



УДК 577

EDN ASNISD

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-171-180>

Лактоферрин снижает плазматический уровень белка острой фазы церулоплазмينا в условиях, моделирующих воздействие невесомости на организм человека

О. Н. Ларина ^{✉1}, А. М. Беккер ¹, Г. Ю. Васильева ¹,
Л. Г. Репенкова ¹, Е. Р. Садчикова ²

¹Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Россия, г. Москва, Хорошёвское шоссе, д. 76А

²Институт биологии гена РАН, 119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

Сведения об авторах

Ольга Николаевна Ларина, ORCID: [0000-0002-2827-3428](https://orcid.org/0000-0002-2827-3428), e-mail: olarina@imbp.ru

Анна Марковна Беккер, e-mail: am_bekker@mail.ru

Галина Юрьевна Васильева, SPIN-код: [7518-1150](https://orcid.org/7518-1150), ORCID: [0000-0003-0879-889X](https://orcid.org/0000-0003-0879-889X), e-mail: galvassilieva@mail.ru

Людмила Георгиевна Репенкова, e-mail: repenkova@imbp.ru

Елена Рубеновна Садчикова, SPIN-код: [1684-8934](https://orcid.org/1684-8934), Scopus AuthorID: [15751827100](https://orcid.org/15751827100), ORCID: [0000-0003-2039-7108](https://orcid.org/0000-0003-2039-7108), e-mail: e.r.sadchikova@gmail.com

Для цитирования: Ларина, О. Н., Беккер, А. М., Васильева, Г. Ю., Репенкова, Л. Г., Садчикова, Е. Р. (2025) Лактоферрин снижает плазматический уровень белка острой фазы церулоплазмينا в условиях, моделирующих воздействие невесомости на организм человека. *Интегративная физиология*, т. 6, № 2, с. 171–180. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-171-180> EDN ASNISD

Получена 20 марта 2025; прошла рецензирование 21 мая 2025; принята 23 мая 2025.

Финансирование: Работа проведена в соответствии с Государственным заданием FMFR-2024-0039 в части получения биоматериала и исследования биохимических показателей; при поддержке Государственного задания FFEW-2024-0004 в части приготовления препарата лактоферрина и разработки схемы его применения.

Права: © О. Н. Ларина, А. М. Беккер, Г. Ю. Васильева, Л. Г. Репенкова, Е. Р. Садчикова (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Лактоферрин (LF), белок семейства трансферрина, имеет широкое применение в качестве пищевой добавки и рассматривается как перспективный нутрицевтик. Лактоферрин млекопитающих существует в двух основных формах: LF молока и других внеклеточных секретов синтезируется и секретруется зернистыми эпителиальными клетками, второй вариант аккумулируется во вторичных гранулах нейтрофилов. Обе изоформы кодируются одним геном, но различаются по сайтам гликозилирования, составу углеводного компонента и функциональным свойствам. При пероральном приеме LF часть молекул белка, поступающего в пищеварительную систему, не подвергается гидролизу пищеварительными ферментами, сохраняется в интактном виде, адсорбируется эпителиальными клетками тонкого кишечника и попадает в кровеносную систему, где может взаимодействовать с плазматическим белком церулоплазмином (Cer) с образованием труднодиссоциируемых долгоживущих комплексов. В эксперименте с «сухой» иммерсией, моделирующей воздействие на организм невесомости, использование препаратов LF человека в качестве пищевой добавки приводило к снижению плазматической концентрации Cer у испытуемых, наблюдаемый эффект проявлял признаки дозовой зависимости. Церулоплазмин выполняет функции скавенджера свободнорадикальных соединений кислорода, вырабатываемых клетками иммунной системы, и в случае уменьшения его концентрации будет снижен суммарный антиокислительный потенциал крови. На начальных этапах адаптации к стрессовому воздействию, каким является «сухая» иммерсия, способность LF модулировать активность иммунных клеток может оказывать влияние на синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, от которых зависит экспрессия острофазных белков, в том числе церулоплазмينا. Таким образом, иммуномодулирующая функция лактоферрина является еще одним фактором, участвующим в регуляции плазматического уровня церулоплазмينا.

Ключевые слова: «сухая» иммерсия, невесомость, человек, церулоплазмин, лактоферрин

Lactoferrin reduces ceruloplasmin plasma levels under conditions simulating weightlessness in humans

O. N. Larina ^{✉1}, A. M. Bekker ¹, G. Yu. Vasilieva ¹, L. G. Repenkova ¹, E. R. Sadchikova ²

¹Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences,
76A Khoroshevskoe Highway, Moscow 123007, Russia

²Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, 34/5 Vavilova Str., Moscow 119334, Russia

Authors

Olga N. Larina, ORCID: 0000-0002-2827-3428, e-mail: olarina@imbp.ru

Anna M. Bekker, e-mail: am_bekker@mail.ru

Galina Yu. Vasilieva, SPIN: 7518-1150, ORCID: 0000-0003-0879-889X, e-mail: galvassilieva@mail.ru

Ludmila G. Repenkova, e-mail: repenkova@imbp.ru

Elena R. Sadchikova, SPIN: 1684-8934, Scopus AuthorID: 15751827100, ORCID: 0000-0003-2039-7108,
e-mail: e.r.sadchikova@gmail.com

For citation: Larina, O. N., Bekker, A. M., Vasilieva, G. Yu., Repenkova, L. G., Sadchikova, E. R. (2025) Lactoferrin reduces ceruloplasmin plasma levels under conditions simulating weightlessness in humans. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 171–180. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-171-180> EDN ASNISD

Received 20 March 2025; reviewed 21 May 2025; accepted 23 May 2025.

Funding: This work is part of the state-commissioned assignments: No. FMFR-2024-0039 (pertaining to the procurement of biomaterial and analysis of biochemical parameters) and No. FFEW-2024-0004 (pertaining to the preparation of lactoferrin and the development of its administration protocol).

Copyright: © O. N. Larina, A. M. Bekker, G. Yu. Vasilieva, L. G. Repenkova, E. R. Sadchikova (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract. Lactoferrin (LF), a member of the transferrin family of proteins, is widely used as a food additive and is a promising nutraceutical. Mammalian lactoferrin exists in two primary forms: one synthesized by glandular epithelial cells and found in milk and other secretions, and another stored in the secondary granules of neutrophils. While these isoforms share an identical amino acid sequence, they differ in glycosylation sites, carbohydrate component composition, and functional properties. Upon oral administration, a fraction of LF resists enzymatic hydrolysis and is absorbed intact in small intestine into the bloodstream, where it can form stable complexes with the plasma protein ceruloplasmin (Cer). In a dry immersion study, a model simulating the effects of weightlessness, oral administration of human LF reduced plasma Cer concentrations in test subjects, an effect which demonstrated signs of dose-dependence. As ceruloplasmin is a key scavenger of reactive oxygen species produced by immune cells, its decline corresponds to a reduction in the blood's total antioxidant capacity. During the initial stages of adaptation to immersion stress, LF's capacity to modulate immune cell activity may influence the synthesis and secretion of proinflammatory cytokines, and, consequently, the hepatic expression of acute-phase proteins, including ceruloplasmin. Thereby, under the conditions of an immersion experiment, the immunomodulatory function of lactoferrin may be a significant factor in the regulation of plasma ceruloplasmin levels.

Keywords: dry immersion, weightlessness, human, ceruloplasmin, lactoferrin

Введение

Лактоферрин (LF), железосодержащий функциональный белок семейства трансферрина, обладает широким спектром активностей, усиливающих антимикробную, антивирусную, антипаразитарную, противоопухолевую защиту организма, оказывает модулирующее действие на иммунные реакции, клеточный рост и дифференцировку. Исследования свойств лактоферрина ведутся с 1939 года, когда он был впервые обнаружен и выделен из коровьего молока, с 2012 года лактоферрин коровьего молока является пищевым ингредиентом, до-

пущенным для коммерческого использования на территории Европейского союза (Commission Implementing... 2012). Как составляющая продуктов питания LF используется в детских смесях, нутрицевтиках, кисломолочных продуктах, обработанном мясе и диетических добавках (Conesa et al. 2010; Martins et al. 2016), в фармацевтической и косметической промышленности входит в состав препаратов, предназначенных для лечения герпеса или кожных повреждений, укрепления иммунитета, повышения уровня железа, поддержки кишечной микробиоты или ограничения нежелательного роста бактерий (Tomita et al. 2009).

Лактоферрин является гликозилированным белком, имеющим высокую гомологию с трансферрином. Единственная полипептидная цепь LF человека состоит из 691 аминокислоты и формирует две глобулярные доли, каждая из которых содержит сайт связывания трехвалентного иона железа. У млекопитающих известны два основных варианта LF, которые кодируются одним геном, но различаются по сайтам гликозилирования и составу углеводного компонента: лактоферрин молока и других внеклеточных секретов синтезируется и секретируется зернистыми эпителиальными клетками, вторая форма является содержимым вторичных гранул нейтрофилов (Sabatucci et al. 2007).

Лактоферрин, так же как трансферрин, обеспечивает перенос трехвалентных ионов железа к клеткам и контролирует уровень свободного железа в крови и экзокринных секретах. Ионы Fe^{3+} составляют также основную часть железа, содержащегося в продуктах питания, однако в пищеварительной системе в ходе адсорбции они подвергаются действию ферроредуктаз кишечного эпителия и восстанавливаются до состояния Fe^{2+} , а обратное окисление, необходимое для включения железа в белок-переносчик, осуществляется феррооксидазой церулоплазмином (Cer). Данные биохимических и биофизических исследований показывают, что церулоплазмин может связываться и взаимодействовать напрямую с трансферрином или лактоферрином (White et al. 2012). В соответствии с расчетами, около 70% молекул церулоплазмина (концентрация которого в крови приблизительно 0,02–0,06%) должны находиться в связанном с трансферрином состоянии (Ha-Duong et al. 2010), однако существование таких комплексов не получило экспериментального подтверждения (Sokolov et al. 2017). Присутствующий в плазме крови лактоферрин в основном имеет нейтрофильное происхождение (Iyer, Lönnerdal 1993). Комплексы, образующиеся при взаимодействии церулоплазмина с лактоферрином (плазматическая концентрация в нормальных условиях около 0,0001–0,0002%) (Aleshina 2019; Levay, Viljoen 1995), показывают высокую стабильность и выдерживают хранение в растворе на протяжении длительного времени (Zakharova et al. 2000). Прочность надмолекулярных структур может объясняться особенностями строения лактоферрина, имеющего на N-конце богатый аргинином положительно заряженный домен, что позволяет предположить возможность электростатического взаимодействия при их формировании (Elizarova et al. 2023; Sokolov et al. 2006; Zakharova et al. 2000). Образование комплексов LF-Cer происходит без

существенных конформационных перестроек белков (Sabatucci et al. 2007; Vasilyev 2010), но значительно повышает феррооксидазную активность церулоплазмина (Sokolov et al. 2017).

Невесомость, сопровождающая пребывание в космическом полете, известна как фактор, способный вызвать развитие воспаления (Fava et al. 2024). Лактоферрин, который выполняет функции посредника в реагировании клеток иммунной системы на воздействия внешней среды (Baveye et al. 1999; Cutone et al. 2023; Krugel et al. 2017), в ответ на воспаление начинает активно секретироваться из нейтрофилов во внеклеточное пространство, и вероятность комплексообразования с Cer резко возрастает. Поскольку образование комплексов LF-Cer увеличивает активность последнего, повышенный уровень LF в крови может иметь значение для функционирования церулоплазмина в качестве феррооксидазы и сквенджера свободно-радикальных соединений кислорода и, как следствие, для защищенности сердечно-сосудистой системы от избыточной продукции свободно-радикальных соединений активированными иммунными клетками.

Лактоферрин связывается с рецепторами различных типов клеток, включая эпителиальные клетки кишечника, где он адсорбируется посредством эндоцитоза и попадает в кровеносную систему через лимфатическую циркуляцию (Takeuchi et al. 2004). Лактоферрин, используемый в качестве пищевой добавки, при попадании в организм подвергается расщеплению пищеварительными ферментами, но часть белка в интактном виде достигает кровотока, где может образовывать комплексы с церулоплазмином. Применение препаратов лактоферрина, совпадающее по времени с начальной фазой адаптации к невесомости, а, возможно, и при других экстремальных воздействиях, увеличивает количество факторов, влияющих на содержание свободного церулоплазмина и феррооксидазную активность в крови.

Физиологические эффекты невесомости, такие как устранение опоры, весовая разгрузка, перераспределение жидких сред организма, гиподинамия (Tanaka et al. 2017), могут быть имитированы в наземных условиях с помощью специальных методов, среди которых «сухая» иммерсия позволяет наиболее адекватно моделировать обусловленные невесомостью изменения в организме человека. Целью данного исследования является определение влияния различных дозировок лактоферрина на динамику плазматической концентрации церулоплазмина в начальный период адаптации к условиям моделируемой невесомости.

Методы

Основные характеристики эксперимента с «сухой» иммерсией

Исследования проводили в Институте медико-биологических проблем на стендовой базе «Сухая иммерсия» (Lagina et al. 2023), которая является частью уникальной научной установки «Медико-технический комплекс для обработки инновационных технологий космической биомедицины в интересах обеспечения орбитальных и межпланетных полетов, а также развития практического здравоохранения», и на уникальной научной установке «Трансгенбанк» Института биологии гена РАН. Испытуемые находились в иммерсионной ванне в условиях ограниченной двигательной активности, включая лимитирование движений нижних конечностей (рис. 1). Температуру воды в ванне поддерживали в пределах 32–34 °С. При проведении

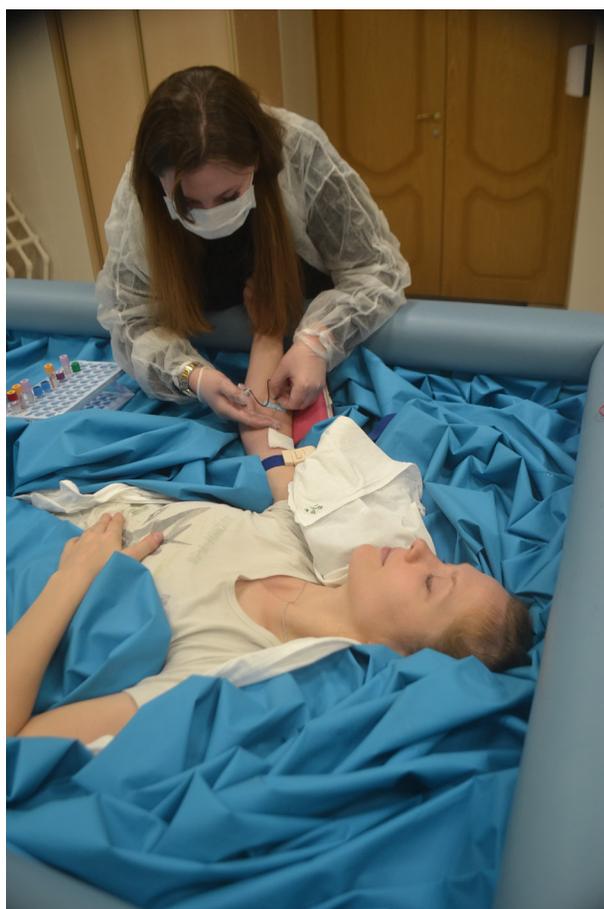


Рис. 1. Процедура забора крови у обследуемого в период пребывания в «сухой» иммерсии. (Фото ГНЦ РФ–ИМБП РАН, 2025)

Fig. 1. Blood sample collection from a subject during a dry immersion experiment (photo by Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, 2025)

краткосрочных исследований, требующих подъема из ванны, обследуемые находились в положении лежа на спине. Для гигиенических процедур испытуемых поднимали из ванны не более чем на 15 мин в день, основную часть этого времени они находились в положении лежа на спине. Длительность пребывания в иммерсии составляла 5 суток (120 ч).

Обследуемые

В исследованиях предусматривалось 3 режима пребывания в иммерсии: «чистая» иммерсия (группа плацебо), применение лактоферрина в дозировке 200 мг/сутки (группа LF1) и 400 мг/сутки (группа LF2). В эксперименте приняли участие испытуемые женского пола (табл. 1). Включение волонтеров в состав обследуемой группы иммерсионного эксперимента производили на основании положительного заключения медицинской комиссии при добровольном письменном информированном согласии испытуемых.

Препарат лактоферрина и дозировки

Биотехнологический аналог LF человека (чистота 96%, насыщение железом 14%) был предоставлен Институтом биологии гена РАН (Goldman et al. 2012).

Прием препарата осуществлялся не менее чем за 30 минут до еды с первых по пятые сутки иммерсии дважды в день. В группе LF1 разовая доза составляла 100 мг (200 мг лактоферрина в сутки), в группе LF2 — 200 мг (400 мг LF в сутки). После выхода из иммерсии лактоферрин принимали однократно в утреннее время в количестве, равном полной суточной дозировке.

Исследуемый материал

Для анализа использовали плазму венозной крови, стабилизированную EDTA-3Na. Взятие крови осуществляли в утренние часы натощак один раз до иммерсии, по истечении 24 ч и 120 ч пребывания в условиях иммерсии и через 7 дней после ее окончания.

Определение плазматического уровня церулоплазмينا

Концентрацию церулоплазмينا измеряли на анализаторе «Колибри» («Техномедика») с использованием набора реактивов для иммунотурбидиметрического анализа (изготовитель «Sentinel Diagnostics»).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью *Statistica 13*. На всех этапах исследования выборки индивидуальных значений концентрации церулоплазмينا являлись частью генеральной

Табл. 1. Антропометрические характеристики участников исследования с «сухой» иммерсией (M ± m)

Выборка лиц, участвовавших в эксперименте	Число обследуемых	Возраст (лет)	Рост (м)	Вес (кг)	Индекс массы тела
Плацебо	6	29,3 ± 2,3	1,66 ± 0,02	66,4 ± 4,4	24,1 ± 1,2
LF1	9	27,1 ± 0,8	1,68 ± 0,02	60,2 ± 3,0	21,2 ± 0,7
LF2	6	29,0 ± 1,7	1,70 ± 0,02	63,6 ± 3,0	22,0 ± 0,7

Table 1. Anthropometric characteristics of participants in the dry immersion study. Data are presented as mean ± SEM

Study group	Number of test subjects	Age (years)	Height (m)	Weight (kg)	Body mass index
Placebo	6	29.3 ± 2.3	1.66 ± 0.02	66.4 ± 4.4	24.1 ± 1.2
LF1	9	27.1 ± 0.8	1.68 ± 0.02	60.2 ± 3.0	21.2 ± 0.7
LF2	6	29.0 ± 1.7	1.70 ± 0.02	63.6 ± 3.0	22.0 ± 0.7

совокупности, обладающей свойствами нормального распределения (Stephens 1970). Табличные данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего. С помощью столбчатой диаграммы показаны процентные изменения средних концентраций церулоплазмينا в экспериментальных группах во время иммерсии относительно фоновых значений.

Результаты

Изменения плазматического уровня церулоплазмينا в группе плацебо соответствовали типичной для условий иммерсии динамике, у большинства обследуемых концентрация Cer увеличилась по отношению к базальному уровню. Индивидуальные изменения, наблюдаемые после 120-часового пребывания в иммерсии, варьировали от 11 до 84%, а их распределение имело явно выраженный бимодальный характер: у двух индивидуумов плазматическая концентрация церулоплазмينا во время иммерсии увеличилась на 51 и 84% по сравнению с исходными значениями, превысив границы физиологической нормы, у трех участников группы увеличение содержания Cer составило 11–15%. Также имелся пример снижения уровня белка на 25% (24 ч)–15% (120 ч) (рис. 2А).

Сходные эффекты пребывания в иммерсии наблюдались в группе LF1: у двух индивидуумов максимальное увеличение концентрации Cer (41% и 53%) значительно превосходило изменения показателя у остальных испытуемых этой группы (2–20%). Также во время иммерсии у трех испытуемых наблюдалось снижение уровня церулоплазмينا от 4 до 16% (рис. 2В).

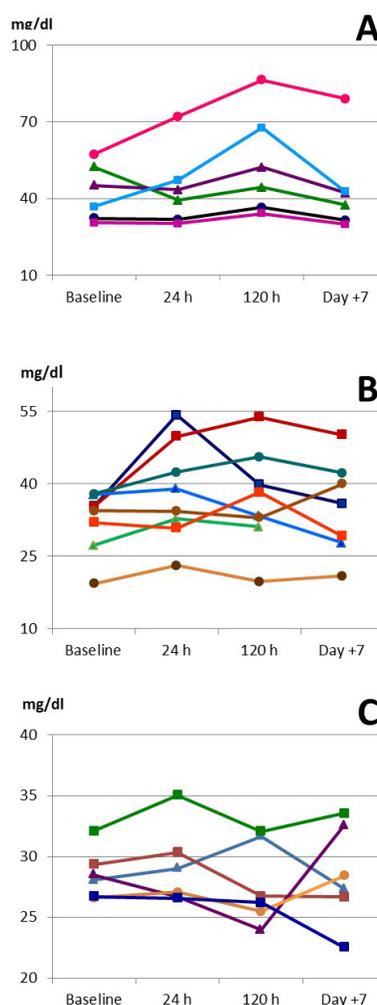


Рис. 2. Концентрация церулоплазмينا в плазме крови испытуемых в эксперименте с «сухой» иммерсией (индивидуальные кривые). А — группа плацебо; В — группа LF1; С — группа LF2

Fig. 2. Ceruloplasmin concentrations in a dry immersion experiment (individual time curves). А — Placebo group; В — LF1 group; С — LF2 group

Аналогично пребыванию в невесомости, иммерсионное воздействие провоцирует перемещение жидкости во внесосудистое пространство, установление отрицательного водного баланса и сокращение объема плазмы крови, которое в экспериментах с иммерсией женщин составляет 18–24% (Robin et al. 2023). Увеличение концентрации Cer, выраженное в процентных долях значений, полученных в фоновом периоде, у части испытуемых групп плацебо и LF1, было сопоставимо с изменениями объема плазмы и, наиболее вероятно, является следствием гемоконцентрации. Случаи более значительного повышения концентрации церулоплазмينا, (41–84%), указывают на активацию синтеза белка.

В группе LF2 преобладающей была тенденция к снижению концентрации Cer (рис. 2С). К моменту окончания иммерсии лишь у двух человек было отмечено незначительное увеличение показателя — на 9–13%. Средние значения концентрации Cer во время иммерсии и на +7 сутки были ниже, чем до начала эксперимента (табл. 2).

Тенденции, наблюдаемые в группе LF2 и в группе плацебо, имеют противоположную направленность. И если эффекты пребывания в иммерсии обследуемых группы плацебо совпадают с результатами исследований динамики церулоплазмينا в предыдущих экспериментах с иммерсией, где происходило увеличение средних значений показателя (Bekker et al. 2016; Larina, Bekker 2012), то единообразного снижения плазматического уровня Cer в ходе иммерсии, подобного наблюдаемому в группе LF2, ранее не отмечалось. Снижение концентрации Cer плазмы крови у испытуемых группы LF2 происходило параллельно с выходом жидкости

из внутрисосудистого пространства и развитием гемоконцентрации, что означает еще более существенное сокращение внутрисосудистого пула ферроксидазы, чем об этом можно судить на основании концентрационного показателя.

Необычная для условий иммерсионного эксперимента динамика концентрации церулоплазмينا в группе LF2 может быть обусловлена образованием комплексов с лактоферрином и «титрованием» церулоплазмينا из сыворотки крови в присутствии экзогенного лактоферрина» (White et al. 2012). Возможность элиминирования комплексов Cer–LF из кровотока находит подтверждение в экспериментах с животными (Zakharova et al. 2000): с помощью электрофореза сыворотки крови в полиакриламидном геле показано, что уже через час после внутривенного введения крысам препарата лактоферрина в крови животных наблюдалось постепенное снижение количества церулоплазмينا, мигрирующего в электрическом поле в составе комплексов с лактоферрином, а через три часа после инъекции оксидазная активность, указывающая на присутствие молекул церулоплазмينا, сохранялась только в зоне миграции свободного церулоплазмينا.

Изменения концентрации Cer во время иммерсии (рис. 3) складываются в общую тенденцию — при суточной дозе LF 200 мг в группе LF1 наблюдалось более умеренное увеличение уровня Cer, чем у испытуемых, находившихся в условиях «чистой» иммерсии (группа плацебо), а удвоение дозы (группа LF2) приводит к снижению содержания церулоплазмينا. Поскольку связывание Cer с LF является высокоспецифичным (K_d $1,8 \times 10^{-6}$ М), а образующиеся комплексы — прочными и долгоживущими (Zakharova et al. 2000), можно ожидать, что при

Табл. 2. Концентрация церулоплазмينا в плазме крови испытуемых, мг/дл ($M \pm m$)

Обследуемая группа	До иммерсии	Длительность пребывания в иммерсии 24 ч	Длительность пребывания в иммерсии 120 ч	После иммерсии, день 7-й
Плацебо	42,7 ± 4,3	44,3 ± 6,1	53,9 ± 8,1	44,1 ± 7,3
LF1	32,4 ± 2,2	38,3 ± 3,6	36,8 ± 3,6	35,1 ± 3,8
LF2	28,5 ± 0,8	29,1 ± 1,3	27,7 ± 1,4	28,5 ± 1,7

Table 2. Plasma ceruloplasmin concentration in study subjects, mg/dl. Data are presented as mean ± SEM

Study group	Before immersion	24 hours in dry immersion	120 hours in dry immersion	7 days post-immersion
Placebo	42.7 ± 4.3	44.3 ± 6.1	53.9 ± 8.1	44.1 ± 7.3
LF1	32.4 ± 2.2	38.3 ± 3.6	36.8 ± 3.6	35.1 ± 3.8
LF2	28.5 ± 0.8	29.1 ± 1.3	27.7 ± 1.4	28.5 ± 1.7

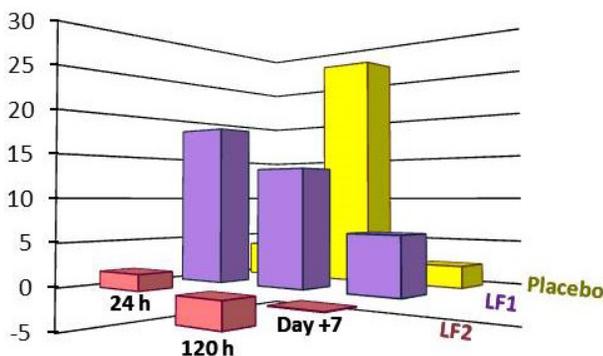


Рис. 3. Процентные изменения средней концентрации церулоплазмينا в группах плацебо, LF1 и LF2 относительно фонового уровня

Fig. 3. Percent changes from baseline in mean plasma ceruloplasmin concentrations for the Placebo, LF1, and LF2 groups in a dry immersion experiment

более значительном поступлении LF в кровотока (для взрослых рекомендован ежедневный прием лактоферрина в количестве 1,4–3,4 г (Jańczuk et al. 2023)) дополнительное число молекул Cer будет включено в состав комплексов с LF, а содержание свободного церулоплазмينا в циркуляции уменьшится.

Условия иммерсии являются стимулом для активации адаптационных изменений в организме, одним из которых является ответ острой фазы (ОФ) — врожденный защитный процесс, запускаемый воспалительной реакцией на стрессовые воздействия инфекционной и неинфекционной природы, результатом которого являются изменения паттерна синтезируемых гепатоцитами секреторных белков крови (Berczi 1998; Ceciliani et al. 2002; Naeryfar, Berczi 2001; Koj 1996). Церулоплазмин относится к позитивным белкам острой фазы, синтез которых при ОФ увеличивается. Участие Cer в острофазном ответе в качестве скавенджера активных форм кислорода позволяет уменьшить в крови количество свободно-радикальных продуктов активированных клеток врожденного иммунитета. Антиоксидантный и противовоспалительный эффект, обусловленный ферроксидазной активностью церулоплазмينا, приобретает еще большее значение в связи с повышением концентрации железа в крови, наблюдаемым во время иммерсии (Nogueau et al. 2014). Поступление в кровь лактоферрина и образование комплексов с церулоплазмином увеличивает биологическую активность связанных молекул ферроксидазы по сравнению с Cer, находящемся в свободном состоянии, в то же время существующая вероятность элиминирования комплексов Cer–LF из кровотока, напротив, может привести к снижению ферроксидазной активности крови.

Лактоферрин взаимодействует с рецепторами многих типов клеток, таких, как эпителиальные клетки кишечника, иммунные клетки, фибробласты, нейроны, гепатоциты, эпителиальные клетки бронхов, клетки эндотелия, что позволяет ему мигрировать между клетками и тканями, проникать через гемато-энцефалический барьер (Fillebeen et al. 1999), а также связываться с протеогликановыми комплексами клеточных мембран и внеклеточного матрикса. Взаимодействие LF с различными сайтами связывания на иммунных клетках рассматривается как один из механизмов его иммуномодулирующего действия. Например, показано, что связывание лактоферрина с толл-подобными рецепторами иммунных клеток (He et al. 2016; Yankelevich et al. 2023) изменяет внутриклеточные сигнальные пути и набор белков, контролируемых и ограничивающих воспалительную реакцию (He et al. 2016), нормализует стресс-индуцированное изменение числа нейтрофильных гранулоцитов в крови (Aleshina et al. 2016). Энтеральное введение животным лактоферрина снижало воспалительную легочную инфильтрацию нейтрофилами при септическом остром повреждении легких (Han et al. 2019). Многочисленные факты, свидетельствующие о чувствительности нейтрофилов к действию LF, позволяют предположить, что в условиях иммерсионного воздействия данный белок может оказывать влияние на активность синтеза медиаторов острофазного ответа в иммунных клетках и, опосредованно, на гепатический синтез белков острой фазы.

Выводы

В условиях 5-суточной «сухой» иммерсии применение лактоферрина в виде пищевой добавки приводит к снижению содержания свободного церулоплазмينا в крови, наблюдаемый эффект проявляет признаки дозовой зависимости.

В начальный период адаптации к условиям иммерсии прием пищевых добавок с лактоферрином может быть одним из факторов, влияющих на интенсивность гепатического синтеза церулоплазмينا.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Программа исследований одобрена Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (протокол № 615 от 06.06.2022). Исследования проводили в соответствии с местным законодательством и требованиями организации. Получено письменное информированное согласие испытуемых на публикацию любых идентифицируемых изображений или данных, включенных в эту статью.

Ethics Approval

The research program was approved by the Biomedical Ethics Commission of the Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 615 dated 06 June 2022). The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. Subjects' written informed consent was obtained for the publication of any identifiable images or data included in this article.

Вклад авторов

- а. Ларина Ольга Николаевна — разработка исследования и подготовка первоначальной версии статьи;
- б. Беккер Анна Марковна — участие в подготовке исследования, сбор исследуемого ма-

териала, осуществление биохимического и статистического анализа, вклад в пересмотр рукописи;

- в. Васильева Галина Юрьевна — участие в разработке проекта исследования, руководство экспериментом с «сухой» иммерсией;
- г. Репенкова Людмила Георгиевна — участие в проведении экспериментальных процедур и анализе результатов исследования;
- д. Садчикова Елена Рубеновна — разработка программы эксперимента, редактирование рукописи.

Все авторы внесли свой вклад в статью и одобрили представленную версию.

Author Contributions

- a. Olga N. Larina — study design and manuscript drafting;
- b. Anna M. Bekker — study preparation, datab. collection, biochemical and statistical analysis, and manuscript revision;
- c. Galina Yu. Vasilieva — study design and leadership of the dry immersion experiment;
- d. Ludmila G. Repenkova — experimental procedures and data analysis;
- e. Elena R. Sadchikova — experimental program design and manuscript editing.

All the authors contributed to the article and approved the submitted version.

References

- Aleshina, G. M., Yankelevich, I. A., Zakharova, E. T., Kokryakov, V. N. (2016) Stress-protectivnoe dejstvie laktoferrina cheloveka [Stress-protective effect of human lactoferrin]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 102, no. 7, pp. 846–851. (In Russian)
- Aleshina, G. M. (2019) Laktoferrin — endogennyj reguljator zashchitnykh funktsij organizma [Lactoferrin — an endogenous regulator of the protective functions of the organism]. *Meditsinskij akademicheskij zhurnal — Medical Academic Journal*, vol. 19, no. 1, pp. 35–44. (In Russian)
- Baveye, S., Ellass, E., Mazurier, J. et al. (1999) Lactoferrin: A multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 37, no. 3, pp. 281–286. <https://doi.org/10.1515/CCLM.1999.049> (In English)
- Bekker, A. M., Tyurin-Kuzmin, A. Yu., Larina, O. N. (2016) Aktivnost' ekspressii plazmaticheskikh belkov ostroj fazy pri adaptatsii k usloviyam immersii svyazana s izmeneniyami produktsii superoksidnykh anion-radikalov v lejkotsitakh krovi [The expression of plasmatic acute phase proteins at the adaptation to immersion conditions is associated with the changes of superoxide production by blood leukocytes]. In: *XVI konferentsiya po kosmicheskoy biologii i meditsine s mezhdunarodnym uchastiem, shkola molodykh uchenykh [XVI Conference on space biology and medicine with international participation, young scientists school]*. Moscow: [s. n.], pp. 20–21. (In Russian)
- Berczi, I. (1998) The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 851, no. 1, pp. 3–12. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb08969.x> (In English)
- Ceciliani, F., Giordano, A., Spagnolo, V. (2002) The systemic reaction during inflammation: The acute-phase proteins. *Protein & Peptide Letters*, vol. 9, no. 3, pp. 211–223. <https://doi.org/10.2174/0929866023408779> (In English)
- Commission Implementing Decision of 22 November 2012 authorising the placing on the market of bovine lactoferrin as a novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council (Friesland Campina) (notified under document C(2012) 8404). (2012) *Official Journal of the European Union*. [Online]. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32012D0727> (accessed 10.03.2025). (In English)

- Conesa, C., Calvo, M., Sánchez, L. (2010) Recombinant human lactoferrin: A valuable protein for pharmaceutical products and functional foods. *Biotechnology Advances*, vol. 26, no. 6, pp. 831–838. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.07.002> (In English)
- Cutone, A., Musci, G., Bonaccorsi di Patti, M. C. (2023) Lactoferrin, the moonlighting protein of innate immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 21, article 15888. <https://doi.org/10.3390/ijms242115888> (In English)
- Elizarova, A. Yu., Sokolov, A. V., Vasilyev, V. B. (2023) Ceruloplasmin reduces the lactoferrin/oleic acid antitumor complex-mediated release of heme-containing proteins from blood cells. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 23, article 16711. <https://doi.org/10.3390/ijms242316711> (In English)
- Fava, M., De Dominicis, N., Forte, G. et al. (2024) Cellular and molecular effects of microgravity on the immune system: A focus on bioactive lipids. *Biomolecules*, vol. 14, no. 4, article 446. <https://doi.org/10.3390/biom14040446> (In English)
- Fillebeen, C., Descamps, L., Dehouck, M.-P. et al. (1999) Receptor-mediated transcytosis of lactoferrin through the blood-brain barrier. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 274, no. 11, pp. 7011–7017. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.11.7011> (In English)
- Goldman, I. L., Georgieva, S. G., Gurskiy, Ya. G. et al. (2012) Production of human lactoferrin in animal milk. *Biochemistry and Cell Biology*, vol. 90, no. 3, pp. 513–519. <https://doi.org/10.1139/o11-088> (In English)
- Ha-Duong, N.-T., Eid, C., Hémedi, M., El Hage Chahine, J.-M. (2010) In vitro interaction between ceruloplasmin and human serum transferrin. *Biochemistry*, vol. 49, no. 48, pp. 10261–10263. <https://doi.org/10.1021/bi1014503> (In English)
- Haeryfar, S. M., Berczi, I. (2001) The thymus and the acute phase response. *Cellular and Molecular Biology*, vol. 47, no. 1, pp. 145–156. (In English)
- Han, N., Li, H., Li, G. et al. (2019) Effect of bovine lactoferrin as a novel therapeutic agent in a rat model of sepsis-induced acute lung injury. *AMB Express*, vol. 9, no. 1, article 177. <https://doi.org/10.1186/s13568-019-0900-8> (In English)
- He, Y., Lawlor, N. T., Newburg, D. S. (2016) Human milk components modulate toll-Like receptor-mediated inflammation. *Advances in Nutrition*, vol. 7, no. 1, pp. 102–111. <https://doi.org/10.3945/an.115.010090> (In English)
- Horeau, M., Navasiolava, N., Van Ombergen, A. et al. (2014) Dry immersion rapidly disturbs iron metabolism in men and women: Results from the VIVALDI studies. *NPJ Microgravity*, vol. 10, no. 1, article 68. <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00399-z> (In English)
- Iyer, S., Lönnnerdal, B. (1993) Lactoferrin, lactoferrin receptors and iron metabolism. *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 47, no. 4, pp. 232–241. (In English)
- Jańczuk, A., Brodziak, A., Czernecki, T., Król, J. (2023) Lactoferrin — the health-promoting properties and contemporary application with genetic aspects. *Foods*, vol. 12, no. 1, article 70. <https://doi.org/10.3390/foods12010070> (In English)
- Koj, A. (1996) Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1317, no. 2, pp. 84–94. [https://doi.org/10.1016/s0925-4439\(96\)00048-8](https://doi.org/10.1016/s0925-4439(96)00048-8) (In English)
- Kruzel, M. L., Zimecki, M., Actor, J. K. (2017) Lactoferrin in a context of inflammation-induced pathology. *Frontiers in Immunology*, vol. 8, article 1438. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01438> (In English)
- Larina, O. N., Bekker, A. M. (2012) Study of individual patterns of blood protein control during simulation of microgravity effects on humans. *Human Physiology*, vol. 38, no. 7, pp. 753–756. <https://doi.org/10.1134/S0362119712070110> (In English)
- Larina, O. N., Bekker, A. M., Tyurin-Kuzmin, A. Yu. (2023) Otvét ostroj fazy v eksperimentakh s modelirovaniem vozdeystviya nevesomosti [Acute phase response in experiments with simulated weightless environment]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 4, no. 2, pp. 187–197. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-187-197> (In Russian)
- Levay, P. F., Viljoen, M. (1995) Lactoferrin: A general review. *Haematologica*, vol. 80, no. 3, pp. 252–267. (In English)
- Martins, J. T., Santos, S. F., Bourbon, A. I. et al. (2016) Lactoferrin-based nanoparticles as a vehicle for iron in food applications — Development and release profile. *Food Research International*, vol. 90, pp. 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.10.027> (In English)
- Robin, A., Van Ombergen, A., Laurens, C. (2023) Comprehensive assessment of physiological responses in women during the ESA dry immersion VIVALDI microgravity simulation. *Nature Communications*, vol. 14, no. 1, article 6311. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41990-4> (In English)
- Sabatucci, A., Vachette, P., Vasilyev, V. B. et al. (2007) Structural characterization of the ceruloplasmin: Lactoferrin complex in solution. *Journal of Molecular Biology*, vol. 371, no. 4, pp. 1038–1046. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.05.089> (In English)
- Sokolov, A. V., Pulina, M. O., Zakharova, E. T. et al. (2006) Identification and isolation from breast milk of ceruloplasmin-lactoferrin complex. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 71, no. 2, pp. 160–166. <https://doi.org/10.1134/s0006297906020076> (In English)

- Sokolov, A. V., Voynova, I. V., Kostevich, V. A. et al. (2017) Comparison of interaction between ceruloplasmin and lactoferrin/transferrin: To bind or not to bind. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 82, no. 9, pp. 1073–1078. <https://doi.org/10.1134/S0006297917090115> (In English)
- Stephens, M. A. (1970) Use of the Kolmogorov-Smirnov, Cramér-von Mises and related statistics without extensive tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, vol. 32, no. 1, pp. 115–122. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1970.tb00821.x> (In English)
- Takeuchi, T., Kitagawa, H., Harada, E. (2004) Evidence of lactoferrin transportation into blood circulation from intestine via lymphatic pathway in adult rats. *Experimental Physiology*, vol. 89, no. 3, pp. 263–270. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2003.026633> (In English)
- Tanaka, K., Nishimura, N., Kawai, Y. (2017) Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures. *Journal of Physiological Sciences*, vol. 67, no. 2, pp. 271–281. <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0514-8> (In English)
- Tomita, M., Wakabayashi, H., Shin, K. et al. (2009) Twenty-five years of research on bovine lactoferrin applications. *Biochimie*, vol. 91, no. 1, pp. 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2008.05.021> (In English)
- Vasilyev, V. B. (2010) Interactions of caeruloplasmin with other proteins participating in inflammation. *Biochemical Society Transactions*, vol. 38, no. 4, pp. 947–951. <https://doi.org/10.1042/BST0380947> (In English)
- White, K. N., Conesa, C., Sánchez, L. et al. (2012) The transfer of iron between ceruloplasmin and transferrins. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1820, no. 3, pp. 411–416. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.10.006> (In English)
- Yankelevich, I. A., Filatenkova, T. A., Aleshina, G. M. (2023) Human lactoferrin modulates gene expression of the cytokine IL4 and the receptor TLR4 in the rat spleen under stress and upon the lipopolysaccharide administration. *Microbiology Independent Research Journal*, vol. 10, no. 1, pp. 59–64. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2023-10-1-59-64> (In English)
- Zakharova, E. T., Shavlovski, M. M., Bass, M. G. et al. (2000) Interaction of lactoferrin with ceruloplasmin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 374, no. 2, pp. 222–228. <https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1559> (In English)