

**СОДЕРЖАНИЕ ЖЕЛЕЗА И МОЛИБДЕНА
В ИММУНОПРИВИЛЕГИРОВАННЫХ ОРГАНАХ КРЫС
ПРИ ВВЕДЕНИИ НАНОКЛАСТЕРНЫХ ПОРИСТЫХ СФЕРИЧЕСКИХ
ПОЛИОКСОМЕТАЛЛАТОВ КЕПЛЕРАТНОГО ТИПА $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$**

© 2023 г. А. А. Остроушко^{1,*}, И. Ф. Гетте², И. Г. Данилова¹, С. Ю. Медведева², Е. В. Ковеза¹,
М. А. Андреева¹, М. В. Морозова¹, М. О. Тонкушина¹

¹Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

²Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

*E-mail: alexander.ostroushko@urfu.ru

Поступила в редакцию 20.09.2022 г.

После доработки 27.01.2023 г.

Принята к публикации 10.02.2023 г.

Проведены исследования содержания железа и молибдена в иммуноприлегирированных органах крыс без патологии и после моделирования постгеморрагической анемии, получавших внутримышечные инъекции нанокластерного пористого сферического полиоксометаллата (ПОМ) кеплератного типа $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$. Наиболее устойчивым к проникновению компонентов ПОМ является гематотестикулярный барьер, меньшей устойчивостью обладают гематоэнцефалический и гематофтальмический барьеры (накопление железа после 30 введений ПОМ), наименее устойчив гематотимусный барьер. В ранние сроки (1-е–7-е сутки) постгеморрагической анемии происходит заимствование железа из иммуноприлегирированных органов: головного мозга, глазных яблок, тимуса. Постгеморрагическая анемия снижает устойчивость гематоэнцефалического барьера и сопровождается избыточным накоплением железа после семи инъекций ПОМ.

DOI: 10.56304/S1992722323060109

ВВЕДЕНИЕ

Исследование возможности проникновения наночастиц (НЧ) через гистогематические барьеры иммуноприлегирированных органов привлекает внимание исследователей, поскольку, с одной стороны, необходимо знание о возможных токсических эффектах НЧ в органах, имеющих особые охранные барьеры, а с другой стороны, гистогематические барьеры забарьерных органов являются препятствием для проникновения лекарственных препаратов, что затрудняет терапевтическое воздействие.

Головной мозг, глазные яблоки, тимус и семенники относятся к иммуноприлегирированным или забарьерным органам, которые при отсутствии повреждения защищены гистогематическими барьерами от проникновения иммунных комплексов, аутоиммунной агрессии и воспаления [1]. Особенности структуры гистогематических барьеров определяются строением органов и различаются своими специфическими чертами в зависимости от их морфологических и физиологических характеристик [2].

Наиболее изученным является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). К его структурным элементам относятся эндотелий кровеносных капилляров, базальная мембрана, мембраны нейронов и глиальных клеток, протеогликаны межклеточного вещества, сосудистые сплетения, оболочки мозга [1, 2]. Гематофтальмический барьер рассматривают как совокупность трех гистогематических систем: иридоцилиарной, хориоретинальной и папиллярной [3]. Гематотимусный барьер в корковом веществе представлен эндотелиальными клетками кровеносных капилляров и их базальными мембранами, периваскулярным пространством с единичными лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, а также межклеточным веществом с ретикулярными эпителиоцитами, также опирающимися на базальную мембрану [4]. Гематотестикулярный барьер включает в себя эндотелий и базальные мембраны капилляров, оплетающих извитые семенные каналы; находящиеся в расщелии базальной мембраны перичиты; прослойки рыхлой интерстициальной соединительной ткани с макрофагами; оболочки извитого семенного канала, базальную мембрану эпителиоспермального слоя, плотные контакты между клетками Сертоли [1].

Проницаемость гистогематических барьеров избирательна, имеет видовую и возрастную специфику и зависит от потребностей и состояния организма. Так, барьеры могут становиться проницаемыми при некоторых патологических процессах, например при стрессе, воспалительных процессах [1], при железодефицитной анемии [5], старении [6]. Таким образом, изоляция всех рассмотренных забарьерных органов относительна, так как может быть нарушена при действии внешних и внутренних факторов.

Несмотря на возможные токсические эффекты НЧ, широко проводятся исследования преодоления гистогематических барьеров и доставки лекарственных препаратов в забарьерные органы посредством наноконтейнеров: доставка НЧ в головной мозг для лечения паркинсонизма [7], болезни Альцгеймера [8], туберкулеза [9], глиобластомы [10].

К НЧ, которые были использованы в экспериментах в качестве транспортных средств для направленной доставки биоактивных молекул в забарьерные органы, относятся неорганические и органические полимерные НЧ [7], липосомы [8], дендримеры, мицеллы, пептидные векторы, квантовые точки, различающиеся составом, строением и размерами [11, 12].

Фосфолипидные НЧ с флуоресцентным красителем были эффективны для визуализации опухоли мозга [13]. Показана возможность преодоления гематофтальмического барьера НЧ, содержащими полиакриловую кислоту, альбумин, поли-ε-капролактон и хитозан, для доставки лекарственных препаратов [14].

Системы доставки лекарственных препаратов, преодолевающие гистогематические барьеры забарьерных органов, должны быть нетоксичны, биоразлагаемы и биосовместимы. В качестве транспортных средств доставки лекарственных препаратов в иммунопривилегированные органы могут быть использованы нанокластерные пористые сферические полиоксометаллаты (ПОМ) кеплератного типа.

Понятие кластера было впервые введено Ф. Коттоном в 60-х гг. прошлого века. Кластерами первоначально именовали металлические частицы, с ограниченным числом атомов металлов, связанных друг с другом ковалентной связью, с возможным присутствием лигандов [15]. Позднее к нанокластерам стали относить и другие объекты, такие как ПОМ соответствующего размера. Нанокластерные ПОМ — соединения переходных металлов (обычно W, Mo, V, Nb), кислорода и стабилизирующих лигандов, размер молекул (ионов) которых составляет несколько нанометров.

Интерес к биохимическим свойствам ПОМ [16–18] связан с образованием ими в водных растворах многозарядных анионов, которые могут транспортироваться электрофоретически [19, 20]

в том числе чрескожно. При этом ионы ПОМ способны образовывать ассоциаты (конъюгаты) с биологически активными веществами, также транспортируемые под действием электрического поля [19, 21]. Важным моментом является низкая токсичность [16, 18] ПОМ кеплератного типа ($\{Mo_{72}Fe_{30}\}$), кристаллографический радиус которого составляет 2.5 нм, а полная формула выглядит следующим образом: $[Mo_{72}Fe_{30}O_{252}(CH_3COO)_{12}\{Mo_2O_7(H_2O)\}_2\{H_2Mo_2O_8(H_2O)\}(H_2O)_{91}] \sim 150H_2O$.

Показано, что организм животных способен адаптироваться к воздействию ПОМ в течение 30 сут их воздействия, что также способствует снижению их токсичности.

В более ранних исследованиях было установлено, что при разных способах введения ПОМ в организм увеличивается содержание их неорганических компонентов, в частности молибдена, в крови, однако существенного аккумулярования в течение длительного времени не происходит [16, 18], например, в костях и таких органах, как печень, почки, через которые выводится его избыток. Тем не менее неорганические компоненты ПОМ (молибден, железо) способны избирательно накапливаться в культурах живых клеток [22], где поглощение железа и молибдена зависит от типа клеток и состава ПОМ: $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ и $\{Mo_{132}\}$ —

$(NH_4)_{42}[Mo_{72}^{VI} Mo_{60}^V O_{372}(CH_3COO)_{30}(H_2O)_{72}] \cdot 300H_2O \cdot 10CH_3COONH_4$. Имеются основания полагать о возможности стабилизации ПОМ в средах организма, например в кровеносной системе, за счет ассоциации $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ с белковыми молекулами [21].

Учитывая сказанное выше, представляет интерес изучение уровня содержания неорганических компонентов ПОМ $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ и в органах, обладающих особыми гистогематическими барьерами. Повышение в них одновременно количества молибдена и железа могло бы косвенно свидетельствовать о проникновении в эти органы ПОМ. Целесообразно включение в круг изучаемых объектов органов с разной возможной степенью васкуляризации. Таким образом, в число изученных в настоящей работе органов исследуемых животных (крыс) входят глазные яблоки, семенники, тимус и головной мозг, масса которых позволяет достоверно провести анализ содержания неорганических компонентов ПОМ.

Патологический процесс может изменить проницаемость гистогематических барьеров. Так, установлены снижение содержания железа в головном мозге и увеличение этого элемента в глазных яблоках животных при экспериментальной железодефицитной анемии [5]. Коррекция дефицита железа в крови введением изомальтозата железа сопровождалась восстановлением уровня железа в головном мозге мышей [23]. Однако при интра-

назальном введении липосом с ионами железа обнаружено накопление железа в головном мозге и глазных яблоках крыс [24]. Как дефицит, так и избыточное накопление железа в головном мозге могут провоцировать нарушение когнитивных функций [5, 6, 25]. Если проницаемости ГЭБ посвящено достаточно много работ, то проницаемость гистогематических барьеров глазных яблок, семенников и тимуса исследована недостаточно.

Цель исследования – выявить возможность проникновения железо-молибденовых ПОМ в головной мозг, семенники, тимус, глазные яблоки крыс в норме и после моделирования постгеморрагической анемии.

МЕТОДЫ

Полиоксометаллат $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ впервые был синтезирован в Германии в лаборатории профессора А. Мюллера (университет Билефельда). Структура и состав ПОМ были подробно изучены комплексом методов, включая монокристалльную рентгенографию (позволившую представить 3D-модель молекулы ПОМ), динамическое рассеяние света, элементный анализ, ИК-спектроскопию, спектроскопию комбинационного рассеяния света (КРС) и другие. Было показано, что более экспрессные по сравнению с криогенной монокристалльной рентгенографией методы идентификации нанокластерных ПОМ (такие как ИК-спектроскопия и КРС) являются достаточно надежными, так как ПОМ обладают уникальными спектрами.

Согласно методике [26, 27] в настоящей работе провели синтез ПОМ. Первоначально из водных растворов выделили твердый ПОМ $\{Mo_{132}\}$ [26]. Из него путем замещения ионов $Mo(V)$ на $Fe(III)$ получили также твердый конечный продукт $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ [27]. Для введения животным ПОМ растворяли в дистиллированной воде. При синтезе использовали гептамолибдат аммония $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ квалификации “х.ч.”, гидразин серноокислый $N_2H_4 \cdot H_2SO_4$ квалификации “ч.д.а.”, уксусную кислоту ледяную CH_3COOH “х.ч.”, хлорид железа(III) шестиводный $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ Panreac (содержание основного вещества 97–102%), ацетат аммония CH_3COONH_4 квалификации “х.ч.”, соляную кислоту HCl квалификации “ос.ч.” и хлорид натрия $NaCl$ квалификации “ч.д.а.”.

Подтверждение идентичности полученного соединения описанному в литературе было проведено комплексом методов. Регистрацию ИК-спектров порошкового образца ПОМ проводили в режиме нарушенного полного внутреннего отражения на ИК-фурье-спектрометре Nicolet 6700 (Thermo Fisher Scientific, США). Спектры КРС порошкового образца ПОМ были получены (633 нм) с помощью микроскопа Alpha 300 AR

(WiTec, Германия), оснащенного He–Ne-лазером. Элементный анализ на легкие элементы проводили на автоматическом элементном анализаторе CHNS PE 2400, серия II (Perkin Elmer Instruments, США). Элементный анализ содержания молибдена и железа проводили на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой iCAP-6500 Duo (Thermo Scientific, США), предварительно ПОМ был растворен в дистиллированной воде (концентрация раствора 0.1 г/л). Анализ размера частиц в свежеприготовленном растворе $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ в дистиллированной воде осуществляли методом динамического рассеяния света (ДРС) на анализаторе ZetaPlus/BI 90 (Brookhaven Instruments, США) (концентрация раствора 1 мг/мл).

Инъекционные водные растворы содержали 1 мг/мл $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$.

Эксперимент выполнен на 50 крысах-самцах линии Wistar. Содержание животных и все манипуляции соответствовали Директиве Совета ЕС 2010/63/EU. Крысы были разделены на следующие группы: 1 – интактная, 2 – введение ПОМ, 3 – постгеморрагическая анемия (ПГА), 4 – ПГА и введение ПОМ. Группы 2, 3 и 4 были разделены на подгруппы по 5 крыс, находившиеся в эксперименте 1, 7 и 30 сут. В группах 3 и 4 под эфирным наркозом осуществляли кровопотерю, забирая кровь из хвостовой вены в количестве 1.5% от массы тела (м.т.). Крысы групп 2 и 4 получали соответственно 1, 7 и 30 внутримышечных инъекций ПОМ. Однократная доза раствора ПОМ в дистиллированной воде (1 мг/мл) составляла 0.15 мг/100 г м.т. крысы и соответствовала предполагаемой терапевтической дозе НЧ. Количество железа в ПОМ составляет 9%, т.е. 0.0135 мг/100 г м.т. крысы в однократной инъекции. Крысы группы 3 получали 1, 7 и 30 внутримышечных инъекций дистиллированной воды объемом, соответствующим объему раствора ПОМ. Животных выводили из эксперимента передозировкой диэтилового эфира.

Образцы органов, предварительно взвешенные на аналитических весах ACCULAB (Sartorius group), помещали в термостойкий химический стакан объемом 50 мл. Растворение органов проводили с использованием смеси концентрированных серной и азотной кислот с нагреванием на кварцевой электроплитке EVS. Первоначально к каждому образцу добавляли по 2 мл азотной концентрированной кислоты квалификации ос.ч. и нагревали, установив на регуляторе плитки температуру 100°C. В ходе растворения на стенках стакана образовывался налет жира, после этого добавляли 2 мл серной концентрированной кислоты ос.ч. и продолжали нагревать при 250°C с сопутствующим выделением бурого газа (диоксид азота) до обугливания пробы в жидкой среде и возникновения в стакане черной окраски сре-

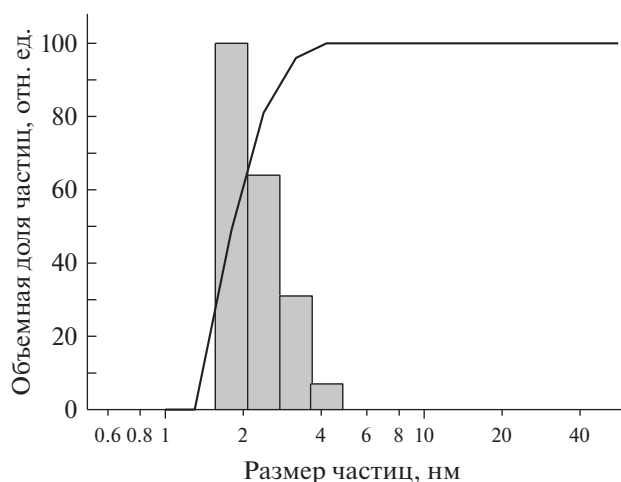


Рис. 1. Объемное распределение частиц ПОМ по размерам в водном растворе (концентрация 1 мг/мл) по данным исследования методом ДРС. Средний диаметр частиц – 2.7 нм.

ды. Далее добавляли по 0.5 мл перекиси водорода медицинского назначения (36–38%), не содержащей соединений железа и молибдена, до получения прозрачного раствора, который количественно переносили в мерную колбу на 10 или 25 мл и доводили в ней до метки водой, приливая ее маленькими порциями.

Анализ содержания молибдена и железа проводили на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой iCAP-6500 Duo (Thermo Scientific).

Статистический анализ данных проводили с помощью программ Statistica 6.0 (Stat. Soft. Inc.) и Microsoft Excel 2003. Данные представлены в виде среднего \pm ошибка среднего. Оценку статистической значимости различий данных, полученных в сравниваемых выборках, осуществляли с использованием непараметрического критерия (*U*) Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. При проверке статистических гипотез использовали уровень значимости 5% ($P < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтезированный по методике [27] ПОМ анализировали комплексом методов. В ИК-спектре наблюдали следующие колебания: 1616, 1532, 1406, 970, 859, 780, 625, 670, 570, 439 см^{-1} ; в спектре КРС: 952, 909, 842, 717, 586, 518, 452, 370, 240 см^{-1} . Совокупность спектров ИК и КРС позволяет получить наиболее полный и уникальный для химического соединения набор колебаний. Полученный для ПОМ набор колебаний соответствует приведенным в [27] данным, подробное описание и расшифровка спектров ИК и КРС представлены в [28, 29]. Результаты элементного анализа соответ-

ствуют расчетным значениям: С $1.5 \pm 0.2\%$ (1.5); Н $2.4 \pm 0.5\%$ (2.8), Мо $39.8 \pm 0.4\%$ (40.1), Fe $8.6 \pm 0.5\%$ (8.9), в скобках указаны расчетные данные исходя из формулы соединения. Анализ свежеприготовленного раствора $\{\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}\}$ в дистиллированной воде (концентрация 1 мг/мл, равная вводимой животным) методом ДРС показал узкое распределение частиц по размерам, среднее значение составило 2.7 нм (рис. 1), что согласуется с размерами гидратированных ионов ПОМ (данные [27] по монокристалльной рентгенографии 2.5 нм). Соответствие результатов анализа эталонным данным подтвердило получение нанокластерного ПОМ $\{\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}\}$.

Введение ПОМ здоровым животным сопровождалось увеличением содержания железа в тимусе почти в 1.5 раза уже после однократной инъекции и в 2.3 раза после 30 инъекций (табл. 1). Данные о накоплении железа в тимусе после инъекций ПОМ согласуются с данными [17], где было показано увеличение количества тимоцитов, экспрессирующих белки теплового шока, что, возможно, было вызвано изменением гомеостаза в тимусе вследствие проникновения ПОМ.

В головном мозге и глазных яблоках здоровых крыс накопление железа происходило только после 30 инъекций ПОМ, а в семенниках содержание железа не отличалось достоверно от уровня показателя интактных крыс после однократной инъекции и многократных инъекций ПОМ (табл. 1). Различие в поступлении железа из ПОМ в иммуноприлегирированные органы может быть связано с разной скоростью кровотока и с разными механизмами прямого и обратного транспорта железа, которые недостаточно исследованы [30, 31].

Дефицит железа в крови крыс был получен путем моделирования ПГА и подтвержден гематологическими анализами и определением содержания железа в крови [32]. После моделирования ПГА уровень железа снижался в тимусе, головном мозге и глазных яблоках через сутки и оставался ниже нормы в глазных яблоках через 7 сут (табл. 1). В то же время ПГА не оказывала влияния на уровень железа в семенниках. К 30-м суткам после моделирования анемии количество железа во всех исследованных органах нормализовалось, что согласуется с ранее полученными данными о самопроизвольной коррекции количества эритроцитов, содержании гемоглобина и железа в крови через 30 сут после моделирования ПГА [32].

Однократное введение ПОМ после моделирования ПГА предотвращало потерю железа на первые сутки в головном мозге, тимусе и глазных яблоках, а 7- и 30-кратное введение ПОМ вызывало избыточное накопление железа в головном мозге через 7 и 30 сут и в глазных яблоках через 30 сут эксперимента (табл. 1). В тимусе инъекции ПОМ на фоне анемии не сопровождалась увеличением

Таблица 1. Содержание железа в забарьерных органах после внутримышечных инъекций ПОМ ($\{Mo_{72}Fe_{30}\}$), мкг/г влажной ткани

Группа		Головной мозг	Глаза	Тимус	Семенники
1 Контроль		17.6 ± 1.5	48.0 ± 7.6	92.6 ± 13.5	21.0 ± 2.8
2 ПОМ	1-е сутки	19.2 ± 5.8	54.3 ± 10,6	134.3 ± 3.1*	24.4 ± 1.8
	7 сут	16.0 ± 2.8	59.9 ± 5.0	131.7 ± 1.5*	19.4 ± 7.3
	30 сут	34.3 ± 4.1*	88.2 ± 10.2*	213.7 ± 5.9*	30.3 ± 2.6
3 Анемия	1-е сутки	7.9 ± 0.9*	26.6 ± 2.0*	45.7 ± 8.6*	25.4 ± 8.7
	7 сут	20.5 ± 2.5	26.6 ± 3.0*	81.0 ± 16.3	25.9 ± 10.6
	30 сут	19.1 ± 4.5	43.0 ± 2.8	69.3 ± 18.8	26.9 ± 3.8
4 Анемия + ПОМ	1-е сутки	23.8 ± 9.4	31.3 ± 9.2	55.5 ± 13.8 ²	20.5 ± 8.5
	7 сут	42.4 ± 6.3* ^{2,3}	31.7 ± 5.7 ²	105.0 ± 10.7 ²	23.5 ± 0.7
	30 сут	72.1 ± 8.6* ³	60.3 ± 7.5*	81.4 ± 17.9 ²	23.7 ± 3.5

* Различие с показателем контрольной группы соответствующего срока достоверно при $P < 0.05$.^{2,3} Различие с показателем в группах 2, 3 соответствующего срока достоверно при $P < 0.05$.**Таблица 2.** Содержание молибдена в забарьерных органах после внутримышечных инъекций ПОМ ($\{Mo_{72}Fe_{30}\}$) и продуктов деструкции ПОМ (Mo, Fe), мкг/г влажной ткани

Группа		Головной мозг	Глаза	Тимус	Семенники
1 Контроль		0.61 ± 0.21	0.73 ± 0.13	0.84 ± 0.30	0.72 ± 0.16
2 ПОМ	1-е сутки	0.56 ± 0.24	0.47 ± 0.04	0.75 ± 0.13	1.00 ± 0.40
	7 сут	1.05 ± 0.23	0.44 ± 0.14	1.15 ± 0.20	0.51 ± 0.03
	30 сут	3.70 ± 0.68*	1.24 ± 0.43	0.90 ± 0.11	1.01 ± 0.10
3 Анемия	1-е сутки	0.53 ± 0.09	0.18 ± 0.08*	0.50 ± 0.07	0.63 ± 0.18
	7 сут	0.67 ± 0.27	0.15 ± 0.05*	0.67 ± 0.27	1.10 ± 0.38
	30 сут	0.55 ± 0.14	1.08 ± 0.24	0.71 ± 0.07	0.95 ± 0.45
4 Анемия + ПОМ	1-е сутки	0.62 ± 0.29	0.78 ± 0.40	0.77 ± 0.23	1.05 ± 0.35
	7 сук	0.40 ± 0.06 ²	0.50 ± 0.11 ³	1.17 ± 0.18	0.50 ± 0.07
	30 сут	0.60 ± 0.18 ²	1.38 ± 0.11*	1.05 ± 0.43	0.68 ± 0.14 ²

* Различие с показателем контрольной группы соответствующего срока достоверно при $P < 0.05$.^{2,3} Различие с показателем в группах 2, 3 соответствующего срока достоверно при $P < 0.05$.

уровня железа, вероятно, вследствие более эффективного выведения этого элемента. В семенниках уровень железа достоверно не отличался от нормы как при кровопотере, так и при введении ПОМ после кровопотери (табл. 1). Вероятно, гематотестикулярный барьер позволяет поддерживать уровень железа как при дефиците, так и при избытке этого элемента в организме.

В отличие от содержания железа уровень молибдена достоверно увеличивался только в головном мозге здоровых крыс и только после 30 инъекций ПОМ (табл. 2).

Обнаружено снижение уровня молибдена в глазных яблоках крыс на 1-е и 7-е сутки после моделирования ПГА. Вероятно, ПГА может сопровождаться потерей не только железа, но и других микроэлементов, недостаток которых может быть восполнен заимствованием из забарьерных орга-

нов. При коррекции ПГА введением ПОМ содержание молибдена превышало норму к 30-м суткам только в глазных яблоках (табл. 2).

Различия в изменении содержания железа и молибдена при однократном и многократном введении ПОМ, при кровопотере, а также кровопотере и введении ПОМ, вероятно, связаны с проникновением в органы не только целых НЧ, но и продуктов их деструкции, а также с различными механизмами прямого и обратного транспорта для железа и молибдена. В головной мозг железо поступает преимущественно при взаимодействии трансферрина с трансферриновыми рецепторами на эндотелии сосудов ГЭБ, а покидает мозг с ликвором, поэтому скорость поступления и выведения железа может быть различной [30]. Известно, что проникновение железа в головной мозг возможно при повышенной концентрации

железа в крови [23, 24]. Вероятно, 30-кратная процедура нагрузки железом превышает барьерные возможности ГЭБ у здоровых крыс. В то же время однократное и семикратное введение ПОМ крысам с ПГА способствует коррекции дефицита железа. Возможно, коррекция дефицита железа у крыс на 1-е сутки после кровопотери происходит за счет большей проникающей способности железа в составе ПОМ по сравнению с ионами железа.

Изменения содержания железа в тимусе возможны при достаточно свободном переходе через гематотимусный барьер. Согласно данным о содержании железа в тимусе крыс при ПГА и введении ПОМ также можно заключить, что нет необходимости в 30-кратном введении ПОМ.

Устойчивость гематотестискулярного барьера к проникновению ПОМ и отдельных компонентов ПОМ, а также к потере железа при ПГА может быть связана с обеспечением постоянных условий, необходимых для сперматогенеза. Избыточное количество ионов с переменной валентностью, таких как железо и молибден, в семенниках может способствовать усилению свободнорадикального окисления, а развитие оксидативного стресса опасно усилением спонтанных мутаций. Дефицит железа также нежелателен, поскольку железо в качестве кофактора входит в состав каталазы, пероксидазы, цитохромов, участвующих в реакциях антиоксидантной защиты и энергетического обмена.

При терапевтическом применении ПОМ для коррекции кровопотери необходим контроль содержания железа и эритроцитарных показателей крови, чтобы не вызвать избыточного накопления железа в забарьерных органах.

Отметим, что имеются дополнительно моменты в виде предварительных результатов, указывающих на то, что в некоторых случаях гистогематические барьеры являются более проницаемыми для ионов ПОМ по сравнению с железом в более простых формах. Так, содержание железа в глазных яблоках было ниже при введении животным с ПГА вместо раствора ПОМ продуктов его деградации, полученных после подщелачивания раствора, $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ через 1, 7 и 30 сут: 19.5 ± 3.9 , 17.4 ± 4.7 , 35.0 ± 3.1 соответственно. Данный аспект представляет интерес для дальнейших исследований с целью установления возможных преимуществ адресной доставки лекарственных препаратов, конъюгированных с ПОМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее устойчивым к проникновению компонентов железо-молибденовых ПОМ является гематотестискулярный барьер, меньшей степенью устойчивости обладают гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры (накопление же-

леза после 30 введений ПОМ), наименее устойчив гематотимусный барьер.

В ранние сроки (1-е–7-е сутки) ПГА происходит заимствование железа из иммунопривилегированных органов: головного мозга, глазных яблок, тимуса.

Устойчивость ГЭБ снижается при моделировании постгеморрагической анемии после семи инъекций ПОМ.

Различие в проникновении железа и молибдена в забарьерные органы здоровых и анемичных животных позволяет сделать предположение, что значительная часть ПОМ распадается на отдельные компоненты до поступления в органы.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект № 123031300049-8).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Arck P.C., Gilhar A., Bienenstock J., Paus R.* // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008. V. 8. № 4. P. 480. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.06.003>
2. *Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В. и др.* Экспериментальные модели в патологии: учебник. Пермь: Перм. гос. нац. исслед. ун-т, 2014. 324 с.
3. *Морозов В.И., Яковлев А.А.* Фармакотерапия глазных болезней. 6-е изд., перераб. и доп. М.: МЕД-прессинформ, 2009. 512 с.
4. *Pearse G.* // *Toxicol. Pathol.* 2006. V. 34. № 5. P. 504. <https://doi.org/10.1080/01926230600865549>
5. *Mudd A.T., Fil J.E., Knight L.C. et al.* // *Nutrients.* 2018. V. 10. № 2. P. 135. <https://doi.org/10.3390/nu10020135>
6. *Chen M., Xu E., Zeng C. et al.* // *J. Nutrition.* 2021. V. 151. № 9. P. 2835. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab189>
7. *Chen T., Li C., Li Y. et al.* // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. V. 9. № 11. P. 9516. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b01171>
8. *Loureiro J.A., Andrade S., Duarte A. et al.* // *Molecules.* 2017. V. 22. № 2. P. 277. <https://doi.org/10.3390/molecules22020277>
9. *Marcianes P., Negro S., García-García L. et al.* // *Int. J. Nanomedicine.* 2017. V. 12. P. 1959. <https://doi.org/10.2147/IJN.S130908>
10. *Wen L., Tan Y., Dai S. et al.* // *Drug Delivery.* 2017. V. 24. № 1. P. 1843. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1386731>
11. *Patel M.M., Patel B.M.* // *CNS Drugs.* 2017. V. 31. № 2. P. 109. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0405-9>
12. *Rueda F., Cruz L.J.* // *Curr. Pharm. Design.* 2017. V. 23. № 13. P. 1879. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161221153228>
13. *Li S., Johnson J., Peck A., Xie Q.* // *J. Transl. Med.* 2017. V. 15. № 18. P. 1. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1115-2>

14. *Alhalafi A.M.* // *Oman J. Ophthalmology*. 2017. V. 10. № 1. P. 3.
<https://doi.org/10.4103/0974-620X.200692>
15. *Adams R.D., Fedin V.P.* // *J. Clust. Sci.* V. 2015. V. 26. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1007/s10876-014-0792-3>
16. *Остроушко А.А., Гетте И.Ф., Медведева С.Ю. и др.* // *Российские нанотехнологии*. 2013. Т. 8. № 9–10. С. 87.
17. *Данилова И.Г., Гетте И.Ф., Медведева С.Ю. и др.* // *Российские нанотехнологии*. 2016. Т. 11. № 9–10. С. 108.
18. *Ostroushko A.A., Danilova I.G., Gette I.F. et al.* // *J. Biomater. Nanobiotechnol.* 2011. № 2. P. 557.
<https://doi.org/10.4236/jbnb.2011.225066>
19. *Остроушко А.А., Данилова И.Г., Гетте И.Ф. и др.* // *Журн. неорган. химии*. 2015. Т. 60. № 4. С. 561.
20. *Остроушко А.А., Гетте И.Ф., Данилова И.Г. и др.* // *Российские нанотехнологии*. 2014. Т. 9. № 9–10. С. 101.
21. *Остроушко А.А., Гагарин И.Д., Тонкушина М.О. и др.* // *Журн. физ. химии*. 2017. Т. 91. № 9. С. 1594.
22. *Остроушко А.А., Улитко М. В., Тонкушина М.О. и др.* // *Российские нанотехнологии*. 2014. Т. 13. № 1–2. С. 3.
23. *Unger E.L., Earley C.J., Thomsen L.L. et al.* // *Neuroscience*. 2013. V. 246. № 29. P. 179.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.049>
24. *Guo X., Zheng H., Guo Y. et al.* // *Nanobiotechnol.* 2017. V. 15. № 42. P. 1.
<https://doi.org/10.1186/s12951-017-0277-2>
25. *Huebner S.M., Blohowiak S.E., Kling P.J. et al.* // *J. Nutrition*. 2016. V. 146. № 6. P. 1180.
<https://doi.org/10.3945/jn.115.227983>
26. *Müller A., Krickemeyer E., Bögge H. et al.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998. V. 37. № 24. P. 3359.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19981231\)37:24<3359::AID-ANIE3359>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19981231)37:24<3359::AID-ANIE3359>3.0.CO;2-J)
27. *Mueller A., Sarkar S., Nazir Shah S.Q. et al.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999. 38. 21. P. 3238.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19991102\)38:21<3238::AID-ANIE3238>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19991102)38:21<3238::AID-ANIE3238>3.0.CO;2-6)
28. *Grzhegorzhevskii K.V., Zelenovskiy P.S., Koryakova O.V. et al.* // *Inorgan. Chim. Acta*. 2019. V. 489. P. 287.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.01.016>
29. *Ostroushko A., Gagarin I., Tonkushina M. et al.* // *J. Clust. Sci.* 2018. V. 29. P. 111.
<https://doi.org/10.1007/s10876-017-1304-z>
30. *Белова А.Н., Соловьева В.С., Бойко А.Н.* // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118. № 8–2. С. 10.
<https://doi.org/10.17116/jnevro201811808210>
31. *Шумакова А.А., Апрятин С.А., Шипелин В.А. и др.* // *Вопросы питания*. 2020. Т. 89. № 5. С. 17.
<https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10062>
32. *Остроушко А.А., Гетте И.Ф., Бриллиант С.А., Данилова И.Г.* // *Российские нанотехнологии*. 2019. Т. 14. № 3–4. С. 75.