

О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ВКЛЮЧЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ КООРДИНАЦИИ И ПУТЯХ ТРАНСКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ МЕТАЛЛОДЕКСТРАНОВ

Е. В. Воробей

(МГУ имени А. А. Кулешова, Могилев, Беларусь)

В статье обсуждаются возможные механизмы включения клеточной координации и пути трансклеточного метаболизма комплексно связанных с декстраном Fe^{2+} , Co^{2+} и Cu^{2+} . Полученные данные имеют прикладное значение в понимании механизмов возникновения токсических эффектов препаратов железа для парентерального применения.

Ключевые слова: металлодекстраны, цитотоксичность, оксидативный стресс, хемокины, метаболизм железа.

В настоящее время получены многочисленные свидетельства в пользу того, что парентеральное введение металлодекстрановых препаратов (к таковым препаратам относятся и отечественные разработки «Рондферрин» и «Спейсферрон»), применяемых при коррекции железодефицитных состояний, может сопровождаться рядом негативных синдромов, в основе которых, как правило, лежат гематологические и иммунологические механизмы [4]. Влияние самих по себе комплексно связанных с декстраном ионов металлов, а тем более их комбинации на состояние гемостазиологического равновесия, а тем более, возможные механизмы включения клеточной координации и пути трансклеточного метаболизма железосодержащих металлодекстранов остаются практически неизученными, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Материалы и методы исследования. Объектом настоящего исследования послужили образцы венозной крови, полученной при венепункции кубитальных вен 98 добровольцев-мужчин в возрасте от 18 до 35 лет, не принимавших на момент исследования никаких лекарственных препаратов. Металлодекстраны (МД) добавлялись в образцы цельной крови *in vitro* в количествах, не превышающих среднетерапевтических доз, что позволило, таким образом, избежать прямых токсических эффектов [1]. С целью исключения влияния модифицированного декстрана самого по себе проведено аналогичное исследование при инкубации образцов крови с неорондексом (как препаратом на основе

только модифицированного декстрана). В дальнейшем образцы крови с препаратами инкубировались в пластиковых тубах при 37°C с оценкой состояния коагуляционного гемостаза и фибринолитического потенциала через 60 и 180 минут от начала инкубации образцов крови с МД по сравнению с исходными значениями [2]. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета программ «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение. В проведенном исследовании замечена тенденция к снижению количества тромбоцитов при инкубации образцов крови с неорондексом лишь после продолжительной инкубации, тогда как статистически значимое снижение количества тромбоцитов при введении МД наблюдалось уже при проведении кратковременного эксперимента. Поскольку в разработанной модели образцы цельной крови инкубируются с МД *in vitro*, исключаются возможности практически любых системных компенсаторных реакций по отношению как к количеству, так и функциональному состоянию форменных элементов крови. Среди возможных причин снижения количества тромбоцитов при использовании декстраната железа обсуждается прямая цитотоксичность, т.е. гибель тромбоцитов в образце в результате острого повреждения мембран, вызванного свободнорадикальными реакциями. Однако помимо прямого повреждения мембран необходимо остановиться и на других аспектах. Заслуживает внимания возможность взаимодействия МД со специфическими рецепторами транспортных систем тромбоцитов, в частности, рецепторами к трансферрину – TfR2. По крайней мере, указанное положение может удовлетворительно объяснить наиболее выраженные и ранние реакции, связанные со снижением количества тромбоцитов. Спейсферрон содержит наибольшие концентрации катионов Fe^{2+} и Co^{2+} , что, вероятно, и лежит в основе и более ранних и быстрых реакций воздействия на количество тромбоцитов. У рондферрина концентрация указанных катионов значительно меньше, но он содержит дополнительно и комплексосвязанную Cu^{2+} , которая может явиться пероксидантом и катализировать оксидативный стресс, причем как экстраклеточно, так и внутриклеточно.

Широко обсуждаются механизмы снижения количества тромбоцитов в результате их спонтанной активации и адгезии к субстратам, среди которых наибольшее физиологическое значение имеют АДФ, коллаген и фактор Виллебранда [3]. Активация адгезии тромбоцитов к субстра-

там протекает по-разному: адгезия к коллагену приводит к необратимой агрегации, в то время как адгезия к фактору Виллебранда снижает агрегационный потенциал. Это еще раз указывает на значение взаимодействий типа «тромбоцит-тромбоцит» и «тромбоцит-фактор Виллебранда». Указанные положения представляются достаточно важными, потому что приведенные в литературе данные, как правило, затрагивают какие-либо определенные аспекты функционирования тромбоцитов, выпуская из внимания другие.

Настоящее исследование продемонстрировало заслуживающий внимания широкий спектр функциональных реакций тромбоцитов. Так, согласно данным литературы, длительное использование препаратов железа не оказывает влияния на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов [3]. Однако в настоящем исследовании использование различных концентраций этого индуктора показало, что введение МД *in vitro* приводило к снижению функциональной активности тромбоцитов при индукции АДФ (синхронное снижение индуцированной агрегации наблюдалось нами и при использовании в качестве индуктора адреналина). Возможно, что снижение реакции на эти индукторы обусловлено снижением агрегационного потенциала тромбоцитов в результате активации механизмов адгезии. В этой ситуации снижение агрегационной функции тромбоцитов носит компенсаторную направленность, однако, не может предотвратить высокого тромбогенного риска, т.е. взаимодействие с самими МД как индукторами спонтанной адгезии тромбоцитов может активировать тромбоциты, а снижение агрегационной активности тромбоцитов при введении исследуемых препаратов является признаком дисфункции тромбоцитов по типу «тромбоцитопатии потребления».

Катионы Fe^{2+} представляют собой мощный фактор оксидативного стресса для клеточных популяций вообще, и, в последнее время, рассматривается как фактор развития дисфункции эндотелия. Влияние именно ионов Fe^{2+} подтверждено данными литературы о возможности экспериментального подавления тромбоцитарных реакций с помощью дефероксамина [3].

С нашей точки зрения, нельзя исключить того, что изучаемые дивалентные катионы могут напрямую реагировать с тромбоцитами, модифицируя их функциональную способность не только путем генерации свободнорадикальных реакций, но и путем рецепторного связывания.

Сами по себе цитотоксические реакции на уровне тромбоцитов могут иметь несколько важных следствий. Так, в физиологических условиях агрегаты тромбоцитов секретируют большое количество биологически активных соединений, в частности, хемокинов и других молекул с хемоаттрактантной активностью, которые ускоряют процесс распознавания тромбоцитарных агрегатов другими клеточными популяциями, прежде всего гранулоцитами и моноцитами, последующей адгезией и фагоцитозу тромбоцитарных фрагментов, т.е. реализуется взаимодействие типа «тромбоцит-лейкоцит». Таким образом, можно предположить следующую последовательность развития событий, представленную схематично на рисунке 1.

Следует отметить, что указанный путь метаболизма железа представляется вполне логичным, хотя и не описан в литературе: тромбоциты могут активироваться при повышении концентрации свободного железа, однако, образование тромбоцитарных агрегатов, особенно при адгезии к эндотелию, несомненно, приведет к их дальнейшему фагоцитированию и активации нейтрофилов и моноцитов/макрофагов.

Таким образом, можно сделать обоснованное предположение о том, что тромбоциты принимают непосредственное участие в метаболизме железосодержащих МД, которое заключается в транспорте комплексно связанного железа к другим форменным элементам крови.

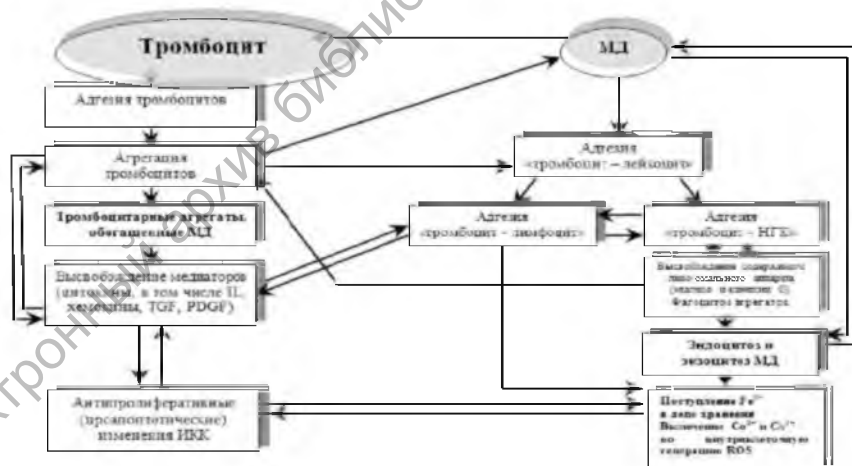


Рис. 1. Возможные механизмы включения клеточной координации и пути трансклеточного метаболизма железосодержащих металлодекстранов

Накапливается информация о роли тромбоцитов в развитии дисфункции эндотелия, которая также определяется ролью тромбоцитов как резервного пула факторов роста, таких как PDGF-AB и TGF- β 1. Полученные нами результаты также хорошо согласуются с приведенными выше: влияние спейсферрона показало и большую тромбоцитарную дисфункцию, на наш взгляд, связанную с более высокой концентрацией активных Fe²⁺ и Co²⁺ в препарате. Описанные изменения агрегационных функций тромбоцитов, как видно из представленных данных, оказались адекватными представленной модели.

Список использованной литературы

1. Выговская, А. И. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции метаболизма железа / А. И. Выговская, Е. В. Воробей // Физическая культура, спорт, здоровый образ жизни в XXI веке : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф., 16–17 дек. 2021 г., Могилев / под ред. М. Н. Дедулевич. – Могилев : МГУ имени А. А. Кулешова, 2022. – С. 79–81.
2. Иванов, Е. П. Руководство по гемостазиологии / Е.П. Иванов. – Минск: Беларусь. – 1991. – 302 с.
3. Day, S. M. Chronic iron administration increases vascular oxidative stress and accelerates arterial thrombosis / S. M. Day, D. Duquaine, L. V. Mundada et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2601–2606.
4. Fishbane, S. Safety in iron management / S. Fishbane // Am. J. Kidney. Dis. – 2003. – Vol. 41 (suppl 5). – P. 18–26.