

## МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КРОВИ

А. И. Выговская, Е. В. Воробей

(Учреждение образования «Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова»,  
кафедра спортивных и медико-биологических дисциплин)

*В работе рассмотрены современные представления о феррокинетики и отечественных препаратах, используемых для коррекции железодефицитных состояний, а также основные физиологические механизмы включения железосодержащих металлодекстранов в клеточный метаболизм.*

Отечественные металлодекстраны (МД), созданные на основе радиационно- и химически- модифицированного декстрана, помимо комплексно связанного железа, содержат кобальт (спейсферрон), кобальт и медь (рондферрин) [1]. Влияние самих по себе кобальта и меди, а тем более их комбинации, на функциональное состояние клеточных элементов крови (в силу их многочисленности) остается во многом неизученным. Это касается даже «чистого» декстрана, применение которого в лечебных целях может осложниться тромбоцитопенией [5].

С учетом актуальности коррекции железодефицитных состояний в настоящее время разработан достаточно широкий спектр препаратов для парентерального введения. Их недостатком является токсичность, которая возрастает с повышением содержанием железа в форме свободных катионов, принимающих непосредственное участие в окислительно-восстановительных реакциях (реакция Фентони) и, следовательно, в оксидативном стрессе. Железо катализирует реакции, в которых генерируются свободные радикалы кислорода ( $\text{Fe}^{2+} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^-$  и  $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH} + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$ ), нарушающие синтез ДНК, влияющие на активность ряда ферментов, вызывающих пероксидацию клеточных мембран [6]. Поэтому наименее токсичны препараты, содержащие комплексно связанное железо, в частности, декстранат железа.

И все же при парентеральном применении даже препаратов, созданных на основании комплексно связанного железа, в ряде случаев регистрируется повышение и частоты риска артериальных тромбозов, и развитие тромбоцитопений, механизм формирования которых остается до конца неясным [5]. В то же время некоторые исследования указывают на активное участие тромбоцитов в оксидативных реакциях и элиминации ROS (reactive oxygen species – формы реактивного кислорода), что и может лежать в основе этих реакций [4].

Два компонента иммунной системы – клеточно-опосредованный и гуморальный достаточно широко и экстенсивно исследовались, в том числе и *in vitro*, как при влиянии дефицита железа, так и при его избыточном поступлении. Изменения клеточно-опосредованных иммунных реакций регистрируются уже в широком диапазоне даже при латентных железодефицитных состояниях.

Основными изменениями иммунных реакций при нарушении метаболизма железа являются следующие:

- 1) обратимые изменения активности миелопероксидазы: при дефиците железа ее активность снижается, а при избытке – возрастает;
- 2) изменения внутриклеточной микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов крови (НГК);
- 3) нарушение пролиферативной активности лимфоцитов;
- 4) при железодефицитных состояниях – снижение секреции IL-2, тогда как при избытке – его повышение;
- 5) снижение продукции MCP-1 (монокитарный хемоаттрактантный протеин).

Известно несколько механизмов, причастных к регуляции метаболизма железа в иммунокомпетентных клетках крови (ИКК). Важная роль в этих процессах принадлежит острофазовым реактантам: TNF- $\alpha$ , IL-1 и IFN, которые действуют как кофакторы обмена железа. Взаимодействие этих цитокинов направлено на снижение внутриклеточного пула лабильного железа путем снижения экспрессии рецепторов к трансферрину на клеточной поверхности, а также повышению синтеза ферритина и активации системы нитрозативного метаболизма (Fishbane 1999, Hallquist et al. 1992).

Исследования распределения железа в системе мононуклеарных фагоцитов (СМФ) показали, что при избыточном поступлении железа оно аккумулируется преимущественно в лизосомальном аппарате в виде

ферритина, а при недостаточном его поступлении некоторые клеточные популяции, в частности, гепатоциты, эндотелий и СМФ могут напрямую ассимилировать катионы железа, а также усиливать синтез и секрецию трансферрина.

Важно то, что иммунокомпетентные клетки достаточно быстро реагируют как на снижение, так и на повышение концентраций железа. Наибольшее значение при этом имеют сопряжение гликолиза как основного источника энергии и обмен клеточными сигналами цитокиновой сети и цитокиноподобных молекул, в частности, регуляция аденозина. В данной ситуации, которая хорошо моделируется введением катионов кобальта (ввиду развития внутриклеточного оксидативного метаболизма), наибольшая роль отводится системам IRP/IRE (железорегулирующий протеин/железозависимый элемент) и HIF-1 (hypoxia-inducible factor, гипоксия-индуцибельный фактор). Следует обратить внимание и на способность катионов кобальта (которые также входят в состав рондферрина и спейсферрона) не только стимулировать синтез и секрецию эритропоэтина, и тем самым повышать утилизацию железа, но и усиливать оксидативный стресс [2].

Нерешенным остается вопрос о том, является ли баланс в системе трансферрин/ферритин медиатором или маркером оксидативного стресса, поскольку сам оксидативный стресс влияет на апотрансферрин, вызывая потерю его способности связывать железо.

Установлено, что эффекторные функции макрофагов определяется не только взаимодействием с Т-лимфоцитами-хелперами первого или второго типа, но и особенностями метаболизма и хранения железа. В этой ситуации противовоспалительные цитокины регулируют метаболизм железа, по крайней мере, с помощью двух механизмов [3]:

- 1) торможение NO-зависимой активации IRP, что приводит к активации трансляции и синтеза ферритина;
- 2) IRP-независимая активация транскрипции и синтеза ферритина.

Эти результаты не противоречат, и более того, хорошо согласуются с положением о том, что трансферрин отрицательно связан с белками острой фазы. В частности, стимуляция липополисахаридами и фактором некроза опухоли альфа приводит к снижению транскрипции Tф и TфР.

Перспективным является проведение дальнейших исследований *in vitro* для оценки последовательности включения железа в метаболизм различных популяций клеток крови с учетом изменений их функционального потенциала. Это позволит дать ответ на вопрос: как изменение этого потенциала, связанное с метаболизмом железа, сказывается на взаимодействии клеточных популяций.

## Литература

1. Гапанович, В. Н. Кровезамещающий раствор на основе металлодекстранового комплекса – рондферрин / В. Н. Гапанович, П. Т. Петров, Е. П. Иванов, В. М. Царенков [и др.] // Актуальные проблемы разработки и производства кровезаменителей и препаратов крови : материалы международной конференции, 28 ноября – 1 декабря 1994 г – Минск, 1994. – С. 29–32.

2. Воробей, Е. В. Системный анализ реакций нейтрофильных гранулоцитов крови на введение металлодекстранов *in vitro* / Е. В. Воробей, А. И. Выговская // Итоги научных исследований ученых МГУ имени А. А. Кулешова 2017 г. : материалы научно-методической конференции, Могилев, 25 января – 8 февраля 2018 г. – Могилев : МГУ имени А. А. Кулешова, 2018. – С. 195–196.

3. Abboud, S. A. Novel Mammalian Iron-regulated Protein Involved in Intracellular Iron Metabolism / S. Abboud, D.J. Haile. // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275, № 26. – P. 19906–19912.

4. Day, Sh. M. Chronic iron administration increases vascular oxidative stress and accelerates arterial thrombosis / Sh. M. Day, B. S. Damon Duquaine, V. Lakshmi et al. / Circulation. – 2003. – № 107. – P.2601-2607.

5. Go, R. S. Thrombocytopenia after Iron dextran administration in a patient with severe iron deficiency anemia / R. S. Go, L. F. Porrata, T. G. Call // Annals of Internal Medicine. – 2000. – Vol. 132(11). – P. 925.

6. Rooyackers, T.M. Ferric saccharate induces oxygen radical stress and endothelial dysfunction in vivo / T.M. Rooyackers, E.S. Stroes, M.P. Kooistra // Eur. J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 32. – P. 9–16.