококалорийная диета; лактоферрин; перекисное окисление липидов; транспорт глюкозы; мозг

## **USE OF LACTOFERRIN PROTEINS TO CORRECT METABOLIC DISORDERS IN THE BRAIN TISSUE OF MALE AND FEMALE RATS MAINTAINED ON A HIGH-CALORIE DIET**

**Mityukova T.A.**

*Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Nutrition and Sports Physiology of the State Scientific Institution “Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Belarus  
mityukovat@gmail.com*

**Basalai A.A.**

*Senior Researcher of the Laboratory of Nutrition and Sports Physiology of the State Scientific Institution “Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Belarus  
anastasiya.basalay@gmail.com*

**Poluliakh O.Y.**

*Senior Researcher of the Laboratory of Nutrition and Sports Physiology of the State Scientific Institution “Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Belarus  
oilipol@yandex.ru*

**Bartosh A.E.**

*Junior Researcher of the Laboratory of Nutrition and Sports Physiology of the State Scientific Institution “Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Belarus  
tajrihsa@mail.ru*

*The metabolic processes in the brain of rats maintained on a high-calorie diet (HCD) were examined, and an attempt was made to correct the adverse changes using lactoferrin proteins in comparison with bovine serum albumin (BSA). BSA prevented the increase in lipid peroxidation in the brain of male but not female rats. Administration of recombinant human lactoferrin (rhLF) increased GLUT3 concentrations in brain tissue in both male and female rats. A stimulating effect of bovine lactoferrin (bLF) on GLUT3 during HCD was observed only in female rats.*

**Key words:** *high-calorie diet; lactoferrin; lipid peroxidation; glucose transport; brain.*

**Введение.** В настоящее время ожирение рассматривается, как глобальная проблема здравоохранения, и признано фактором риска для целого ряда заболеваний, таких как сердечно-сосудистая патология, жировой гепатоз, диабет и др. Показано, что ожирение вызывает нарастание активных форм кислорода, причем, не только в периферических тканях, но и в цереброкортикальной ткани, что играет существенную роль в развитии нейрональной дисфункции [1]. Учитывая связь ожирения с патологическими процессами в ткани мозга, актуальной проблемой является поиск биологически активных молекул, способных подавлять свободно-радикальное окисление и нормализовать основные метаболические

процессы в нервной ткани. В этом плане привлекает внимание белок лактоферрин (ЛФ), присутствующий в молоке млекопитающих и имеющий видовую специфичность.

**Цель работы** — изучить особенности метаболических процессов мозга у самцов и самок крыс при диет-индуцированном висцеральном ожирении и оценить возможность их коррекции с использованием белков лактоферринов.

**Методы исследования.** Все манипуляции соответствовали требованиям биоэтики о защите позвоночных животных. Экспериментальная работа была проведена на самцах и самках крыс Вистар в течение 16-ти недель и состояла из 2-х этапов — по 8 недель каждый. На первом этапе группа контроля получала стандартную диету (СтД), а экспериментальная – высококалорийную диету (ВКД): дополнительное включение жиров животного происхождения – 45 % от суточной калорийности корма и 10 % раствор фруктозы. На втором этапе методом рандомизации проводилось разделение животных на подгруппы в зависимости от перорально вводимой субстанции, причем исследование влияния рекомбинантного человеческого лактоферрина (рчЛФ) и коровьего лактоферрина (кЛФ) проводилось в сопоставлении с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Применение высококалорийной диеты продолжалось на протяжении всего второго этапа в соответствующих группах («ВКД», «ВКД + БСА», «ВКД + рчЛФ», «ВКД + кЛФ»).

Все субстанции, включая растворитель (физиологический раствор) вводили в объеме 500 мкл/кг массы тела, а исследуемые вещества – БСА, рчЛФ и кЛФ – в дозе 100 мг/кг массы тела. Использовали белки лактоферрина производства РУП «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству».

На заключительном этапе эксперимента проводили тест Порсолта. После некропсии оценивали массу висцеральной жировой ткани. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОС) определяли спектрофотометрическими методами в гомогенатах ткани головного мозга: малоновый диальдегид (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Наряду с этим определяли содержание переносчика глюкозы GLUT3 иммуноферментным методом.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 12.0. Результаты выражали в виде средней величины и средней стандартной ошибки ( $M \pm SEM$ ). Статистическую значимость межгрупповых отличий оценивали с помощью дисперсионного анализа ANOVA с последующим *post-hoc* анализом по *F*-критерию Фишера. Отличия между группами считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У животных обоего пола, получавших ВКД, было зарегистрировано нарастание массы висцеральной жировой ткани во всех экспериментальных группах. Проведение теста Порсолта выявило признаки депрессивности только у самок крыс, содержавшихся на ВКД, независимо от коррекции рчЛФ, кЛФ и БСА.

Показатели системы ПОЛ-АОС в ткани мозга крыс всех экспериментальных групп представлены в таблице 1. У самок крыс, получавших стандартную

диету, отмечено статистически значимое нарастание активности каталазы в ткани мозга после курсового введения рчЛФ по сравнению с группой контроля.

Биохимические исследования показали повышение уровня МДА в ткани мозга у самцов и самок крыс при ВКД на фоне сниженной активности СОД у самок. Курсовое введение БСА предотвращало нарастание МДА в ткани мозга у самцов, но не у самок крыс, однако рчЛФ и кЛФ таким эффектом не обладали. Введение рчЛФ самцам, но не самкам крыс, получавшим ВКД, приводило к статистически значимому нарастанию активности СОД на 20,3 % по сравнению с группой «СтД», при этом кЛФ не оказывал влияния на ферменты антиоксидантной защиты. Обращает на себя внимание устойчивая депрессивность у самок крыс и выраженные нарушения в системе ПОЛ-АОС во всех группах, получавших ВКД, вне зависимости от вводимых препаратов.

Таблица 1

**Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в гомогенатах головного мозга крыс всех экспериментальных групп**

Группы	Показатель		
	САМЦЫ		
	МДА, мкмоль/г ткани	СОД, усл. ед.	Каталаза, нмоль/мин на г ткани
СтД	7,99 ± 0,39	37,40 ± 3,08	3,71 ± 0,17
СтД + БСА	8,33 ± 0,35	42,82 ± 2,41	3,87 ± 0,2
СтД + рчЛФ	8,38 ± 0,66	39,59 ± 2,74	3,77 ± 0,16
СтД + кЛФ	8,28 ± 0,35	42,17 ± 1,68	4,12 ± 0,18
ВКД	<b>9,29 ± 0,59 *</b>	43,03 ± 2,40	3,84 ± 0,24
ВКД + БСА	8,63 ± 0,33	42,91 ± 3,16	3,51 ± 0,17 &
ВКД + рчЛФ	<b>9,53 ± 0,53 *</b>	<b>45,01 ± 2,83 *</b>	3,94 ± 0,15
ВКД + кЛФ	<b>10,14 ± 0,42 *# Δ&amp; \$</b>	41,58 ± 2,22	3,80 ± 0,18
	САМКИ		
СтД	5,12 ± 0,37	42,91 ± 1,91	3,23 ± 0,13
СтД + БСА	6,44 ± 0,42	46,13 ± 1,63	3,67 ± 0,12
СтД + рчЛФ	5,91 ± 0,94	41,77 ± 1,70	<b>3,90 ± 0,52 *</b>
СтД + кЛФ	5,62 ± 0,48	44,68 ± 1,03	3,80 ± 0,14
ВКД	<b>7,39 ± 0,41 * &amp;</b>	<b>37,01 ± 1,82 *# &amp;</b>	3,15 ± 0,12 Δ &
ВКД + БСА	<b>6,99 ± 0,40 *</b>	<b>38,10 ± 1,87 # &amp;</b>	3,19 ± 0,15 Δ
ВКД + рчЛФ	<b>7,25 ± 0,86 *</b>	<b>36,73 ± 2,48 *# &amp;</b>	3,45 ± 0,17
ВКД + кЛФ	<b>7,46 ± 0,53 * &amp;</b>	<b>39,02 ± 2,10 # &amp;</b>	3,37 ± 0,15

Примечание. Статистически значимые различия при  $p < 0,05$ : \* – от «СтД», # – от «СтД + БСА», Δ – от «СтД + рчЛФ», & – от «СтД + кЛФ», \$ – от «ВКД + БСА»

Учитывая важную роль нейротрофического обеспечения для адекватной функциональной активности мозга, было проведено определение содержания переносчика глюкозы GLUT3 в гомогенатах мозга крыс. Показано, что курсовое

введение рчЛФ вызывает повышение уровня GLUT3 в ткани мозга у крыс самцов, получавших ВКД (рис. 1, а). У самок крыс, находившихся на ВКД, наблюдалось повышение уровня GLUT3 в гомогенатах мозга после курсового введения рчЛФ и кЛФ по сравнению с группой контроля (рис. 1, в).

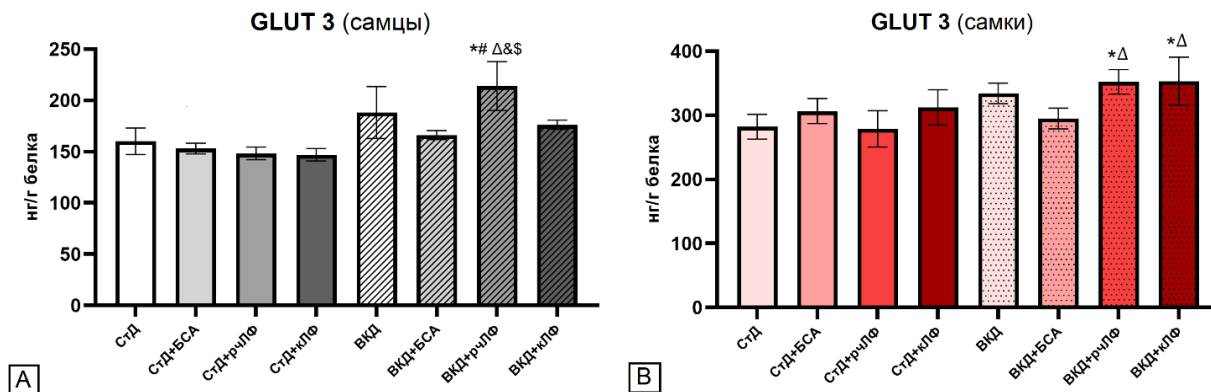


Рис. 1. Уровень GLUT3 в гомогенатах головного мозга самцов (А) и самок (В) крыс. Статистически значимые различия при  $p < 0,05$ : \* – от «СтД», # – от «СтД + БСА»,  $\Delta$  – от «СтД + рчЛФ», & – от «СтД + кЛФ», \$ – от «ВКД + БСА»

GLUT3 является высокоаффинным транспортером глюкозы в нейронах ЦНС, от которого зависит поступление этого энергетического субстрата в мозг. Транспортер стабилизирует поглощение и утилизацию глюкозы нейронами, влияет на развитие и функционирование мозга и замедляет старение. Показано, что регуляция активности GLUT3 зависит от синаптической активности, уровня нейrogормонов, характера питания, инсулина, IGF1 и гипоксии-ишемии [2]. В настоящем исследовании впервые показано, что белки лактоферрины могут повышать содержание GLUT3 в ткани мозга крыс на фоне висцерального ожирения.

**Заключение.** Проведенные эксперименты демонстрируют, что длительная 16-недельная высококалорийная диета приводит к висцеральному ожирению, а также к нарастанию перекисного окисления липидов в ткани головного мозга у крыс Вистар обоего пола.

Подавление перекисного окисления липидов в ткани мозга крыс-самцов с висцеральным ожирением достигалось при курсовом введении БСА в дозе 100 мг/кг массы тела. Статистически значимое повышение антиоксидантной защиты за счет активации СОД в ткани мозга было обнаружено только при использовании рчЛФ у крыс-самцов, получавших ВКД. Негативные сдвиги в системе ПОЛ-АОС были наиболее выраженными и стабильными у самок крыс по сравнению с самцами, что может объяснять не поддающиеся коррекции проявления депрессивности у самок крыс на фоне ВКД.

Курсовое применение рчЛФ в дозе 100 мг/кг массы тела приводило к повышению содержания глюкозного транспортера GLUT3 в ткани мозга животных обоего пола с висцеральным ожирением, что свидетельствует об улучшении трофического обеспечения мозга. Стимулирующее влияние кЛФ в дозе 100 мг/кг массы тела на транспорт глюкозы в мозг на фоне ВКД было зарегистрировано только у самок крыс.

**Список литературы**

1. Neural underpinnings of obesity: the role of oxidative stress and inflammation in the brain / C.A. Mullins, R.B. Gannaban, M.S. Khan [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – Vol. 9. – Art. 1018. – P. 1–21.
2. Glucose transporter 3 in neuronal glucose metabolism: Health and diseases / W. Peng, C. Tan, L. Mo [et al.] // *Metabolism*. – 2021. – Vol. 123. – Art. 154869.