

Павловська О.М., Павловська К.М. ©
**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ОБМІН ЗАЛІЗА У ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

Одеський державний медичний університет

РЕФЕРАТ. О.Н.Павловская, Е. Н. Павловская. **Современные взгляды на обмен железа у женщин репродуктивного возраста** По данным научных исследований латентная сидеропения и железодефицитная анемия остаются одними из наиболее распространенных патологических клинических состояний у женщин репродуктивного возраста. Это обусловлено, в частности, отсутствием у специалистов полного представления об особенностях обмена железа в женском организме и механизмов его регулирования.

В последнее время изучается все больше биологически активных веществ, задействованных в процессах рециркуляции, всасывания и выведения железа, что может коренным образом изменить не только существующие представления о метаболизме этого биометалла, а также лечебно-профилактические алгоритмы при его дефиците.

Ключевые слова: обмен железа, железодефицитная анемия.

РЕФЕРАТ. За даними наукових досліджень латентна сидеропенія та залізодефіцитна анемія залишаються одними з найбільш розповсюджених патологічних клінічних станів у жінок репродуктивного віку. Це зумовлено, зокрема, відсутністю у фахівців остаточного уявлення про особливості обміну заліза в жіночому організмі та механізми його регуляції. Останнім часом вивчається все більше біологічно активних речовин, задіяних у процесах рециркуляції, усмоктування та виведення заліза, що може докорінно змінити не тільки сталі уявлення про метаболізм цього життєво важливого біометалу, а також лікувально-профілактичні алгоритми при його дефіциті.

Ключові слова: обмін заліза, залізодефіцитна анемія.

SUMMARY. Pavlovskaya O.N., Pavlovskays Ye.N. **Modern Views of Iron Metabolism in Women of Reproductive Age.** According to the data of numerous researches latent sideropenia and iron-deficiency anemia are the most widely spread pathologies in women of reproductive age. It is stipulated mainly by lack of complete imagination of iron metabolism in female body and mechanisms of their regulation. Recently they have learnt a great number of biological active substances participating in recirculation, metabolism and iron excretion. It can basically change the present day imaginations about metabolism of this biological metal as well as curative-and-prophylaxis algorithm at its deficiency.

Key words: iron metabolism, iron deficiency anemia.

Серед усіх біометалів саме залізо, входячи до складу 72 ферментів, найбільш задієно у реалізації різноманітних процесів життєдіяльності організму, зокрема перенесенні кисню до тканин, окислювальному фосфорилуванні з вивільненням й асиміляцією біоенергії, окисленні речовин в присутності H_2O_2 , імунних реакціях, процесах детоксикації в циклі трикарбонових кислот та монооксигеназній системі мікросом печінки й

наднирників, синтезі ДНК, колагену, тирозину, катехоламінів [1-4]. Отже метаболізм Fe є одним з най більш високоорганізованих, стабільність загального вмісту якого підтримується генетично детермінованим балансом між поповненням/надходженням та виведенням з організму. Але й досі, незважаючи на постійну увагу науковців, усі регуляторні механізми обміну Fe особливо у жінок репродуктивного віку, ще остаточно не визначені.

Доведено, що основним джерелом заліза є гемоглобін зруйнованих в печінці, селезінці, кістковому мозку та в інших структурах макрофагальної системи еритроцитів [2, 5, 6].

За даними клініко-експериментальних досліджень за добу з кровообігу вилучається до 0,8% загальної маси еритроцитів, загибель яких зумовлена насамперед поступовим фізіологічним зниженням інтенсивності метаболічних процесів з закономірною деградацією білків та появою нових антигенних структур на поверхні плазматичної мембрани, що є основним маркером для ідентифікації та руйнування макрофагами [4-6]. Також еритрофагоцитоз опосередковують механічні пошкодження при проходженні через дрібні судини, пірексія, бактеріальні ендотоксини, білки комплементу та плазміні антитіла, що здатні реагувати з антигенами еритроцитів [6].

Отже за участю гемоксигенази макрофагів відбувається руйнування мембран еритроцитів з вивільненням гемоглобіну, білковий компонент якого (глобін) під впливом лізосомальних протеїнів розщеплюється на амінокислоти, а з порфіринового кільця гема вивільняються окис вуглеводу (виводиться легеньми), вердоглобін (перетворюється на білівердин і згодом на непрямий білірубін) та іони заліза, які зв'язуються з циркулюючим трансферрином (Тф) – одно ланцюжковим глікопротеїном, синтезуємим печінкою (кожна молекула Тф може приєднувати 2 молекули Fe^{3+}) [1, 5, 7].

Потрапляння комплексу Fe-Тф в клітину здійснюється шляхом ендоцитозу після взаємодії з розташованим на плазматичній мембрані рецептором трансферина 1 (RTf1) [3]. Деякі фахівці припускають, що в цьому процесі задіяні також протеїн HFE (відноситься до сімейства комплексу гістосумісності класу I) та b_2 -мікроглобулін. Згодом в ендосомах наявна протона помпа знижує рН до 5,4, що зумовлює розпад залізо-білкового комплексу з вивільненням біометалу у внутрішньоклітинний пул та залученням у різноманітних метаболічних процесах, а звільнившись Тф «повертається» в плазму [3, 7, 8].

Що стосується не використаного внутрішньоклітинного заліза, то одна його частина інкорпорується у виді ферритина (водорозчинний комплекс окису/гідроокису Fe^{3+} оточений білковою оболонкою - апоферритином), утворюючи легко мобілізоване депо (за необхідності ферритин шляхом активної секреції або зворотного ендоцитозу потрапляє в загальну циркуляцію), друга - у виді гемосидерину (малорозчинне похідне ферритину зі значно більшою концентрацією заліза) утворює, навпаки, утруднено мобілізовану форму резерву [2, 3, 7].

Слід зазначити, що RTf1 експресується убівітарно, тобто на усіх потребуючих залізо клітинах, в тому числі й пухлинних, але механізми регуляції активності цього рецептору є предметом дискусії та клініко-експериментальних досліджень й досі. Тим не менш, на сьогодні відомо, що при взаємодії клітинного регуляторного білка (iron regulatory proteins, IRPs) з залізо чутливим елементом (iron responsive element, IRE) мРНК RTf1, посилюється синтез останнього та внутрішньоклітинне надходження заліза [3]. Доведеним є також, що частина мономерів RTf1 потрапляє в загальну циркуляцію де зв'язується з Тф, певною мірою здійснюючи онкостримуючий ефект, отже їх концентрація значно підвищується при надмірних проліферативних й пухлинних процесах, що стає важливим ранім лабораторним критерієм цих патологічних станів [9].

Другим джерелом заліза є продукти харчування, в яких цей біометал представлений гемовою (міститься в м'ясі, рибі) та переважно негемовою формами (міститься в овочах та фруктах у вільній іонній формі Fe^{2+} , Fe^{3+}) [2, 7, 10].

Під впливом панкреатичних ферментів гем вивільняється з гемоглобіну/міоглобіну та після взаємодії з специфічним рецептором потрапляє в ентероцит з подальшим розщепленням порфіринового кільця гемоксигеназою та відокремленням заліза [11].

Процес усмоктування негемового заліза в порівнянні з гемовим значно більш утруднений, тому й менш ефективний (3-5% проти 25-30%) [2, 7, 10].

Так, іони Fe^{2+} переносяться в ентероцит двовалентним транспортером металів (divalent metal transporter, DMT-1) разом з кобальтом, міддю, цинком, кадмієм, свинцем.

Іони Fe^{3+} в порожнині кишечника в зв'язку з закономірним підвищенням рН його вмісту утворюють нерозчинні солі, тому для запобігання цього процесу існує декілька запобіжних заходів:

- при взаємодії з шлунковим соком й хлористоводневою кислотою, а також ферроредуктазою (Cybrd 1) мікроросинок апікальної поверхні ентероцитів відбувається відновлення Fe^{3+} в закисну форму (Fe^{2+}) з наступним транспортом останнього в ентероцит за допомогою DMT-1;

- хелатування Fe^{3+} муцином з формуванням на мембрані ентероцитів комплексу муцин-залізо-b3 інтегрин-мобилферрин, в складі якого ферри-іон потрапляє в ентероцит;

- взаємодія з особливим стимулятором транспорту заліза (stimulator of iron transport, SIT), а також з продуктами деградації глобіна (50 г м'яса посилюють всмоктування негемового заліза вдвічі, 100 г риби - втричі), однак остаточні уявлення про реалізацію цих двох механізмів дослідники ще не мають [3, 10, 12-17].

Крім того, ефективність усмоктування негемового заліза значною мірою залежить від морфо-функціонального стану шлунково-кишкового тракту (при виразковій хворобі 12-палої кишки, ентероколіті ферроабсорбція знижується) та співвідношення в раціоні харчування стимуляторів/інгібіторів цього процесу.

Так, аскорбінова кислота шляхом утворення з залізом легкорозчинних комплексів та окислення Fe^{3+} в Fe^{2+} може посилювати його всмоктування в 5 разів [2, 12]. Прискорюють цей процес також ферментовані продукти (кефір, квашена капуста), мед темних сортів, червоне вино. Навпаки оксалати, фосфати, фітати, поліфеноли, які присутні у злакових, насінні, горіхах, фруктах (айва, кизил, хурма, чорноплідна горобина), молоці, міцному чаю, кофе, какао, а також етилендіамінтетрауксусна кислота, яка застосовується в якості консерванту, пригнічують ферроабсорбцію [2, 12, 18].

Слід зазначити, що механізми транспорту заліза в ентероциті залишаються ще мало вивченими, але певна токсичність цього біометалу передбачає каскад окислювально-відновлювальних реакцій зі зміненням валентності заліза та формування комплексів можливо з такими відомими на сьогоднішній день крупно молекулярними протеїнами, як гефестин, мобилферрин та параферритин [2, 19, 20]. Згодом одна частина заліза застосовується в якості неорганічного кофактора для внутрішньоентероцитарних потреб та з часом втрачається в процесі природної десквамації епітелію (до 1 мг/доб), інша – накопичується у базального полюса та за допомогою ферропортину й гефестину потрапляє спочатку в латеральний міжклітинний простір, потім в кровоносні судини власної оболонки кишечника, де захоплюються Тф [21]. Доведено, що інтенсивність зв'язування з останнім напряму залежить від співвідношення в плазмі крові його основних форм – вільної (апоферрин), монозалістий (залізо розташовано в А або

В просторі) та дизалізистої (залізом заняті А та В простори). Зрозуміло, що молекули апотрансферрину найбільш активно зв'язують цей мікроелемент, але механізми регуляції співвідношення різно насичених форм Тф також є предметом дискусій в наукових колах. Однак існують й альтернативні дослідження, згідно до яких транспорт заліза може здійснюватися й ферритином [3].

Комплекс Fe-Тф циркулює в загальному кровообігу та захоплюється у першу чергу еритропоетичними клітинами (іони заліза мобілізуються переносяться в мітохондрії і за участю гемсинтази (феррохелатази), приєднуючись до протопорфірину IX, задіюється на кінцевому етапі біосинтезу гема), решта асимілюється різними структурами для метаболічних потреб та накопичується в макрофагальній системі (переважно в зірчастих ретикулоендотеліоцитах) [2, 4].

Отже, за даними клініко-експериментальних досліджень 25 мг плазмичного заліза щодоби переноситься Тф в основний фонд еритрона, але стільки ж повертається з зруйнованих еритроцитів. В 12-палій та проксимальних відділах порожньої кишки (в шлунку та інших відділах кишечника ферроабсорбція в нормі майже відсутня) всмоктується в середньому 1-1,5 мг/доб, але зі злущеним епітелієм шкіри, кишечника, волоссям, нігтями, потом, жовчю, сечею та фекаліями втрачається також до 1,5 мг заліза щодоби, тобто загалом підтримується стабільний баланс заліза [2, 4, 7, 22].

Ситуація докорінно змінюється при крововтратах, при яких залізо еритроцитів не повертається в загальний кровообіг та відбувається збіднення транспортного фонду цього біометалу.

Так, враховуючи, що в 1 мл крові міститься 0,5 мг заліза, то навіть за наявності фізіологічних менструальних крововтрат в об'ємі 30-60 мл щомісяця жінка втрачає 15-30 мг Fe, тобто додатково по 0,5-1,0 мг на добу з формуванням вже негативного балансу заліза в організмі. Для корекції цього стану спрацьовує унікальна система регуляції, яка направлена на поповнення плазмичного заліза шляхом посилення дуоденоінтестинальних ферроабсорбційних процесів. Слід зазначити, що природа її остаточно ще не визначена, але на сьогодні дослідники розрізняють декілька механізмів: stock-залежний (stock – запас, фонд), еритрозалежний та аліментарний [2, 3, 23-26].

Припускають, що рецептор трансферрина 2 (RTf 2), який експресується переважно в печінці і еритроїдних прекурсорах, та протеїн HFE шляхом визначення ступеня насиченості Тф, «інформують» гепатоцити про зниження вмісту плазмичного заліза, що супроводжується пригніченням секреції печінкою гепсидина (антимікробний пептид) та інтенсифікацією дуоденоінтестинального усмоктування заліза вдвічі (до 2-2,5 мг/доб). Але при щомісячних крововтратах понад 80-90 мл (добові втрати Fe становлять 2,8 мг та більше) рівень експресії гепсидина контролюється вже еритроїдними регуляторами з посиленням ферроабсорбції до 3-4 мг/доб шляхом задіяння в усмоктувальних процесах усіх відділів тонкого кишечника. Однак, недавно науковцями відкрито новий протеїн гемоювенилін, який гіпотетично взаємодіє з гепсидином та може значно змінити існуючі уявлення про регуляторні процеси обміну заліза.

Ентероцити також здатні регулювати інтенсивність усмоктування заліза (аліментарний або слизуватий блок) при надмірному (на протязі кількох діб) надходженні цього біометалу з медикаментами (більше 200 мг/доб) та значно уповільнювати ферроабсорбцію навіть за наявності сидеропенії.

Слід зазначити, що рівень плазмичного заліза у жінок репродуктивного віку може знижуватися при застосуванні ферровмісних препаратів без урахування гемостазіологічних особливостей оваріально-менструального циклу [27, 28].

Так, під час овуляції для запобігання значної кровотечі при розриві фолікула високий рівень естрадіолу обумовлює підвищення гемокоагуляційного потенціалу крові, але наприкінці лютеїнової фази за для швидкого виведення менструальних виділень та попередження інфікування й утворення внутришньоматкових синехій відбуваються протилежні процеси. Доведено, що у разі застосування в цей період залізовмісних препаратів спостерігається надмірне підвищення рівня плазміну, отже порушення формування гемо статичних тромбів в спіральних артеріолах матки зі значним збільшенням менструальної крововтрати.

Таким чином, на сьогодні фахівці мають ще досить приблизне уявлення про векторальний розподіл заліза та механізми його регуляції особливо у жінок репродуктивного віку. Тим не менш, основним підходом в профілактиці та лікуванні залізодефіцитної анемії загально визнана ферротерапія з її можливими вельми безпечними наявними та відстроченими побічними ефектами, особливо при парентеральному застосуванні, що примушує провідні фармакологічні компанії постійно працювати над удосконаленням залізовмісних препаратів та підвищенням їх усмоктувальної здатності.

Зрозуміло, що тільки нанотехнології дозволять науковцям остаточно розв'язати тонкі регуляторні генетичні та біохімічні сплетіння, задіяні у підтриманні біологічно доцільного балансу заліза в організмі з можливим докорінним зміненням й лікувально-профілактичних алгоритмів при його дефіциті. Цілком можливо припустити, що у майбутньому ятрогенний вплив на рівень гепсидину дозволить природнім шляхом ефективно поповнювати функціональні фонди заліза, а дієтотерапія знову займе провідне місце в лікувально-профілактичних програмах сидеропенії.

Література:

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник /Под ред. акад. АМН СССР С.С. Дебова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 528 с.
2. Хабиб О.Н. Железодефицитная анемия: лечение и профилактика //Consilium medicum. – Том 02/№. – 7/2002.
3. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Физиология метаболизма железа //Анемия. - 2004. - № 1. - С. 3-10.
4. Лукина В.А. Внутренняя броня. Железодефицитная анемия //Consilium medicum. – Том 03/№. – 3/2003.
5. Панин Л.Е., Костина Н.Е., Шестопалова Л.В. Нарушение обмена билирубина и развитие гипербилирубинемий у новорожденных крысят под влиянием несимметричного диметилгидразина (гептила) //Бюллетень СО РАМН. – 2005. - № 4 (118). – С. 73- 78.
6. Гистология (введение в патологию) / Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. – М.: ГЭОТАР, 1997. – С.169-211.
7. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. – М. – СПб.: «Издательство БИНОМ» - «Невский Диалект», 2000. – С. 71-123.
8. Harris D.C., Aisen P. Iron carriers and iron proteins. Ed. Loehr TM et al, Weinheim, Germany, 1989, pp. 239-349.
9. Kohgo Y., Nishisato T., Kondo H., et al. Circulating transferrin receptor in human serum. Br J Haematol 1986; 64: 277-281.
10. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Принципы лечения железодефицитных состояний у детей раннего возраста //Consilium medicum. – Том 3/№. – 8/2001.
11. Wyllie J.C., Kaufman N. An electron microscopic study of heme uptake by rat duodenum. Lab Invest 1982; 47: 471-476.

12. DeMaeyer EM. et al. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care, WHO, Geneva, 1989.
13. Conrad M.E., Umbreit J.N., Moore E.G., Heiman D. Mobilferrin is an intermediate in iron transport between transferrin and hemoglobin in K562 cells. *J Clin Invest* 1996; 98: 1449-54.
14. Conrad M.E., Umbreit J.N., Peterson R.D., et al. Function of integrin in duodenal mucosal uptake of iron. *Blood* 1993; 81: 517-21.
15. Umbreit J.N., Conrad M.E., Moore E.G., et al. Paraferitina protein complex with ferrireductase activity is associated with iron absorption in rats. *Biochemistry* 1996; 35: 6460-9.
16. Yu J., Wessling-Resnick M. Structural and functional analysis of SFT, a stimulator of Fe transport. *J Biol Chem* 1998; 273: 21380-5.
17. Gutierrez J.A., Yu J., Rivera S., Wessling-Resnick M. Functional expression cloning and characterization of SFT, a stimulator of Fe transport. *J Cell Biol* 1997; 139: 895-905.
18. Bothwell T.H., Charlton R.W., Cook J.D., Finch C.A. Iron metabolism in man. Oxford: Blackwell Scientific, 1979. p. 576.
19. Бураев В. А., Жоноводова Е. Н., Мурашко А. Е. И др. Объемный транспорт кислорода на фоне лечения эритропоезином и препаратами железа у беременных с анемией. *Проблемы Репродукции*. - Т. 5, № 1. - 1999.
20. Гайдукова С. М., Видиборець С. В., Колесник І. В. Залізодефіцитна анемія. Київ: Науковий світ (2001).
21. Vulpe C.D., Kuo Y.M., Murphy T.L., et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999; 21: 195-9.
22. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 7: Пер. с англ. /Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа. – М.: Медицина. – 1996. – С. 579-590.
23. E.Cadet, M. Gadenne, D. Capront, J. Rochette / Donnes recentes sur metabolisme du fer: un etat de transition / *La revue de medecine interne* 26 (2005) 315-324.
24. Kawabata H., Yang R., Hiramata T., et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem* 1999; 274: 20826-832.
25. Kawabata H., Germain R.S., Ikezoe T., et al. Regulation of expression of murine transferrin receptor 2. *Blood* 2001; 98: 1949-54.
26. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994; 84: 1697-702.
27. Руководство Дьюрхеста по акушерству и гинекологии для последилового обучения: Пер. с англ. /Под ред. Ч.Р. Уитфилда. – М.: Медицина, 2003. – С. 234-257; 595-613.
28. Бороян Р. Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. - Мед. Инф. Агентство, Москва. - 1999.

УДК 618.11-006.6:575.113

А.І. Рибін[©]

СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТАНУ ПРОБЛЕМИ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Одеський державний медичний університет
Одеський обласний онкологічний диспансер

РЕФЕРАТ. Рыбин А. И. **Рак яичников - современные аспекты проблемы.** В статье представлены результаты анализа отечественной и

© А.І. Рибін