

В овощных культурах, выращенных в Минском районе, согласно справочным материалам, установлено достаточное содержание калия, фосфора и хрома; близко к ориентировочным величинам — содержание кальция и магния (табл. 2). В дефиците (около 50 %) находятся такие биоэлементы, как медь, марганец, цинк, железо.

Таким образом, согласно представленным данным, имеет место относительно достаточное содержание в продуктах сельскохозяйственного производства таких макроэлементов, как кальций и магний, при нормальном их уровне в организме. Сниженное количество в овощных культурах цинка, железа и меди, доля которых составляет в среднем половину сравнительно с предлагаемыми справочными величинами, соотносится с дефицитом данных биоэлементов у детей столичного региона.

Литература

1. Тутельян В.А., Батулин А.К., Суханов Б.П. Оптимальное питание: новая медицинская технология оздоровления населения (постановка проблемы) // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі (серыя мед. навук). – 2006. – № 2. – С.7-12.
2. Куркатов С.В., Климацкая Л.Г., Шевченко И.Ю., Васильевский А.М. Подходы к оценке риска здоровью детей севера Красноярского края по элементному составу волос. // Микроэлементы в медицине. – М., 2004. – Т. 5. – Вып. 4. – С. 76-78
3. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и патологии человека. – М., 2004. – 215 с.
4. Справочные таблицы содержания основных пищевых компонентов в овощных культурах, выращенных в разных областях республики. Минск, 2004. – 20 с.

АКТИВНОСТЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА РЕГУЛИРУЕТ ПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА АПО-ЛАКТОФЕРРИНА: МОДЕЛЬ ДИЕТЫ С ХЛОРИДОМ СЕРЕБРА У КРЫС

Соколов А.В., Костевич В.А., Захарова Е.Т., Васильев В.Б.

ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия, Hfa-2005@yandex.ru

Апо-лактоферрин (апо-ЛФ) – полифункциональный катионный трансферрин экзокринных секретов и гранул нейтрофилов, обладающий

высочайшей аффинностью к железу ($K_a \sim 10^{22}/M$). В настоящее время известно, что ЛФ является антимикробным, транскрипционным, иммуномодулирующим, ростовым и противоопухолевым фактором. Вместе с тем железо-связывающие свойства ассоциируют преимущественно с антимикробными свойствами ЛФ. Инъекционная форма апо-ЛФ из грудного молока, препарат «Лапрот» применяется для терапии гнойных осложнений у больных раком. Недавно было показано, что ЛФ коровы является эффективным противоанемическим средством на последнем триместре беременности. Вместе с тем данные о связи ЛФ с метаболизмом железа немногочисленны. Нами было показано образование специфического комплекса *in vitro* и *in vivo* между ЛФ и медь-содержащей ферроксидазой плазмы крови, церулоплазмином (ЦП). Последний является ключевым звеном, обеспечивающим безрадикальное окисление железа и его обмен. ЛФ активирует ферроксидазную активность ЦП и эффективнее загружает в его присутствии железо. В мировой литературе хелатирующие свойства ЛФ часто сравниваются со свойствами бактериального сидерофора десфероксамина (ДФО). В течение последних 30 лет синтетический ДФО используется как фармакологический препарат под названием «Десферал» или «Десфероксамин мезилат» для терапии отравлений железом и алюминием, а также при лечении гемохроматоза у пациентов с хроническими типами анемии. С 1993 года стало известно, что ДФО является фармакологическим миметиком гипоксии, вызывающим стабилизацию гипоксия-индуцибельного фактора-1 альфа (ГИФ-1а) [1]. В условиях нормоксии аминокислотные остатки пролина и аспарагина в ГИФ-1а гидроксилируются железо-зависимыми гидроксилазами. Гидроксилирование этих остатков служит сигналом для убиквитинилирования ГИФ-1а и последующей протеосомной деградации. Напротив, в условиях гипоксии или дефицита железа ГИФ-1а не гидроксилируется, а транспортируется в ядро, где он, связываясь с конститутивным белком ГИФ-1 бета, образует димер, активирующий экспрессию более 200 генов, половина из которых отвечает за выживание клетки в условиях гипоксии и стресса. Среди них стоит выделить гены, отвечающие за метаболизм железа и эритропоэз (рецептор трансферрина, ферритин, ЦП, гем-оксигеназа 1, эритропоэтин), метаболизм глюкозы (Glut1, GAPDH), ангиогенез (VEGF, TGF-бета, LRP1), вазодилатацию (NOS2), пролиферацию и выживание клеток (IGF2, IGF-ВР1-3, TGF-а) и др. [2]. Мы предположили, что апо-ЛФ может быть миметиком гипоксии и стабилизировать ГИФ-1а, как и ДФО. Внутривенное введение апо-ЛФ крысам и мышам в дозе 75 мг/кг вызывало стабилизацию ГИФ-1а в течение 24 часов и увеличение синтеза его мишеней ЦП (Вестерн-блоттинг белков го-

могенатов мозга, сердца, печени, почек, легких, сердца и селезенки) и эритропоэтина (ELISA сыворотки крови). При таком способе введения низкоустойчивые к гипоксии мыши (время жизни при острой гипобарической гипоксии – 16 минут) через 24 часа увеличили время жизни на 40%, что соответствует времени жизни средне- и высокоустойчивых к гипоксии мышей. Такого эффекта не наблюдалось при введении железной формы ЛФ в той же дозе. Это же касалось антианемического эффекта апо-ЛФ и его железной формы: введение апо-ЛФ купировало последствия острой геморрагической анемии у крыс, тогда эффект железной формы ЛФ не отличался от эффекта введения физиологического раствора.

Поскольку в ответ на введение апо-ЛФ усиливалась экспрессия ЦП, мы предположили, что ферроксидазная активность ЦП может быть регулятором протективных свойств ЛФ, за счет насыщения его железом. Для проверки этой гипотезы группу крыс содержали на диете с добавлением хлорида серебра (250 мг/кг корма) в пищу (AgCl-крысы). Спустя 2 месяца в сыворотке таких животных не выявлялось ферроксидазной активности ЦП, а также альтернативной ферроксидазы (FOX2, не ингибируемая азидом фракция медь-содержащих липопротинов низкой плотности). ЦП, выделенный из плазмы таких крыс, содержал 2 иона серебра, блокирующих перенос электронов от закисного железа на активный центр ЦП. Введение AgCl-крысам и контрольным животным апо-ЛФ, активного ЦП и их смеси с анализом иммунореактивных ГИФ-1а, ЦП и эритропоэтина подтвердило регуляцию протективных свойств апо-ЛФ активностью ЦП. AgCl-крысы после введения апо-ЛФ показали стабилизацию ГИФ-1а в течение 3 дней после введения белка, уровень ЦП и эритропоэтина был увеличен на тех же сроках. В то же время контрольные животные демонстрировали эффект от введения апо-ЛФ только в течение одного дня после введения. При введении AgCl-крысам апо-ЛФ в комбинации с активным ЦП мы наблюдали защитные эффекты в течение первого дня после инъекции. Таким образом, можно предположить, что ферроксидазная активность ЦП регулирует защитные свойства апо-ЛФ по принципу отрицательной обратной связи за счет насыщения апо-ЛФ железом.

Существенное отличие между ЛФ и ДФО заключается в том, что если для ЛФ не найдено токсической дозы: длительное применение ЛФ при терапии анемии у беременных женщин, а также у онкологических пациентов не выявило побочных эффектов и токсичности ЛФ, то ДФО не рекомендуется использовать при беременности и людям пожилого возраста из-за риска развития нарушений слуха и зрения. Важной особенностью ЛФ является способность проходить через гематоэнцефалический барьер. Исследования на взрослых добровольцах показали, что более по-

ловины ЛФ коровы не подвергается перевариванию в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, известно, что ЛФ, прошедший кишечный тракт младенца не лишается способности связывать ионы железа. По сравнению с изученными до сих пор видами млекопитающих, именно в молоке человека находят максимальное количество ЛФ (1-5 мг/мл). Мы показали, что вскармливание мышей молоком с добавкой апо-формы ЛФ человека вызывает стабилизацию ГИФ-1а во всех изученных нами органах. Возможно, что и при грудном вскармливании апо-форма ЛФ вызывает стабилизацию ГИФ-1а и такая стимуляция «гипоксического» пре-кондиционирования обеспечивает часть ростовых и протективных свойств ЛФ у грудных детей. Известно, что в мозге старых крыс из-за повышенной экспрессии пролил-гидроксилаз не работает механизм стабилизации ГИФ-1а, обусловленный гипоксией. Но у этих же животных агенты, инактивирующие железо-зависимые гидроксилазы, способны запустить нечувствительный к кислороду механизм стабилизации ГИФ-1а. Уменьшение стабилизации ГИФ-1а в ответ на гипоксию показано и для стареющих мышей. Если это справедливо и для человека, то апо-форма ЛФ может быть перспективным лекарством для профилактики нейродегенерации старения. Работа поддержана РФФИ (10-04-00820, 12-04-00301) и грантом президента РФ МК-1484.2012.4.

Литература

1. Wang G.L., Semenza G.L. Desferrioxamine induces erythropoietin gene expression and hypoxia-inducible factor 1 DNA-binding activity: implications for models of hypoxia signal transduction // *Blood*. – 1993. – Vol. 82. – P. 3610 – 3615.
2. Lee J.W., Bae S.H., Jeong J.W. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions // *Exp. Mol. Med.* – 2004. – Vol. 36. – P. 1 – 12.