

УДК 616-008.9-092.6+546.72

©Орлов, Долгих

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ (БИОХИМИЧЕСКИЕ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

Ю.П. Орлов¹, В.Т. Долгих^{2}*

¹Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск

²Омская государственная медицинская академия, 644099, Омск-99, ул. Ленина, 12;
тел.: 8 (3812) 23-03-78; факс: 8 (3812) 23-46-32; эл. почта: prof_dolgih@mail.ru

Обзор отражает современные представления о метаболизме железа в организме, его кругообороте, участии в свободнорадикальных процессах и в перекисном окислении липидов (ПОЛ). Подчеркнуты его цитотоксические эффекты, описано влияние Fe^{2+} на потенцирование ПОЛ, участие в развитии полиорганной недостаточности при критических состояниях. Предложен способ эффективного связывания ионов железа десфералом, а также отражена перспективность использования этого препарата при критических состояниях.

Ключевые слова: метаболизм железа, перекисное окисление липидов, десферал.

ВВЕДЕНИЕ. Железо – функционально необходимый элемент метаболизма, играющий важнейшую роль в окислительно-восстановительных процессах, эритропоэзе, тканевом дыхании и ряде биохимических реакций, определяющих жизнедеятельность организма в целом [1].

1. Физиология обмена железа в организме.

В организме человека содержится около 3-5 г железа (в среднем 50 мг/кг массы тела). Ежедневно поступает около 15 мг железа, всасывается и выделяется из организма не более 1-2 мг. Большая его часть (до 70%) входит в состав гемоглобина в виде ферроионов, а оставшиеся 30% - в другие белки (миоглобин – 0,15 г, ферритин 0,7 г, трансферрин, цитохром и другие белки по 0,003 г) или находятся в свободном состоянии. По данным Granick, суммарное содержание железа в цитохроме *c* и каталазе не превышает 8 мг [2, 3].

В гемоглобине и в миоглобине железо входит в состав гема. Высвобождение железа из гема осуществляется либо в клетках печени ферментативным путем, либо под действием перекиси водорода в условиях ацидоза [4].

Всасывается железо в тонком кишечнике и только в двухвалентной форме (Fe^{2+}). В крови оно окисляется до Fe^{3+} церулоплазмином и присоединяется к апо-трансферрину [1, 5, 6]. Трансферрин подвергается пиноцитозу клетками ретикулоэндотелиальной системы и оказывается внутри лизосом, где от него отщепляется железо и восстанавливается до Fe^{2+} эндогенными восстановителями: NADH, аскорбатом, цистеином, глутатионом. Белковая же часть трансферрина (апо-трансферрин) поступает обратно в кровь. Таким образом, ионы Fe^{2+} попадают в так называемый свободный или “транзиторный” пул железа [5]. Железо “транзиторного пула” транспортируется в места синтеза железосодержащих белков (печень), либо попадает в так называемый “медленно обменивающийся пул”, который составляет 80-100 мкг/г сырой массы тела [7].

*Адресат для переписки

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Во всех тканях содержание свободного Fe^{2+} примерно одинаково и составляет 5-6 мкг/г сырой массы, что соответствует средней концентрации железа 100 мкмоль/кг ткани. Пул свободного железа состоит из двух частей. Одна составляет 1,5 мкг/кг сырой массы, а вторая при нарушении целостности внутриклеточных мембран может увеличиваться до 5 мкг/кг массы [7].

Недостаток железа, равно как и его избыток, приводит к нарушению функций организма в целом, а таких органов как печень, селезёнка, костный мозг – в первую очередь.

2. Регуляция обмена железа в организме и свойства белков, участвующих в регуляции его обмена.

Баланс железа обычно остается стабильным на протяжении взрослой жизни, и потери железа уравниваются повышением доставки железа во время адсорбции. Организм теряет железо вследствие слущивания клеток эпителия желудочно-кишечного тракта (0,4 мг в день), а также вследствие незначительной кровопотери. Общее количество потерь железа составляет ежедневно у взрослых мужчин до 1 мг, у женщин – до 2 мг в день [3].

Регуляция обмена железа – очень важный для организма процесс, так как у человека отсутствует пассивный механизм экскреции микроэлемента. Транспорт и депонирование осуществляется специальными белками – трансферрином, трансферриновым рецептором и ферритином. Синтез указанных белков зависит от метаболических потребностей организма в железе и регулируется на уровне транскрипции (табл. 1).

Таблица 1. Белковые комплексы, участвующие в регуляции обмена железа.

Железосодержащие белки плазмы крови	Химическая структура	Место синтеза	Функции
Гемоглобин	Содержит четыре субъединицы (волин епидидия и пель, склизинионит 1 молекулу гема. Атом железа расположен в центре молекулы.	Эритроциты костного мозга.	Основной переносчик кислорода в крови, составляющий основную массу эритроцита.
Трансферрин (Тф)	Гликопротеин с молекулярной массой 80 кДа. Имеется 4 типа Тф: апотрансферрин, Тф, содержащий 2 атома Fe^{3+} , Тф-С и Тф-Н, содержащие по 1 атому Fe^{3+} .	В гепатоцитах в соответствии с наличием железа в организме.	Перенос железа в крови из депо к месту, испытывающему дефицит. Хелатирование железа (предохраняет клетки от воздействия активных форм кислорода, от инфекции, и имеет микроорганизмы возможности использовать железо для метаболических целей).
Ферритин	Металлопротеин, имеющий сферическую молекулу с полостью, где депонируется Fe^{3+} в виде фосфатгидроокиси. Молекулярная масса 480 кДа. На один миннокислотный остаток приходится атом Fe^{3+} .	Продуктируется кувферовскими клетками печени в виде апоферритина, в ретикулоэндотелиальной системе и в эритроцитах. Железо составляет от 17 до 23% массы ферритина.	Запас и хранение железа в организме (печень, ретикулоэндотелиальная ткань и созревающие эритроциты костного мозга, слизистая оболочка кишечника). Содержит минимальных количества Fe^{2+} . Содержание ферритина в сыворотке уменьшается при дефиците железа и увеличивается при перегрузке. При анциозе или тремме (воспаление) слизистой кишечника происходит в кровоток.
Церулоплазмин	Медьсодержащий оксидан. Молекулярная масса 132 кДа.	Синтезируется гепатоцитами.	Транспорт меди. Феррооксидантная активность (окисление Fe^{2+} до Fe^{3+}).

Насыщение трансферрина железом, выражаемое в процентах и рассчитанное по отношению концентрации железа в сыворотке (ЖС) к общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), рассматривают в качестве ключевого параметра тестирования перегрузок железом [8, 9]. Для определения дисбаланса железа имеет значение и насыщение железом трансферрина, увеличение которого характерно для раннего внутрисосудистого гемолиза [8, 10-12]. Из трансферрина железо может высвобождаться под действием восстановителей и при закислении среды, а освободившиеся ионы способны катализировать реакции ПОЛ [13, 14].

В сравнении с ЖС и ОЖСС запасы железа наилучшим образом отражает ферритин. Из ферритина железо может вернуться в свободный пул, но для этого необходимо, чтобы внутрь ферритина проник восстановитель, способный восстановить Fe^{3+} из гидроокиси [5]. В форме Fe^{2+} оно выходит из ферритина и попадает в транзитный пул только в кислой среде. Существенно, что в транзитном пуле железо может находиться в виде Fe^{2+} , либо в составе легко диссоциирующих Fe^{3+} -комплексов [14, 15].

Важное биологическое значение трансферрина и ферритина для всего организма определяется их защитной функцией, которая заключается в том, чтобы сводить до минимума количество свободного (ионизированного) железа, содержащегося как внутри клетки, так и во внеклеточных жидкостях [1].

Свойства трансферрина тесно связаны с присутствием другого белка сыворотки – церулоплазмينا, обладающего ферроксидазной активностью [6, 10, 11]. В окислительных реакциях с участием ионов двухвалентного железа церулоплазмин оказывается основным антиоксидантом плазмы крови, своеобразной “ловушкой” для активных форм кислорода [16-18]. Комплекс трансферрин-церулоплазмин представляет собой антиоксидантную систему сыворотки крови. Их действие основано на окислении Fe^{2+} ионов и связывании Fe^{3+} , а также на взаимодействии этих белков с кислородными радикалами [15, 19]. Церулоплазмин, наряду с ферроксидазной, обладает и диоксиддисмутазной активностью, однако последняя на два порядка ниже, чем первая, что компенсируется более высокой концентрацией церулоплазмينا в сыворотке крови [11]. Поэтому, естественно, что увеличение концентрации церулоплазмينا ведет к усилению антиоксидантной защиты [13, 15, 20].

3. Участие ионов железа в реакциях свободнорадикального окисления и его цитотоксические свойства.

Появление незначительного количества свободного железа в плазме крови не является патологией. Можно выделить три источника поступления Fe^{2+} в плазму крови. В первую очередь, это железо, которое всасывается в кишечнике и поступает в кровь через кишечный эпителий. Во-вторых, это железо, попадающее в кровь при разрушении клеток (эритроцит) и тканей в процессе их старения и гибели. В-третьих, имеются сообщения о том, что активированные клетки крови (например, нейтрофилы) способны восстанавливать железо до Fe^{2+} из ферритина плазмы [21, 22].

По мнению многих исследователей, ионы железа, способные катализировать свободнорадикальные процессы, присутствуют во всех биологических жидкостях. Обычно их концентрация не превышает 10 мкМ. Концентрация ионов железа может быть гораздо выше и составлять 30-40 мкмоль/кг массы ткани, что соответствует 1,5 мкг/г массы ткани, при условии, что ткань не подвергалась воздействиям, нарушающим целостность внутриклеточных мембран [5, 7, 23-26]. Однако, в каком валентном состоянии находятся ионы железа в тканях, остаётся в настоящее время открытым.

Реакции свободнорадикального окисления являются физиологическим процессом. Однако, появление цитотоксичного ионизированного железа в количестве, превышающем трансферриновую емкость, приводит к развитию патологической направленности в реакциях свободнорадикального окисления, что выражается в чрезмерном образовании гидроксильного и липидного радикалов [5, 12, 15, 27-31].

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

В настоящее время установлено, что цитотоксическим эффектом обладают ионы Fe^{2+} , а не ионы Fe^{3+} [5]. Повреждение биологических мембран и других компонентов клетки с участием Fe^{2+} осуществляется в результате образования свободных радикалов в одной из трех ниже перечисленных реакций (рисунок).

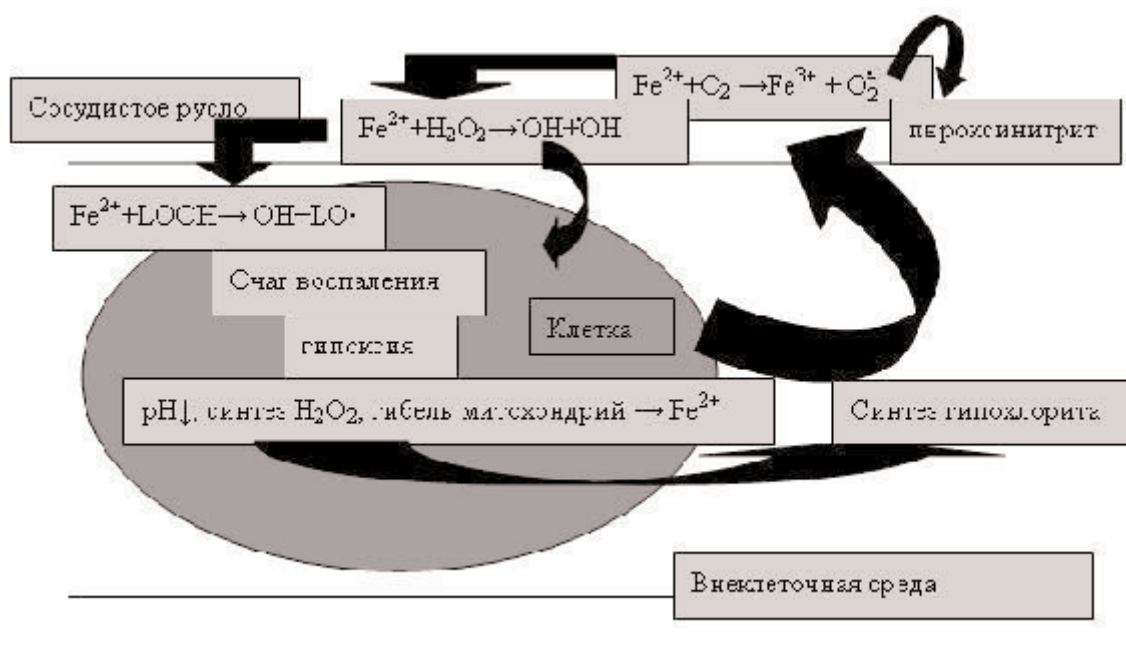
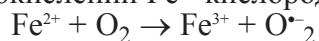


Рисунок.

Повреждение биологических мембран и других компонентов клетки с участием Fe^{2+} в результате образования свободных радикалов (объяснение в тексте).

В первой реакции образование супероксидного радикала идет при автоокислении Fe^{2+} кислородом:



Дальнейшее превращение супероксидного радикала может пойти разными путями. Супероксид под действием супероксиддисмутазы (СОД) превращается в перекись водорода, которая используется, в частности, для синтеза гипохлорита, или разлагается нерадикальным путем под действием каталазы и глутатионпероксидазы [5, 6, 10]. Однако, при недостаточности СОД возможно развитие других реакций с участием супероксида. При взаимодействии с окисью азота образуется пероксинитрит, повреждающий эпителий и нарушающий регуляцию сосудистого тонуса и артериального давления [5, 15, 32, 33]. Некоторые исследования указывают на факт инактивации СОД в очаге повреждения при сравнительно небольшом снижении pH [5]. Инактивация происходит за счёт протонирования остатка гистидина, входящего в активный центр фермента, и последующего разрыва связи азота имидазольного кольца с ионом цинка [5].

Во втором случае мощный гидроксильный радикал образуется при наличии в биологической системе (клетке) перекиси водорода и опять же Fe^{2+} :



Третий путь окислительного повреждения биомолекул связан с появлением новых свободных радикалов в результате взаимодействия несвязанных ионов железа с органическими гидроперекисями:



Образующийся при этом липоксидрадикал ($\text{LO}\cdot$), дает начало новым цепям окисления липидов [13, 14].

Учитывая тот факт, что три перечисленные выше реакции являются универсальным физиологическим процессом, характерным для любого вида клеток и тканей, то можно с большой долей вероятности утверждать следующее. При любом критическом состоянии, когда имеется спазм сосудов системы микроциркуляции, недостаток кислорода с последующим его избытком (как следствие искусственной вентиляции легких, гипербарической оксигенации, реперфузии), а также метаболический ацидоз и гибель клеток, универсальный процесс синтеза свободных радикалов принимает катастрофические размеры и катастрофические скорости. Причиной тому является избыток ионов Fe^{2+} [9, 23, 34-39].

Следующим важным моментом является то, что, в какой бы форме ни находилось железо, его участие в активации свободнорадикальных процессов подразумевает наличие окислительно-восстановительных реакций, сопровождающихся окислением и восстановлением ионов железа. Этот процесс получил название редокс-цикл железа [5, 7]. Процесс окисления ионов железа, сопровождающий свободнорадикальные реакции, включает окисление Fe^{2+} кислородом с образованием $\text{O}^{\cdot-}_2$ (реакция Хабера-Вайса), окисление в результате взаимодействия с перекисями с образованием гидроксильного и органического радикалов (реакции Фентона и Осипова), а также окисление Fe^{2+} ферментативным путем под действием церулоплазмينا без образования свободных радикалов.

Однако, кроме окислителей в организме существует ряд систем, способных восстанавливать ионы Fe^{3+} до Fe^{2+} [5, 40]. В первую очередь - это аскорбат, NADH, NADPH, восстановленный глутатион, которые присутствуют в каждой клетке. Во-вторых, диоксид-радикал, который образуется при функционировании ряда систем, в основном ксантиноксидазы и NADPH-оксидазы [5]. В-третьих, это система ферментативного восстановления ионов Fe^{3+} в цепи переноса электронов митохондрий и микросом [2, 3, 16].

Из перечисленных восстановителей в наибольшем количестве в организме содержится аскорбиновая кислота. Её концентрация в большинстве тканей достигает 0,08-0,53 мг/г ткани. Долгое время считалось, что аскорбиновая кислота поддерживает ионы железа в восстановленном состоянии за счет переноса электрона с молекулы аскорбиновой кислоты на ион Fe^{3+} , образующийся после окисления железа в свободнорадикальных реакциях ПОЛ. Однако, такой механизм справедлив только для кислой среды. Обнаружено, что при нейтральном значении среды большая часть ионов железа находится в виде комплексов Fe^{3+} с аскорбиновой кислотой [5, 7, 29].

При патологических процессах источником $\text{O}^{\cdot-}_2$ может быть NADH-оксидаза, а также ксантиноксидаза - фермент, продуцирующий $\text{O}^{\cdot-}_2$ при окислении ксантина и гипоксантина [21]. Также известно, что NADPH в микросомах вызывает активацию ПОЛ в присутствии ионов Fe^{3+} и ADP [20]. Позднее был обнаружен аналогичный механизм ПОЛ в митохондриях с той лишь разницей, что на микросомах восстановление железа идет на цитохроме P450, а в митохондриях - на участке NADH-дегидрогеназы [41, 42].

Железосодержащие белки (гемоглобин, ферритин, трансферрин, лактоферрин) могут служить источником ионов железа лишь после того, как, став "свободными", они попадают в редокс-цикл и могут участвовать в активации свободнорадикальных процессов [5, 7].

4. Механизмы накопления ионов железа в плазме и тканях.

Процесс накопления двухвалентных ферроионов в клетке и в плазме крови может осуществляться по трем путям [5, 36]. В первом случае двухвалентное железо может образоваться при восстановлении супероксидом трёхвалентного железа в клеточных депо, например, из ферритина. Во втором случае появление свободных ионов двухвалентного железа возможно при разрушении гемоглобина перекисью водорода и гипохлоритом, или же при аутоокислении гемоглобина. И, наконец, третий путь - восстановление и выход ионов железа, входящих в состав цепи переноса электронов в митохондриях [5].

Известно, что гемоглобин катализирует образование гидроксильного радикала в присутствии супероксидного радикала или перекиси водорода [43]. Более того, именно в этом случае из гема высвобождается железо, катализирующее образование гидроксильного радикала [20, 29]. Аналогичным образом высвобождается железо под действием перекиси водорода на миоглобин и цитохром *c*, что связано с деградацией белковой молекулы в присутствии перекисей [3]. Небольшое количество свободного гемоглобина (СВГ) всегда присутствует в сыворотке крови, и этот внеэритроцитарный гемоглобин, является единственным катализатором реакции Фентона [5].

Выявленные в последнее время новые свойства СВГ диктуют необходимость несколько по-иному рассмотреть его участие в обмене железа в целом, а также в активации свободнорадикального окисления и нарушении микрогемоциркуляции, в частности. Оказывается, СВГ способен вызывать спазм гладкой мускулатуры артериол, ускорять разрушение тромбоцитов с развитием серотониновой недостаточности [44-46]. Появление СВГ в плазме является следствием разрушения эритроцитов или внутрисосудистого гемолиза (ВСГ) и должно расцениваться как неблагоприятная “перспектива” развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), так как первая фаза ДВС обусловлена именно резким сокращением гладкой мускулатуры пре- и посткапилляров с последующим сладжированием (крайняя степень агрегации, скученности красных кровяных клеток в сосудах микроциркуляторного русла) эритроцитов и их разрушением [44, 45].

Как уже отмечалось выше, ферритин является основным источником ионов железа в тканях. Процесс высвобождения железа из ферритина всегда включает стадию восстановления в анаэробных условиях с участием $O_2^{•-}$. Реакция высвобождения ферритина быстрее протекает при кислых значениях pH, и высвободившееся железо может активировать процессы ПОЛ, а наиболее эффективным восстановителем железа в данном случае будет являться аскорбиновая кислота [5]. При этом в аэробных условиях восстановление железа из ферритина в 85% ингибируется супероксиддисмутазой [7]. Особое значение имеет механизм высвобождения железа из ферритина в присутствии активированных нейтрофилов и ксантиноксидазы. Этот механизм лежит в основе патогенеза кислорододефицитных состояний и воспалительных процессов [28, 47]. Обоснованные данные по прооксидантным свойствам ферропротеинов отражены в работе Sibille и соавт., где высказывается мнение о том, что для участия трансферрина в генерации гидроксильных радикалов необходимо присутствие восстановителей и кислая реакция среды [7].

Следует отметить, что трансферрин, лактоферрин и церулоплазмин являются белками острой фазы воспаления, способные быстро и значительно повышать свою концентрацию в результате нарушения гомеостаза независимо от природы и места приложения вызвавшего его стимула. Под воздействием повреждающего фактора выделяются биологически активные вещества, способствующие увеличению синтеза интерлейкина-1 [48-50]. Стимуляция защитных сил организма и увеличение синтеза печенью белков острой фазы, в частности, церулоплазмينا, приводит к росту концентрации последнего при воспалении [10, 15, 39, 40, 51-53]. Авторы также отмечают, что снижение уровня сывороточного железа при развитии многих воспалительных процессов объясняет существенное снижение концентрации трансферрина и рост концентрации лактоферрина. Wang и соавторы [51] отмечают важную роль лактоферрина в межклеточной кооперации фагоцитирующих клеток, что выражается в способности мононуклеарных фагоцитов поглощать лактоферрин. Это приводит к угнетению образования гидроксильного радикала и тем самым защищает клетки от аутопероксидации мембран.

5. Роль гипоксии в накоплении ионов железа в плазме и тканях.

Факт, что гипоксия тканей приводит к увеличению в них эндогенного свободного железа и тесно коррелирует с накоплением продуктов ПОЛ, был доказан прямыми и косвенными методами. Также известно, что предварительное введение животным десферала снижает степень ишемического и реоксигенационного повреждения тканей [7, 51].

Источником ионов свободного железа в ишемизированной ткани может служить как ферритин, так и внутриклеточные органеллы и, в первую очередь, митохондрии [16, 18]. В ишемизированной ткани, где кислород практически отсутствует, восстановление железа связано с накоплением в ткани восстановленных субстратов дыхательной цепи и включает несколько этапов. Во-первых, при отсутствии кислорода прекращается окисление субстрата; во-вторых, восстановительный потенциал внутриклеточной среды повышается. В-третьих, это приводит к освобождению железа из ферритина; и, наконец, ионы железа активируют ПОЛ [7]. Однако, по мнению авторов, механизм высвобождения железа из тканей в условиях гипоксии может быть более быстрым, что будет свидетельствовать о раннем нарушении целостности клеточных мембран при ранних сроках гипоксии. Указанный механизм высвобождения железа и активации ПОЛ может выглядеть следующим образом: при отсутствии кислорода прекращается синтез АТФ → происходит активация ионами Ca^{2+} фосфолипаз → увеличивается проницаемость внутриклеточных мембран → ионы Fe^{2+} выходят из мембранных компартментов в цитоплазму и активируют ПОЛ.

Как указывалось выше, эффективным восстановителем железа из ферритина является $\text{O}_2^{\cdot-}$, который образуется в условиях ишемии и воспаления. Это явилось основой для еще одной гипотезы, раскрывающей механизм накопления ионов железа при гипоксии и ишемии [5, 45, 54]. Этот механизм накопления ферроионов включает следующие этапы: ксантиндегидрогеназа путем протеолиза превращается в ксантиноксидазу → одновременно протекает деградация АТФ и образуется гипоксантин → при реперфузии под действием кислорода ксантиноксидаза расщепляет ксантин с образованием $\text{O}_2^{\cdot-}$ → $\text{O}_2^{\cdot-}$ высвобождает ионы Fe^{2+} из ферритина → Fe^{2+} ионы активируют ПОЛ [5]. К этому следует добавить, что дисмутация $\text{O}_2^{\cdot-}$ сопровождается синтезом перекиси водорода, которая также служит источником гидроксильного радикала [7].

Если два первых механизма накопления ферроионов трудно проконтролировать клинико-лабораторным исследованием, то третья гипотеза достоверно подтверждается в ряде клинических исследований у пациентов с тяжелой травмой, с разлитым гнойным перитонитом и панкреатитом различной этиологии [55]. На высоте циркуляторной недостаточности, сопровождающейся стойкой ишемией и парезом кишечника, отмечается значительный рост концентрации ферритина, церулоплазмينا [9]. Данные железо-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) регистрируют существенное доминирование прооксидантов над антиоксидантами, что выражается в удлинении латентного периода и связано с мощной активацией свободнорадикального окисления и ПОЛ. Результаты ХЛ тесно коррелируют с ростом концентрации свободного гемоглобина и “напряжением” ферментов антиоксидантной защиты: СОД и каталазы [9, 26, 56, 57]. Прогрессивное увеличение дозы вазопрессоров для восстановления должной гемоциркуляции также тесно коррелирует с ростом указанных показателей, что, в свою очередь, и объясняет трудности при лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии [55].

Таким образом, гипоксия и последующая реоксигенация – это две стадии одного и того же процесса, тесно связанного с патологией обмена железа, как основного переносчика кислорода. При отсутствии кислорода в тканях накапливаются активаторы ПОЛ (ионы Fe^{2+} из ферритина и гемоглобина, компоненты ксантин-ксантиноксидазной системы, происходит восстановление

переносчиков дыхательной цепи из разрушенных митохондрий), но ПОЛ при этом не активируется, так как отсутствует основной активатор - кислород. Поступление же в кровь кислорода при реоксигенации вызывает резкую интенсификацию свободнорадикальных процессов и окисление липидов, что указывает на взаимосвязь активатора и субстрата, коим является ион двухвалентного железа.

6. Роль нарушенного обмена железа в развитии синдрома полиорганной недостаточности при критических состояниях.

Исследования последнего десятилетия указывают, что развитие полиорганной недостаточности (ПОН) является следствием неуправляемого свободнорадикального окисления и ПОЛ, которые приводят к деструкции клеточных мембран большинства органов и тканей на фоне недостаточности антиоксидантов [10, 22-25, 31, 51, 55, 58-61].

По нашему мнению, прогрессивное развитие воспаления с вовлечением в патологический процесс новых тканей и органов будет зависеть от количества депонированного в тканях железа и имеющегося кровоснабжения. Централизация кровообращения у пациентов в состоянии шока любой этиологии является защитным механизмом. Однако, уменьшение перфузии в кишечнике, печени, почках и мышцах приводит к ишемии, ацидозу, сладжированию эритроцитов, их последующему разрушению и, в конечном счете, к накоплению несвязанного ионизированного железа. Длительное (несколько часов) нахождение цитотоксичных ионов железа во временно нефункционирующих сосудах может приводить к повреждению эндотелия.

Последующая реперфузия, или возникающий избыток кислорода на фоне ИВЛ создают почву для генерализации свободнорадикального окисления, гиперпродукции супероксидного, гидроксильных и липидных радикалов. Мишенью для образовавшихся радикалов будут служить клетки наиболее перфузируемых (приоритетных) органов [45]. Развитие стойкой артериальной гипотензии (часто толерантной к вазопрессорам), пневмонии, энцефалопатии и только потом нефропатии, гепатопатии, является тому подтверждением. В данном случае можно говорить о “лавинообразном” и практически неуправляемом поступлении цитотоксичных радикалов [5].

Этот факт находит подтверждение в экспериментальном исследовании Кожуры и соавт., где отмечается, что у животных, перенесших 1-часовую гипотензию и реанимацию, только через 24 часа регистрируется увеличения продукции ПОЛ на 38% и снижение общей антиоксидантной активности на 14%, относительно соответствующих показателей в контроле [62].

7. Механизмы инактивации ионов железа в организме.

В биологических системах широко распространены вещества, образующие с ионами железа водорастворимые комплексы, в составе которых железо сохраняет свою каталитическую активность. Примером таких комплексов могут служить NADPH, ADP, АТР, ЭДТА, цитохром, ферритин, трансферрин [5]. В экспериментах для получения водорастворимого комплекса с Fe^{3+} широко используются ЭДТА и десферал [7].

Характерно, что комплексы могут менять окислительно-восстановительный потенциал ионов железа, который в водной среде составляет 0,77 В, а при взаимодействии с комплексами снижается, и, как видно из таблицы 2, наиболее существенно при взаимодействии с десфералом. Особенно быстро автоокисление Fe^{2+} происходит в щелочной среде с образованием осадка $Fe(OH)_3$, и, напротив, в кислой среде $Fe(OH)_3$ не образуется, а растворы Fe^{2+} достаточно стабильны [7]. Таким образом, метаболический ацидоз, является потенцирующим фактором для накопления ионов Fe^{2+} , а известный в клинической практике метод “ощелачивания” плазмы крови гидрокарбонатом натрия является патогенетически обоснованным даже при незначительном дефиците оснований [62-64].

Таблица 2. Изменение восстановительного потенциала ионов железа в присутствии комплексонов [7].

Реакция	Восстановительный потенциал E^0 (В)
$Fe^{3+} + e \Rightarrow Fe^{2+}$	0,77
$ЭДТА - Fe^{3+} \Rightarrow ЭДТА - Fe^{2+}$	0,12
$Десферал - Fe^{3+} \Rightarrow Десферал - Fe^{2+}$	- 0,45
$Цитохром c - Fe^{3+} \Rightarrow Цитохром c - Fe^{2+}$	0,27
$Ферритин - Fe^{3+} \Rightarrow Ферритин - Fe^{2+}$	-0,19
$Трансферрин - Fe^{3+} \Rightarrow Трансферрин - Fe^{2+}$	0,40

Главное антиоксидантное свойство комплексонов, в частности, десферала обусловлено тем, что в присутствии комплексообразователей ускоряется процесс окисления ионов Fe^{2+} и они “выходят из игры” [7, 65, 66]. Данная ситуация достаточно перспективна в плане возвращения свободнорадикальных реакций в физиологическое русло: потенцирование синтеза супероксида (антимикробное действие) и окиси азота (регуляция сосудистого тонуса).

Ю.А. Владимиров и соавт. [7] выделяют три типа влияния комплексонов на активность железа. Во-первых, выведение ионов железа из сферы окислительно-восстановительных реакций. Во-вторых, образование комплексонов, не препятствующих участию железа в окислительно-восстановительных реакциях, но препятствующих образованию нерастворимых в воде гидроксидов железа. В-третьих, изменение окислительно-восстановительного потенциала ионов железа приводит к ускорению или замедлению скорости окислительно-восстановительных реакций, где примером может служить восстановление молекулярного кислорода в присутствии Fe^{2+} и десферала.

8. Влияние антиоксидантных препаратов на инактивацию процессов перекисного окисления липидов.

В настоящее время существует достаточно большой выбор лекарственных средств, обладающих антиоксидантным действием [67-73]. Однако, определенные трудности их использования в программе интенсивной терапии критических состояний обусловлены следующими обстоятельствами:

- достаточно стойкими нарушениями у таких пациентов гемодинамики и дыхания, водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния, гемостаза и т. д. [74, 75];
- ряд используемых в лечебной программе препаратов (антибиотики, анестетики и др.) обладают прооксидантной активностью, что является отягчающим фактором для уже нарушенной системы свободнорадикального окисления [76-78];
- некоторые антиоксиданты (витамины Е, А) имеют достаточный длительный путь достижения мишени воздействия, что весьма неблагоприятно для пациента, находящегося в критическом состоянии, другие же (супероксиддисмутаза) циркулируют в кровотоке короткий период времени [15, 79-83];

- существенное значение имеет и дозировка антиоксидантов, так как превышение дозы или недостаточное введение препарата может привести к прооксидантной направленности терапевтического вектора [84-88];
- процесс накопления токсичных радикалов не является одномоментным, а имеет определенные временные рамки, что также вносит определенные трудности в выборе антиоксидантов [89-94];
- в рутинной медицинской практике трудно определить преобладание тех или иных свободных радикалов, что, естественно, также приводит к трудностям при правильном выборе того или иного антиоксиданта [15, 95-98].

По нашему мнению, использование антиоксидантов различной направленности (α -токоферол, мексидол, эмоксипин и др.) с целью устранения избытка цитотоксичных радикалов мало перспективно, так как указанные препараты не могут нейтрализовать основного потенцирующего звена свободнорадикальных реакций – двухвалентное железо.

Достаточно показательно клиническое использование нового водорастворимого биоантиоксиданта гистохрома с целью профилактики реперфузионных осложнений при тромболизисе у больных с инфарктом миокарда [99]. В рандомизированном исследовании показано, что предварительное (за 10 минут до введения стрептокиназы) и через 1 час (после тромболизиса) использование гистохрома в дозе 100 мг в/в, позволяет уменьшать активность процессов ПОЛ, снижает частоту реперфузионных аритмий и существенно замедляет формирование очага некроза в остром периоде инфаркта миокарда. В данном случае эффективность препарата обусловлена двумя качествами, присущими гистохрому – “перехватчика” свободных радикалов и хелатора катионов железа.

Одним из веществ, способным эффективно связать и выводить образовавшийся избыток ферроинов, является десферал или дефероксамин. Это давно известный антидот железа, имеющий сложное химическое строение, выпускаемый в виде метансульфоната, сухой белый порошок для инъекций, фасовкой по 500 мг. Его использование будет носить в основном профилактическую направленность, о чем свидетельствуют немногочисленные исследования [100-103]. Как показывают данные настоящего обзора, перспективность включения десферала в комплекс лечебных мероприятий при ряде критических состояний различной этиологии будет патогенетически обосновано с учетом возможности максимального снижения окислительно-восстановительного потенциала ионов железа. Это позволит существенно влиять на тяжесть как реперфузионного периода [99], так и на исход основного заболевания в целом, что особенно актуально для пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии.

Трудно согласиться с авторами некоторых публикаций, касающихся отрицательных сторон десферала, утверждающих о наличии его собственного токсического действия на организм [104]. В настоящее время сфера использования десферала ограничена онкологической патологией, наследственными гематологическими заболеваниями (большая и малая талассемия, серповидно-клеточная анемия, лейкозы и т.д.) и редкими случаями острого отравления препаратами железа [98, 105]. При онко- и гемопатологии показанием для использования хелаторов является существенное накопление железа (концентрация сывороточного ферритина превышает 2500 мкг/л), что является следствием частых гемотрансфузий. В данном случае следует учитывать, что токсическое влияние десферала реализуется у пациентов на фоне уже сформированного иммунодефицита, эндотоксикоза, миокардиодистрофии, гепато- и нефропатии ввиду длительного приема цитостатиков. Токсичность десферала во многом обусловлена длительным (от нескольких недель до нескольких месяцев и даже лет) его применением.

Использование известного хелатора железа деферипрона также не лишено отрицательных сторон [105]. Maartens отмечает наличие агранулоцитоза,

артралгии и явлений артрита у пациентов с большой талассемией, которые опять же, в течение 3 лет (!) принимали деферипрон [106]. Однако, судить об эффективности деферипрона при других заболеваниях, и в частности, как средства профилактики интенсификации процессов ПОЛ, весьма трудно, из-за незначительного числа публикаций, посвящённых данной проблеме.

В настоящее время проводятся доклинические испытания HBED (N,N-бис(2-гидроксibenзил)этилендиамин-N,N-диуксусная кислота) – препарата, перспективного при острых отравлениях и хронической перегрузке железом [107]. Цель исследований – нивелировать присущий десфералу отрицательный эффект, который выражается в значительном и стойком снижении артериального давления. Однако, уже давно известно, что данный эффект дозозависим и не отмечается при медленном внутривенном введении (не более 10-15 мг/кг·час) [98, 103].

Так или иначе, но все токсические и побочные эффекты как десферала, так и деферипрона считаются обратимыми, контролируемыми и управляемыми [105]. Они могут быть нивелированы путем уменьшения дозы, скорости и длительности введения. Основной целью использования хелаторов железа, и в частности десферала, при развитии критических состояний будет являться уменьшение концентрации ионизированного железа, что должно выражаться в профилактике интенсификации процессов ПОЛ, лежащих в основе развития синдрома полиорганной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугланов А.А., Саяпина У.В., Тураев А.Т. (1991) *Вопр. мед. химии*, №9, 36-37.
2. Ленинджер А. (1985) *Основы биохимии*, Мир, М.
3. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл З. (1981) *Основы биохимии*, Медицина, М.
4. Skoog D.P. (1993) *Hematol. Clin. Lab. Pract.*, 1, 273-279.
5. Владимиров Ю.А. (1998) *Вестн. РАМН*, №7, 43-51.
6. Шабалина Н.В., Смирнов Л.Д., Инчина В.И. (2003) в: Тез. 2-го съезда Российского научного общества фармакологов, М., 284.
7. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. (1991) *Итоги науки и техники. Сер. Биофизика*, 29.
8. Орлов Ю.П., Долгих В.Т. (2005) *Болезни цивилизации в аспекте учения В.И. Вернадского*, РУДН, М., 265-267.
9. Орлов Ю.П. (2005) *Критические состояния у шахтеров при заболеваниях и техногенных катастрофах*, Новокузнецк, с. 305-311.
10. Ливанов Г.И., Куценко С.А., Батоцыренов Б.В. (2001) *Анест. и реаниматол.*, №4, 28-31.
11. Anderson M. (1995) *Perfusion*, 10(1), 21-26.
12. Сторожук П.Г., Сторожук А.П. (1998) *Вестник интенсивной терапии*, №4, 17-21.
13. Накашидзе И., Чиковани Т., Саникидзе Т. и др. (2003) *Анест. и реаниматол.*, №5, 22-24.
14. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. (1972) *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*, Наука, М.
15. Шанин Ю.Н., Шанин В.Н., Зиновьев Е.В. (2003) *Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия поведения)*, ЭЛБИ, СПб.
16. Беляков Н.А., Семесько С.Г. (2004) *Эфферентная терапия*, 10(4), 5-20.
17. Биленко М.В., Климакова Л.В., Ладыгина В.Н. (2000) в докл.: VII Российский конгресс “Человек и лекарство”, М., с. 392.
18. Закирова А.Н., Мангазетдинов Л.Н., Камилов Ф.Х. (1994) *Кардиология*, №6, 24-27.

19. Исаков В.А., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. (2001) Реамберин в терапии критических состояний: Руководство для врачей. 3-е изд. доп., СПб.
20. Beale R., Bihari D.J. (1993) Crit. Care Med., **21**, 1-22.
21. Breaiey D., Braund M., Hargreaves J. (2001) Brit. J. Anaesth., **87**, 340-341.
22. Barton J.C., Priston B.L., McDonnell S.M. (2001) Transfusion., **41**, 123-129.
23. Bergeron R.J., Wiegand J., Brittenham G.M. (1998) Blood, **91**(4), 1446-1456.
24. Halliwell B. (1990) Free Radic. Res. Commun., **9**, 1-32.
25. Halliwell B., Vasil M., Grootveld M. (1990) Arch. Biochem. Biophys., **280**, 1-8.
26. Halliwell B., Gutteridge M.C. (1991) Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford University Press.
27. Баркова Э.Н., Сивков О.Г., Кузнецов Э.В. и др. (2004) в: Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Иркутск, с. 24-25.
28. Ермолаева Е.Н., Кривохижина Л.В., Кантюков С.А., Сергиенко В.А. (2004) Эфферентная терапия, **10**(4), 39-42.
29. Жданов Г.Г., Нодель М.Л. (1995) Анест. и реаниматол., №1, 53-61.
30. Мильчаков В.И., Дементьева И.И., Трекова Н.А. (1996) Анест. и реаниматол., №1, 26-29.
31. Deitch E.A. (1992) Ann. Surg., **216**, 117-128.
32. Hohl H. (1986) Free Radical, Aging and Degenerative Diseases, Alan R. Liss Inc., New York, pp. 77-97.
33. Биленко М.В. (1989) Ишемические и реперфузионные повреждения органов, Медицина, М.
34. Васильков В.Г., Шикунова Л.Г., Келина Н.Ю., Безручко Н.В. (2001) Анест. и реаниматол., №6, 31-34.
35. Зинчук В.В., Ходосовский М.Н., Дрезма И.К. (2002) Патол. физиол. экспер. тер., №4, 8-11.
36. Кожура В.Л., Кондакова Н.В., Тлатова Т.А. и др. (2005) Общая реаниматология, **1**(5), 21-24.
37. Кукаева Е.А., Андрианова М.Ю., Палюлина М.В. (2003) Патол. физиол. экспер. тер., №2, 25-26.
38. Моргаева О.В., Кохно В.Н., Базлов А.С., Смирнова Е.В. (2004) в: Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Иркутск, с. 209-210.
39. Владимиров Ю.А. (1999) Соросовский образовательный журнал, №12, 2-8.
40. Арчаков А.И., Згода В.Г., Карузина И.И. (1998) Вопр. мед. химии, **44**, 3-27.
41. Vladimirov Yu.A. (1986) Free Radical, Aging and Degenerative Diseases, Alan R. Liss Inc., New York, pp. 141-195.
42. Lovaas E. (1992) Free Radic. Biol. Med., **13**, 187-195.
43. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Федоров А.В. (1994) Вестник РАМН, №6, 11-15.
44. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Федоров А.В., Ступин В.А. (1995) Вестник РАМН, №12, 45-51.
45. Симоненков А.П., Фендоров В.Г. (1998) Анест. и реаниматол., №3, 32-35.
46. Deventer S.J. (1998) Gastroenterology, **94**, 825-831.
47. Ariuota O.I. (1989) Free Radic. Biol. Med., **6**, 593-597.
48. Кармен Н.Б. (2003) Бюлл. экспер. биол. мед., **136**, 410-414.
49. Ливанов Г.А., Калмансон М.Л., Батоцыренов Б.В. и др. (2002) Анест. и реаниматол., №2, 14-17.
50. Лукаш А.И., Ананян А.А., Менджерцицкая Л.Г. (1991) Анест. и реаниматол., №2, 27-29.
51. Pincemail J., Defraigue J.O., Derty O. et al. (2000) Transplant. Proc., **32**, 475-476.
52. Алексеева Г.В. (1996) Клиника и терапия постгипоксических энцефалопатий: Методические рекомендации. – М.
53. Бобырева Л.Е. (1998) Экспер. клин. фармакол., **61**, 74-79.
54. Пасечник И.Н. (2004) Вестник интенсивной терапии, №3, 27-30.
55. Орлов Ю.П., Тонконог В.Г., Притыкина Т.В. (2004) в: Девятый Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Иркутск, с. 245-246.

56. Орлов Ю.П., Тонконог В.Г., Блауман С.И. (2004) в: Девятый Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Иркутск, с. 246–248.
57. Орлов Ю.П., Блауман С.И., Тонконог В.Г. и др. (2004) Вестник интенсивной терапии, №4, 43-44.
58. Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Любицкий О.Б. (1997) Вопр. мед. химии, **43**, 87-92.
59. Федорова Т.Н. (2003) Экспер. клин. фармакол., **66**(5), 56-58.
60. Калугев А.В. (1998) Биохимия, **61**, 939–941.
61. Кармен Н.Б. (2004) Вестник интенсивной терапии, №3, 31-35.
62. Кожура В.Л., Тлатова Т.А., Кондакова Н.В. и др. (2003) Анест. и реаниматол., №6, 21-23.
63. Ливанов Г.А., Мороз В.В., Батоцыренов Б.В. и др. (2003) Анест. и реаниматол., №2, 51-54.
64. Клебанов Г.И., Любецкий О.Б., Васильева О.В. и др. (2000) Биол. мембраны, **15**(2), 34-42.
65. Биленко М.В., Хильченко А.В., Шматько Н.А. (2003) Бюлл. экспер. биол. мед., **135**(4), 410-413.
66. Астраков С.В., Рабинович С.С., Ярошно В.И. и др. (2005) Общая реаниматология, **1**(3), 54-56.
67. Федорова Т.Н. (2003) Эксперим. клин. фармакол., **66**(5), 56-58.
68. Бобырева Л.Е. (1998) Эксперим. клин. фармакол., **61**(1), 74-79.
69. Винник Ю.С., Чарданцев Д.В., Первова О.В. (2001) Методология флоуметрии, №5, 87-99.
70. Anderson M. (1995) Perfusion, **10**, (1), 21-26.
71. Aruoma O.I., Halliwell B. (1987) Biochem. J., **241**, 273-278.
72. Aruoma O.I. (1989) Free Radic. Biol. Med., **6**(6), 593-597.
73. Чурилова И.В., Зиновьев Е.В., Парамонов В.А. и др. (2002) Бюлл. экспер. биол. мед., **134**(11), 528-531.
74. Шнейвайс В.Б., Левин Г.С. (1996) Экспер. клин. фармакол., №3, 39-43.
75. Лужников Е.А., Ильяшенко К.К., Голиков П.П. (2002) Анест. и реаниматол., №2, 20-23.
76. Сторожук П.Г., Сторожук А.П. (1999) Вестник интенсивной терапии, №4, 167-169.
77. Сторожук П.Г. (2000) Вестник интенсивной терапии, №3, 8-13.
78. Сторожук П.Г. (1999) Вестник интенсивной терапии, №4, 39-43.
79. Breaiey D., Braund M., Hargreaves J. (2001) Brit. J. Anaesth., **87**(2), 340-341.
80. Robothan J.L., Leitman P.S. (1980) Am. J. Dis. Child., **134**, 875-879.
81. Rosenfeld V., Cheng J. (2000) Ann. Pharmacother., **34**(2), 250-254.
82. Бердичевский М.Я., Сторожук П.Г., Имаманаха К.К. (1990) Журн. невропатол. и психиатр., №7, 29-31.
83. Галенко-Ярошевский П.А., Алуханян О.А., Курганский О.В. (2004) Бюлл. экспер. биол. мед., **137**(2), 210-214.
84. Дремина Е.С., Шаров В.С., Владимиров Ю.А. (1993) Биофизика, **38**, 1047-1051.
85. Жданов Г.Г., Кулигин А.В. (2003) Вестник интенсивной терапии, №3, 40-44.
86. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. (2003) Экспер. клин. фармакол., **66**(4), 66-70.
87. Зильбер А.П. (1995) Медицина критических состояний. Общие проблемы. Петрозаводск.
88. Васильева О.В., Любинский О.Б., Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. (1998) Биол. мембраны, **15**, 177-183.
89. Келина Н.Ю., Васильков В.Г., Безручко Н.В. (2001) Вестник интенсивной терапии, №3, 51-55.
90. Келина Н.Ю., Васильков В.Г., Безручко Н.В. и др. (2004) в: Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Иркутск, с. 122-123.

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

91. Коган А.Х., Мануйлов Б.М., Цыпин А.Б. (1999) Патол. физиол. экспер. тер., №3, 9-14.
92. Boddeker W., Reith H.B., Smectala R. (1993) Das Polytrauma, Karger, Basel.
93. Cetinkale O., Senel O., Bulan R. (1999) Burn, **25**(2), 113-118.
94. Cohen R.I., Huberfeld S., Genovese J. (1996) J. Crit. Care, **1**, 27-36.
95. Luer M.S. (1996) Pharmacotherapy, **16**, 830-848.
96. Marshall J.S., Walker P.M., Foster D.M. (2002) Crit. Care. Med., **6**(4), 342-348.
97. Задорожный Н.В., Попков В.Л., Галенко-Ярошевский И.А. (2003) Бюлл. эксперим. биол. мед., **136**(10), 410 – 414.
98. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К. (1998) Клиническая токсикология детей и подростков, СПб.
99. Марков В.А., Буймов Г.А., Максимов И.В. и др. (1999) Кардиология, №12, 23-26.
100. Карпов Е.М., Салов П.И., Шмаков А.Н. (2003) в: Неотложные состояния в неврологии и нейрохирургии, Омск, с. 26-29.
101. Орлов Ю.П. (2005) Омский научный вестник, **2**(31), 211-215.
102. Шмаков А.Н., Кохно В.Н., Окладников Г.И., Салов П.И. (2003) в: Тез. докл. VIII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов, Омск, с. 91.
103. Pincemail J., Defraigue J.O., Derty O. et al. (2000) Transplant. Proc., **32**(2), 475-476.
104. Kontoghiorhes G.J., Pattichi K., Hadjigavriel M. et al. (2000) Transfus. Sci., **23**(3), 211-223.
105. Кольцова Г.Н., Щербинина С.П., Минина Л.Т. и др. (2006) Гематол. и трансфузиол., **51**(1), 40-44.
106. Maartens E. (1996) Русс. мед. журнал, **3**(3), 23-25.
107. Bergeron R. J., Wiegand J., Brittenham G.M. (2002) Blood, **99**(8), 3019-3026.

Поступила: 04. 03. 2006.

IRON METABOLISM IN BIOLOGICAL SYSTEMS (BIOCHEMICAL, PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL PERSPECTIVES)

Yu.P. Orlov¹, V.T. Dolgich²

¹Municipal Clinic of Emergency Hospital №1, Omsk

²Omsk State Medical Academy, Lenina ul., 12, Omsk, 644099 Russia; tel.: 8(3812) 23-03-78;
fax: 8(3812) 23-46-32; e-mail: prof_dolgich@mail.ru

Modern concepts concerning iron metabolisms in the body, its circulation, involvement into free radical processes and lipid peroxidation (LP) are reviewed. Spetial attention is paid to cytotoxic effects, Fe²⁺ influence on lipid peroxidation, its role in multiple organ failure development in critical states. Iron ion can be bound by desferal, which may be effectively used for intensive care of critical states.

Key words: iron metabolism, lipid peroxidation, desferal.