

УДК 616-092; 616.155.194

Маслянюк Р.П., професор, **Рапа О.І.**, аспірант, **Божик Л.Я.**, асистент[©]
*Львівський національний університет ветеринарної медицини та
біотехнологій імені С.З.Гжицького*

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН

Кваліфікована оцінка метаболізму заліза в організмі тварин повинна визначати як мінімум 4 групи показників: I-показники еритроону, II-показники заліза сироватки крові, III-показники транспорту і запасів заліза, IV-показники метаболічних процесів. Застосування показників I групи забезпечує діагностику стану здоров'я, I і II групи – орієнтовну діагностику залізодефіциту усіх груп показників-кваліфіковану діагностику і оцінку багатьох механізмів залізодефіциту. Але для вирішення науково-дослідних і складних діагностичних завдань перелік необхідних методичних підходів для оцінки метаболізму заліза може бути доповнений спеціалізованими методами, які відповідають численним фізіологічним і біохімічним функціям заліза.

Ключові слова: заліза, метаболізм, гематологія, ПОЛ

Еволюційно встановлений шлях генерації біологічної енергії у високо розвинутих тварин і людини вимагає постійного та адекватного метаболічним запитам тканин притоку ззовні двох незамінних елементів-кисню і заліза. Унікальна роль заліза в організмі полягає у численних фізіологічних і біохімічних функціях (кисеньзв'язуючої, каталітичної, детоксикаційної, окисно-відновної та білоксинтетичної); від його вмісту залежить інтенсивність еритрогемопоезу, утилізація кисню, тканинне дихання, а в цілому-кисневий режим організму [1,8,9,21,30]. Із наявності в організмі тварин запасів заліза (4,0-5,0 г) 60-70% його міститься в еритроні, причому від 2,5 до 2,9 г зв'язано з гемоглобіном і лише від 1,5 до 2,12 (або від 30 до 40%) депоновано у вигляді феритину та гемосидерину в печінці, червоному кістковому мозку та селезінці [1,20,26,30]. Порушення будь-якої ланки в кругооберті заліза може привести до залізодефіцитної анемії та інших патологічних станів [2,4,8,10,15,20,38]. Тому точна діагностика механізмів пошкодження повинна відбуватися на підставі сучасних уявлень про інформативність окремих показників його метаболізму.

Очевидно відбір і оцінка показників метаболізму заліза повинні відбуватися на основі вивчення важливіших фізіологічних і біохімічних функцій цього біометалу як на рівні організму, органів і тканин так і на клітинному та молекулярному рівнях [2,6,8,11-13,18,23].

Загальновідома функція заліза в здійсненні дихання, транспорту газів кров'ю (Fe гемоглобіну), в створенні тканинного депо кисню (міоглобін) – кисеньзв'язуюча функція заліза[6,20]. Особливо важлива біохімічна функція цього біометалу – каталітична. Залізо гема чи навіть не гема входить до складу ряду важніших білків – ферментів, які містять гем або залізо як кофактор (кофермент) [1,30].

Крім гемоглобіну, міоглобіну їх похідних і продуктів перетворення, гем (і відповідно залізо в центрі його молекули) входить до складу ферментів – оксидоредуктаз: каталази, пероксидаз і цитохромів. Два перших – важливіші ферменти крові та тканин, які запобігають накопичення такого токсичного продукту, як перекис водню (H_2O_2). За допомогою каталази відбувається інтенсивне розщеплення перекису; пероксидази (група ферментів з відносною субстратною специфічністю) каталізують використання перекису для окиснення різних субстратів, що також сприяє її детоксикації. Важливою ланкою в детоксикації ксенобіотиків є мікросомальний геммісний фермент цитохром Р 450. Отже, залізо є елементом системи детоксикації в клітинах [7,17,30]. Цитохроми груп а, в і с, локалізовані на внутрішній мембрані мітохондрій містять гем, в якому залізо змінює свою валентність, постійно окислюючись і відновлюючись. Атом заліза в цитохромах виконує важливу функцію транспорту електронів при термінальному окисненні в мітохондріях, а цитохромоксидаза безпосередньо каталізує окиснення молекулярного кисню в клітині з утворенням кінцевого продукту клітинного метаболізму-води [7, 17, 30].

Показники вмісту чи активності перерахованих геммісних ферментів є не лише прямою характеристикою тих процесів, в яких беруть участь, але й дають уявлення про стан синтезу гема за участю заліза [1,5,30,38]. Однак у плані вивчення та оцінки метаболізму заліза значно важливіші та інформативні показники синтезу гемоглобіну, його вмісту у крові [4,6,20].

Різновидні та важливі функції також негемового заліза. Залізо зв'язуючись з білками утворюють залізопротеїди, основні з них – феритин, трансферин, лактоферин. Ці залізов'язані білки є важливою ланкою для підтримання гомеостазу заліза в організмі, незважаючи на то, що на їх долю припадає всього 0,1 % від загальної кількості заліза в організмі. Перш за все слід відмітити феритин – білок з високою залізов'язуючою здатністю (до 4,5 тис. атомів Fe^{3+} на моль). Феритин є депо заліза в організмі (до 16 %), локалізується в основному в печінці та запобігає нагромадженню надлишку токсичного тривалентного заліза. При деградації (часткової денатурації та депротеїнізації) феритину утворюється гемосидерин – білок, який містить залізо, його часто виявляють у макрофагах різних органів.

Трансферин – основний залізотransпортний білок крові бере участь в регуляції вмісту заліза в організмі. Синтез трансферину тісно зв'язаний з процесами всмоктування заліза в кишечнику.

Лакторин – білок, який міститься в біологічних рідинах і виконує роль, аналогічну ролі феритину в печінці. До відомих залізопротеїдів функціонально близько підходить білок-фермент, який містить мідь і бере участь в транспорті заліза в крові поряд з трансферином-церулоплазмін. Церулоплазмін здатний окисляти залізо сироватки крові до тривалентного стану, яке вмонтовується в алотрансферин і надалі транспортується в клітини ретикуло-ендотеліальної системи [31].

Для повнішої характеристики метаболізму заліза в організмі потрібно визначення вмісту металопротеїдів сироватки крові, що беруть участь в його зв'язуванні та транспорті [8,12,16,18,20,23,24,35,37,38].

Серед показників гомеостазу заліза найбільш важливим є вміст гемоглобіну в еритроцитах і вміст заліза в сироватці крові, сироваткове залізо (СЗ), котре служить джерелом, будівельним матеріалом для синтезу залізо-протеїдів. Відповідно, нормальні величини вмісту загального гемоглобіну в еритроциті (кольоровий показник) є найбільш надійними показниками нормального гомеостазу заліза, а низькі – інформативним показником аліментарного залізодефіциту [2,6,8,10,18,23,24,26]

В чисельних дослідженнях встановлено, що вміст заліза в сироватці крові в нормі коливається в межах від 0,07 до 0,17 мг на 100 мл, або 13-30 мкмоль/л [20,26,34,35]. Коливання залежить від віку, статі, характеру живлення і ін. Найбільш простим і інформативним методом визначення вмісту заліза у сироватці крові є колориметричний, хоча існують: спектрографічний, титриметричний, атомноабсорбційний методи.

Другий важливий показник метаболізму заліза – загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові (ЗЗЗС), а також насичення трансферину залізом (НТЗ) відображає вміст і функцію трансферину, основного транспортера заліза в крові [34,35]. За даними ряду авторів ЗЗЗС в нормі коливається від 45 до 75 мкмоль/л, або від 250 до 420 мкг/л [2,18,24,26,38].

Якщо функцію трансферина (ТФ) відображає показник ЗЗЗС, то вміст феритину, другого важливого залізопротеїду, в сироватці потрібно безпосередньо визначити. Хоча більша частина феритину міститься в печінці та селезінці і менше в інших органах, сироватковий феритин (СФ) є дуже важливим показником, який адекватно відображає стан запасів заліза в організмі [16,36]. СФ визначається за допомогою радіоімунного методу [16], його вміст в нормі коливається в межах, за даними різних авторів, від 20 до 200 мкг/л або 0,36-3,60 мкмоль/л [2,20,31]

Для судження про обмін заліза в організмі певне значення мають дані про його вміст у сечі – залізо сечі (ЗС). Проте цей тест вважається малоінформативним [18], його потрібно розглядати в зв'язку з функцією нирок, і в основному, в клінічному аспекті. В нормі ЗС складає від 0,04 до 0,30 мг [18]. Інформативність цього показника підвищується при застосуванні десфералової проби, що дозволяє виявити резервне залізо, що міститься у феритині та гемосидерині, -резерви негемового заліза [23]. Важливо також відмітити, що всі дослідження, зв'язані з вивченням метаболізму заліза, його визначенням та інтерпретацією, потребують особливої пунктуальності: використання лише бі- або три дистильованої води, ретельної обробки посуду.

В обговорюваній проблемі не лише теоретичний, але й практичний інтерес представляють також процеси, що опосередковано впливають на обмін заліза, або, за визначенням І. Лановенко [8] – взаємозв'язані метаболічні процеси. Так, важливим додатковим тестом, який може характеризувати транспорт заліза в організмі, є визначення вмісту церулоплазміну в сироватці крові, роль якого в підготовці заліза до акцентування трансферином ми вже відмічали вище [31]. Вітамін С, за даними літератури, також впливає на транспорт і всмоктування заліза в кишечнику. Показано, що вміст аскорбінової кислоти в сироватці крові корелює з вмістом гемоглобіну, а її визначення в комплексі з показниками метаболізму заліза повністю оправдано [19,22].

При вивченні метаболізму заліза важливо звернути увагу на групу показників, які визначають стан біосинтезу гема. Порушення біосинтезу гема різного походження істотно впливає на гомеостаз заліза в організмі, оскільки основна частина мікроелемента, який вже згодувалось, використовується в синтезі гема шляхом вмонтовування Fe в порфіринове кільце. Звичайно, порушення синтезу гема позначиться на вмісті гемоглобіну, проте значний інтерес можуть представляти дані о попередниках гема: визначення вмісту порфіринів в еритроцитах і сироватці крові, а також активності ферментів їх синтеза [11].

Останнім часом розробляється питання про участь заліза в білковому синтезі, зокрема, в реплікації ДНК [1,11]. Встановлено, що ядра клітин, які інтенсивно діляться містять від 30 до 40 атомів заліза на молекулу ДНК, що в 20-30 разів більше звичайного. Очевидно, що каталітичні процеси за участю заліза різновидні і в тій ділянці ще багато не вивчено.

В цьому зв'язку слід врахувати і дані про участь заліза в процесах вільно радикального окислення, особливо перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), яке постійно протікає в біологічних мембранах, змінюючи їх ліпідний склад, тим самим активність ліпідзалежних мембранних комплексів. ПОЛ представляє собою нормальний процес метаболізму, необхідна ланка в життєдіяльності організму та його адаптаційних реакціях [3,27,31]. Надмірна активація ПОЛ є важливою ланкою патогенеза різних патологічних станів [5,30,38]. Важливо що ПОЛ здійснюється за єдиним механізмом. Ініціатором процесу можуть бути сполуки, здатні утворювати вільні радикали, іонізуюча радіація, іони окремих металів з перемінною валентністю (Fe, Cu, Mn, Co), гіпоксія. У відповідності з «залізною» теорією [3], участь феруму в процесі ПОЛ в якості ініціатора полягає в здатності до утворення розгалужених ланцюгів. Легко і зворотно окислюючись, двовалентне залізо є джерелом електронів, запускаючи ланцюгові радикальні процеси. Взаємодія іонів з органічними гідро перекисами веде до утворення радикалів, які ініціюють нові ланцюгові реакції окиснення [25, 27, 32, 37]. Паралельно з утворенням вільних радикалів накопичуються інші продукти ПОЛ: спирт, кетони, альдегіди, диальдегіди і ін. Серед диальдегідів представляє інтерес малоновий диальдегід – $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$, який утворюється при вільно радикальному окисненні ліноленової та арахідонової кислот. Вміст маленового диальдегіду в крові може служити інтегральною характеристикою ролі заліза як регулятора окисно-відновного статусу організма та пускового механізму ПОЛ при вивченні взаємозв'язаних процесів метаболізму цього біометалу [3].

На підставі аналізу літератури можна зробити заключення, що кваліфікаційна оцінка метаболізму заліза в організмі людини і тварин повинна включати визначення чотири групи показників. Перша група – показники еритрону (еритроцити, гемоглобін); друга група – показники заліза сироватки крові; третя група – показники транспорту та запасів заліза (феритин і трансферин сироваток крові, залізо сечі, десфералова проба); четверта група – показники, поєднаних метаболічних процесів (концентрації порфіринів, церулоплазміну, вітаміну С, продуктів ПОЛ в сироватці або еритроцитах крові).

Застосування показників I групи забезпечує діагностику стану здоров'я та скринінг можливого залізодефіциту; I і II груп – орієнтуючу діагностику залізодефіциту; усіх груп показників – кваліфіковану діагностику та оцінку деяких механізмів залізодефіциту. Разом з цим потрібно чітко представити, що для вирішення науково-дослідних і складних діагностичних задач, перелік необхідних методичних підходів для оцінки метаболізму заліза може бути значно розширений і доповнений спеціалізованими методами у відповідності з різноманітністю виконання залізом фізіологічних і біохімічних функцій. Крім фундаментального значення дослідження метаболізму заліза та механізмів залізодефіциту є основою діагностики залізодефіцитних анемії.

Література

1. Белоус. А.М. Физиологическая роль железа. / А.М. Белоус, К.Т. Конник // - Киев.: Наукова думка. – 1991.
2. Бондарев Г.И. Клинико-биохимические методы оценки дефицита железа / Г.И. Бондарев, П.С. Нурмаговаева, С.А. Хотимченко // Сб.науч.тр. Ин-та питания АМН СССР. 1986. – т.7., С.204-212.
3. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков // М.:Наука. – 1972.
4. Гаврилов О.К. Депрессии кроветворения / О.К. Гаврилов, Ф.Е. Файтен, Н.С. Турбина // М.: Медицина. – 1987.
5. Головин А.А. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе железодефицитной анемии / А.А. Головин, В.Д. Конвай // Терапев. Архив.- 1991. - №12. – С.85-87.
6. Дмитриева М.Г. Роль гемоглобина в адаптации к гипоксии больных железодефицитной анемией / М.Г. Дмитриева, И.В. Пивник и др. // Гематол и трансфузиол. – 1994. – 39. №1. – С. 13-15.
7. Кулинский В.И. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Успехи совр.биол. – 1993. – т.113. – вып.1. – С. 107-122.
8. Лановенко И.И. Специфические и сопряженные метаболические процессы при экспериментальной железодефицитной анемией // И.И.Лановенко // Допов. НАН України. – 1997. - № 11. – С.183-187.
9. Лановенко И.И. Кислород и железо как системно-антисистемные регуляторы дыхания // И.И. Лановенко, В.П. Дударев // Науч.тр. Межд. симпоз. - Киев. – 1999. Под. ред. В.Т. Антоненко. – К. – Б.н. – 1993. – С. 96-98.
10. Лановенко І.І. Деякі механізми регуляції дихальної функції крові при залізодефіцитній анеміях // І.І. Лановенко, В.П. Дударев, А.П. Навгод // Фізіол. журнал. – 1997. - №3-4. – С.64-71.
11. Лашманова А.П. Опыт исследования нарушений парферинового обмена / А.П. Лашманова, В.Г.Акимов // Лаб. дело. – 1990. - №2. – С.76-77.
12. Левина А.А. Количественное определение трансферина и гаптоглобулина / А.А. Левина, А.П. Андреева, А.А. Замчий // Пробл. гематол. и перелив. крови. – 1982. - №4. – С.50-52.
13. Левина А.А. Определение концентрации ферритина в сыворотке крови / А.А. Левина, А.П. Андреева, А.А. Замчий // Гематол. и трансфузиол.: 1984. - № 5. – С.57-60.

14. Маслянюк Р.П. Вплив корекції залізодефіцитних раціонів на вміст продуктів ПОЛ та антиоксидантний захист вагітних корів/ Р.П.Маслянюк, Ю.Р.Кравців // Наук.вісник ЛНУВМ. – Львів. – 2003. – т.5, №3. – С.60-64.
15. Маслянюк Р.П. Лактоферин і його значення для організму телят в ранньому віці / Р.П. Маслянюк, Ю.Р. Кравців // Сільський господар. – 2003. - №1-2. – С.16-17.
16. Маслянюк Р.П. Трансферин: роль в обміні заліза та деякі імунологічні аспекти / Р.П. Маслянюк, Я.С. Кравців // Біологія тварин. – 2002. – т.4, С.41-49.
17. Меньшикова Е.Б. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков // Успехи совр.биол. – 1993. – т.613. – С.442-455.
18. Митерев Ю.Г. Ранняя диагностика и течение железодефицитных анемий / Ю.Г. Митерев, А.Н. Волошина // Гематол. И трансфузиол. – 1986. - №1. – С.3-6.
19. Молнар М.И. Обмен витамина С у больных железодефицитными анемиями / М.И. Молнар, Я.И. Виговская // Терапевт.арх. – 1977. - №2. – С.117-119.
20. Насолодин В.В. Обмен железа в организме практически здоровых людей / В.В. Насолодин, В.Я.Русин, И.П. Гладких // Физиол. Человека. – 1988. - №6. – С.946-970.
21. Середенко М.М. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / М.М. Середенко, В.П. Дударев // К.: Наукова думка. – 1987.
22. Соколовский В.В. Методика определения аскорбиновой кислоты / В.В. Соколовский // Лабор.дело. – 1990. - №12. – С.40-45.
23. Ткач Ю.И. Лабораторная диагностика анемий с нарушением обмена железа / Ю.И. Ткач // Лабор.дело. – 1990. - №3. – С.40-45.
24. Турробаев М.В. Зависимость показателей гемоглобина и запасов железа от условий обитания / М.В. Турробаев // Гематол. и трансфузиол. – 1989. - №1. – С.41-46.
25. Caufoni O. Role of metal ions in oxidant cell injury / O. Caufoni, M. Humo // Biol. Trace Elem. Res - 1989 - v.21. – P.277-281.
26. Cook Y.D. Estimates of iron sufficiency in the US population / Y.D.Cook, B.S.Skikne, S.R.Lynch // Blood. – 1986. – v.68. – P.726-731.
27. Hallwell B. Oxygen Free radicals and iron in relation to biology and medicine. Some problems and concepts / B.Hallmell, J.M.C.Guttenigde // Arch. Biochem, and Biophys. – 1986. – v.246. – P. 501-514.
28. Jackobs A. Iron in biochemistry and medicine / A. Jackobs // . – London – New-York. – 1980.
29. Kosser H.P. The role of ceruloplasmin in iron metabolism / A.P. Kosser, G.R.Lec // J.Clin.Invest. – 2001. – v.80. – P.2408-2417.
30. Mackintosh W. Response in serum ferritin and hemoglobin to iron therapy in blood donors / W. Mackintosh, P. Yacobs // Amer. J. Haematol. – 1988. – v.27. – P.17-19.
31. Mc. Cord J.M. Superoxide production and human disease / J.M.Mc.Cord // J.Cell. Biochem. – 1991. v.18. – P.3-15.

32. Milman N. The influence of blood donation on iron stores assosed by serum ferritin and haemoglobin / N.Milman, M.Kirchhoff // Ann. Hematol. – 1991. – v.63. – P.27-32.
33. Monterio H.P. The superoxide dependent and lactoferrin / H.P.Monterio // Biochem. J. – 1988. – v.256. – P.923-928.
34. Pootracul P. Quantitation for ferritin iron in plasma, an axolamation for nontrasferrin iron / P.Pootracul, B.Yosephson, B.Huebers // Bllod. – 1988. –v.71. – P.1120-1124.
35. Schroder M. Verlauf des serumferritins bei bluts pendern / M. Schroder // Folia Hematol. (DDR). – 1989. – Bd.116. - №2-5. 331-335.
36. Stadtman E.R. Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences / E.R.Stadtman // Free Radical. Biol. And Medic. – 1990. – v.9. – P.315-325.
37. Williams W. Hematology / W. Willians, E.Beutor, A.Ersiew // New-York: Publicity Company. – 1990. – P.297-590.
38. Yagi K. Lipid peroxides and human diseases / K. Yagi // Chem.Physicol. Lipids. – 1987. – v.45. – P.337-351.

Summary

THE FERRUM METABOLISM IN ANIMAL

The qualited evaluation of the ferrum metabolism in a animal organism should include as a minimum definition 4 test groups: I group – peripheral erytron, II – test of the serum bloom ferrum , III test of ferrum transport and stores, IV – metabolic process test. The application of the I group tests provide of health statement diagnostics and screening of probable deficiency; the I and II group – approximate diagnostics of ferrum deficiency, all test groups – qualited diagnostic and evaluation of the ferrum deficiency, mechanisms most of all. Hoverer, for the decision of research and multiple diagnostic problems the list of the necessary methodical approaches for, an evaluation of a ferrum metabolism can be complemented by the specialized method, which are responsed for various physiological ferrum function.

Рецензент - д.б.н., професор Куртяк Б.М.