

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА, КЛЕТОК КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА У МЫШЕЙ ЛИНИИ db/db ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛАКТОФЕРРИНА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

О.И. Степанова^{1,*}, Р.А. Клёсов¹, Х.Х. Семёнов¹, Н.А. Онищенко², А.О. Никольская², Г.А. Пузырёва³, И.Б. Алчинова³, М.С. Деморжи³, А.Б. Черепов³, А.А. Метёлкин³, М.В. Нестеренко⁴, Ю.Б. Басок²

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России
123182, Российская Федерация, Москва, ул. Щукинская, 1

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, 8

⁴ ООО «Лактобио»
119331, Российская Федерация, Москва, пр-т Вернадского, 29

Применение Лактоферрина (Лф) на I и II стадиях сахарного диабета 2-го типа (СД2) сначала стабилизировало уровень глюкозы и вес мышечной линии db/db, а затем способствовало нормализации этих показателей после отмены. К концу применения Лф на III стадии СД2 эти показатели резко снижались, и животные быстро погибали. Показатель окислительного метаболизма (ПОМ) при введении Лф на I, II и III стадиях СД2 всегда сначала снижался, затем после отмены стабильно находился выше исходного уровня на I и II стадиях СД2, а на III стадии вскоре резко снижался. Соответствующие стресс-адаптивные изменения были выявлены также для клеток крови и костного мозга, развитие которых осуществлялось при участии механизмов программируемой гибели клеток. Лф, используемый для коррекции клинических проявлений СД2, действует как мощный адаптоген и способен оказать адаптогенное воздействие на метаболизм и состояние клеток системы крови и костного мозга, но лишь на ранних стадиях при сохранившихся в организме адаптационных резервах.

Ключевые слова: сахарный диабет, Лактоферрин, окислительно-восстановительные процессы, клетки крови, костный мозг

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа частично выполнена в рамках государственного задания по теме: «Оценка физиологического баланса организма при воздействии экстремальных факторов среды» (№ FGFU-2025-0003).

Для цитирования: Степанова О.И., Клёсов Р.А., Семёнов Х.Х., Онищенко Н.А., Никольская А.О., Пузырёва Г.А., Алчинова И.Б., Деморжи М.С., Черепов А.Б., Метёлкин А.А., Нестеренко М.В., Басок Ю.Б. Состояние метаболизма, клеток крови и костного мозга у мышей линии db/db при использовании лактоферрина на разных этапах развития сахарного диабета 2-го типа. *Биомедицина*. 2025;21(3):47–52. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-47-52>

Поступила 07.04.2025

Принята после доработки 04.08.2025

Опубликована 10.09.2025

METABOLIC, BLOOD CELL AND BONE MARROW STATUS IN db/db MICE TREATED WITH LACTOFERRIN AT VARIOUS STAGES OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Olga I. Stepanova^{1,*}, Roman A. Klesov¹, Khyzyr Kh. Semenov¹, Nina A. Onishchenko²,
Alla O. Nikolskaya², Galina A. Puzyreva³, Irina B. Alchinova³, Marina S. Demorzhi³,
Anton B. Cherepov³, Arkady A. Metelkin³, Mikhail V. Nesterenko⁴, Yulia B. Basok²

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

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs
of the Ministry of Health Care of Russia
123182, Russian Federation, Moscow, Shchukinskaya Str., 1

³ Research Institute of General Pathology and Pathophysiology
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8

⁴ Lactobio LLC
119331, Russian Federation, Moscow, Vernadsky Ave., 29

The use of Lactoferrin (Lf) for treating stages I and II of type 2 diabetes mellitus (DM2) initially stabilized the glucose level and weight of db/db mice, followed by normalization of these parameters after the drug discontinuation. By the end of Lf usage at stage III of DM2, these parameters in the animals sharply decreased, leading to their rapid death. In all experiments, under Lf treatment at stages I, II, and III of DM2, the oxidative metabolism index (OMI) was initially decreasing, followed by its growth to higher than the initial level at stages I and II of DM2 after the drug discontinuation, and was sharply decreasing again at stage III. The corresponding stress-adaptive changes were also revealed for blood cells and bone marrow, the development of which was carried out with the participation of programmed cell death mechanisms. Lf used to correct clinical manifestations of DM2 acts as a powerful adaptogen. It is capable of exerting an adjuvant effect on the metabolism and state of blood and bone marrow cells, but only at early stages with preserved adaptive reserves in the body.

Keywords: diabetes mellitus, Lactoferrin, redox processes, blood cells, bone marrow

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

Funding: the work was partially performed within the framework of the state assignment on the topic: "Assessment of the physiological balance of the body under the influence of extreme environmental factors" (No. FGFU-2025-0003).

For citation: Stepanova O.I., Klesov R.A., Semenov K.Kh., Onishchenko N.A., Nikolskaya A.O., Puzyreva G.A., Alchinova I.B., Demorzhi M.S., Cherepov A.B., Metelkin A.A., Nesterenko M.V., Basok Yu.B. Metabolic, Blood Cell and Bone Marrow Status in db/db Mice Treated with Lactoferrin at Various Stages of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal Biomed.* 2025;21(3):47–52. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-47-52>

Submitted 07.04.2025

Revised 04.08.2025

Published 10.09.2025

Введение

Данных о влиянии Лактоферрина (Лф) (ОВП) в организме в результате его курсового применения на различных этапах развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) на состояние клеток крови и клеток костного мозга (ККМ), а также состояние окислительно-восстановительных процессов в литературе не обнаружено.

Цель работы — изучить динамику ОВП и состояние клеток крови и костного мозга при курсовом применении Лф в различные периоды прогрессирующего развития СД2.

Материалы и методы

Опыты проводили на мышах линии db/db с генетической моделью СД2, которые были разделены на две группы: 1-я группа служила контролем, в которой животные с СД2 не получали терапию Лф; 2-я группа — опытная, которая состояла из трех подгрупп, в каждой из которых мыши с СД2 получали 1% питьевой р-р Лф в течение 2 мес. В работе использовали Лф (коммерческое название — Биферрин), изготовленный из коровьего молока по ТУ 10.89.19-001-49293427-2018 в ООО «НПК Растительные Ресурсы» (Санкт-Петербург). В динамике изучали ряд показателей: масса тела, содержание глюкозы в крови, состояние ОВП в тканях организма. Динамическая оценка состояния ОВП производилась неинвазивно с помощью аппарата лазерной доплеровской флуометрии «Лазма-СТ» [1]. Исследование показателей клеток крови проводили на анализаторе DYMIND VET DF50 (Китай) в соответствии с рекомендациями производителя. ККМ выделяли с использованием стандартного протокола. Оценку выраженности апоптоза ККМ осуществляли с помощью меченого аннексина V по стандартному протоколу методом проточной цитометрии на приборе BD FACSCalibur (“Becton Dickinson”, США).

Результаты и их обсуждение

В течение всего срока введения Лф у животных с I и II стадиями развития СД2 значения уровня гликемии и массы тела стабилизировались. Затем, к 3-му мес. от начала введения Лф, показатели массы и уровня глюкозы в крови у животных с I и II стадиями СД2 достоверно снижались. Применение Лф на III стадии разви-

тия СД2 первоначально тормозило прогрессирующие изменения этих показателей, но ещё до окончания применения Лф показатели глюкозы и массы резко снижались, а в скором времени животные погибали. При исследовании показателя окислительного метаболизма (ПОМ) в тканях организма в течение всего срока применения Лф было установлено, что на разных стадиях развития СД2 Лф способствовал резкому угнетению ОВП. Это выражалось в снижении ПОМ, которое наблюдалось во всех подгруппах. При дальнейшем применении Лф в 1-й и 2-й подгруппах развивалось постепенное повышение ПОМ, который после отмены Лф стабилизировался и в течение последующих 3-х мес. наблюдения оставался в подгруппах 1 и 2 на более высоком уровне, чем перед началом терапии Лф.

Проведенное исследование уровня глюкозы, массы тела и состояния ОВП в тканях организма мышей db/db в процессе применения Лф на разных этапах развития СД2 позволило установить, что Лф, независимо от тяжести состояния животных, во всех подгруппах первоначально снижал интенсивность ОВП в тканях организма, т.е. действовал как стресс-адаптирующий фактор. В подгруппах 1 и 2 Лф, проявляя в организме мышей свойства адаптогена, способствовал восстановлению исследуемых показателей за счёт сохранившихся энергетических резервов. В подгруппе 3 к концу срока применения Лф животные погибали, т.к. энергетические резервы у этих животных были уже истощены, а под воздействием Лф они быстро декомпенсировались и достигали критического уровня.

Лф, развивая свою активность в организме, действует как стресс-адаптирующий фактор, который, первоначально снижая эффективность окислительных процессов в тканях, способствует усилению деструктивных процессов в них. При исследовании общего количества лейкоцитов и процентного содержания отдельных популяций

клеток в их составе удалось выявить влияние адаптирующего механизма действия Лф на лейкоциты крови. Так, на I стадии (адаптации) и II стадии (прогрессирующей дезадаптации) СД2 Лф способствовал дальнейшему снижению лейкопоза и усилению системной воспалительной реакции (по соотношению нейтрофилов и лимфоцитов), но после отмены Лф начиналось постепенное восстановление измеряемых показателей.

Проведена оценка цитометрических характеристик программируемой гибели ККМ под влиянием применения Лф на разных стадиях развития СД2. На фоне применения Лф происходило снижение процентного содержания живых клеток на I и II стадиях развития СД2 и повышение процентного содержания клеток в состоянии апонекроза. На фоне продолжающегося снижения живых клеток происходило отчётливое повышение процентного содержания клеток в состоянии обратимого апоптоза по сравнению с контролем. У животных с III стадией СД2 (стадия декомпенсации) применение Лф резко повышало исходно сниженное количество живых ККМ, но снижало количество клеток как в состоянии апонекроза, так и обратимого апоптоза. Отмена Лф приводила у этих животных к дальнейшему снижению доли живых клеток и повышению доли апоптотических клеток.

Так, введение Лф в организм на всех этапах развития СД2 выявляет не только его стресс-адаптирующие свойства, но и адаптивные резервы организма, уровень которых предопределяет выраженность терапевтического эффекта ЛФ на разных стадиях развития СД2.

Выводы

1. Лф (1% р-р) при курсовом применении на всех стадиях развития СД2 действует как мощный адаптоген, что проявляется первоначальным снижением ОВП в тканях, усугублением деструктивных процессов в печени и последующим восстановлением этих показателей.

2. Применение Лф на всех стадиях развития СД2 оказывает стресс-адаптивное воздействие на клетки лейкоцитарной формулы крови: сначала происходит снижение общего количества лейкоцитов, повышение процентного содержания нейтрофилов и снижение процентного содержания лимфоцитов, а затем Лф способствует медленному восстановлению угнетенного процесса кроветворения.

3. На всех стадиях СД2 Лф оказывает стресс-адаптивное воздействие на состояние ККМ путём активации в них регуляторных механизмов программируемой гибели с развитием апонекроза и обратимого апоптоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Степанова О.И., Клёсов Р.А., Семёнов Х.Х., Помыткин И.А., Онищенко Н.А., Каркищенко В.Н. Способ неинвазивного изучения тканевых нарушений при сахарном диабете 2 типа у мышей db/db с помощью лазерной доплеровской флуометрии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023;67(2):118–129. [Stepanova O.I., Klesov R.A., Semenov Kh.Kh., Pomytkin I.A., Onishchenko N.A., Karkischenko V.N. Sposob nein-

vazivnogo izucheniya tkanevyh narushenij pri sahanom diabete 2 tipa u myshej db/db s pomoshch'yu lazernoj dopplerovskoj fluometrii [A method for non-invasive studying tissue disorders in type 2 diabetes mellitus in db/db mice using laser Doppler flowmetry]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological Physiology and Experimental Therapy]. 2023;67(2):118–129. (In Russian)]. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.118-129.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Степанова Ольга Ивановна*, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России;
e-mail: olgsima50@mail.ru

Olga I. Stepanova*, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: olgsima50@mail.ru

Клёсов Роман Алексеевич, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России;
e-mail: klesrom@mail.ru

Roman A. Klesov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: klesrom@mail.ru

Семёнов Хызыр Хыйсаевич, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России;
e-mail: info@scbmt.ru

Khyzyr Kh. Semenov, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: info@scbmt.ru

Онищенко Нина Андреевна, д.м.н., проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России;
e-mail: allanik64@yandex.ru

Nina A. Onishchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: allanik64@yandex.ru

Никольская Алла Олеговна, к.б.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России;
e-mail: allanik64@yandex.ru

Alla O. Nikolskaya, Cand. Sci. (Biol.), Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: allanik64@yandex.ru

Пузырёва Галина Анатольевна, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;
e-mail: pgamrik@yandex.ru

Galina A. Puzyreva, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology;
e-mail: pgamrik@yandex.ru

Алчинова Ирина Борисовна, к.б.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;
e-mail: alchinovairina@yandex.ru

Irina B. Alchinova, Cand. Sci. (Biol.), Research Institute of General Pathology and Pathophysiology;
e-mail: alchinovairina@yandex.ru

Деморжи Марина Сергеевна, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;
e-mail: demorji@yandex.ru

Marina S. Demorzhi, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology;
e-mail: demorji@yandex.ru

Черепов Антон Борисович, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;
e-mail: antoncherepov2016@gmail.com

Anton B. Cherepov, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology;
e-mail: antoncherepov2016@gmail.com

Метёлкин Аркадий Андреевич, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;
e-mail: armetelkin@gmail.com

Arkady A. Metelkin, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology;
e-mail: armetelkin@gmail.com

Нестеренко Михаил Владимирович, д.б.н., ООО «Лактобио»;
e-mail: mvester2000@mail.ru

Mikhail V. Nesterenko, Dr. Sci. (Biol.), Lactobio LLC;
e-mail: mvester2000@mail.ru

Басок Юлия Борисовна, д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России;
e-mail: bjb2005@mail.ru

Yulia B. Basok, Dr. Sci. (Med.), Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: bjb2005@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author