

Носительство аллеля Т (генотипы GT и TT) гена TRH2 в группе подростков ассоциируется с наличием активного фермента триптофангидроксилазы, который подавляет синтез серотонина, что в нашем случае фенотипически проявляется девиантным поведением.

При сравнении двух исследуемых групп установлены статистически значимые различия распределения генотипов GT+TT (67,6%, $\chi^2=7,64$, $p=0,006$, $df=1$). Относительный риск развития или проявления девиантного поведения в 3,37 раз выше при носительстве генотипов GT или TT. Полученные данные согласуются с аналогичными исследованиями нейромедиаторных систем в регуляции агрессивного поведения российских исследователей [5].

Таким образом, проведенный анализ доступной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о несомненном научном и клиническом интересе к изучению прогностической роли носительства полиморфной системы T703G гена TRH2, кодирующего ключевого изофермента синтеза серотонина в ЦНС (триптофангидроксилазу-2) в развитии социально-значимых психоневрологических расстройств у подростков.

Тем не менее, необходимо проведение комплексного молекулярно-генетического исследования с учетом иных полиморфизмов генов, контролирующих синтез нейромедиаторов (COMT, 5HT2A, 5HTT) с оценкой генного взаимодействия и индивидуального генетического риска.

Полученные в исследовании результаты дают возможность выявления генетически детерминированной группы подростков с девиантным поведением, коррекционная работа с которыми может быть наиболее эффективной. В отношении подростков скоординированная деятельность всех социальных институтов повысит эффективность социально-педагогической деятельности по профилактике девиантного поведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакланова Н. К., Потапов Д. А., Бакланов К. В. Девиантное поведение подростков: основы профилактики // Наука и школа. – 2018. – №. 4. – С. 82–86.
2. Наркопотребление как общемировая угроза. Профилактика наркомании в Республике Беларусь [Электронный ресурс] / Академия управления при Президенте Республики Беларусь – 2022. - Режим доступа: <https://www.ras.by/press-center/edinyu-den-informirovaniya/edi-mart2022-narkopotreblenie.php> – Дата доступа: 18.02.2023
3. Левковец Л. И. Роль полиморфизма рецептора серотонина в развитии алкогольной и наркотической зависимости / Л.И. Левковец, Т.Л. Лебедь, Г.А. Лагодич // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых (г. Гомель, 28 апреля 2017 года) / А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2017. – С. 440–441.
4. Кибитов А. О. и др. Анализ связи полиморфизма генов систем дофамина, норадреналина, серотонина, холецистокинина и эндогенной опиоидной системы с риском развития болезней зависимости от психоактивных веществ // Наркология. – 2015. – Т. 14. – №. 12. – С. 31–39.
5. Ковш Е. М., Ермаков П. Н., Воробьева Е. В. Ассоциация полиморфного маркера Val158Met гена COMT с уровнем агрессивности и стратегиями поведения в конфликте у девушек 18-24 лет // Северо-Кавказский психологический вестник. – 2015. – Т. 13. – №. 3. – С. 15–21.

ПАРАМЕТРЫ, ОТРАЖАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ ПРИ ЖЕЛЕЗОДИФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ

PARAMETERS REFLECTING IRON METABOLISM IN CHILDREN WITH IRON-DEFICIENT CONDITIONS

Г. П. Зубрицкая¹, Н. Н. Климкович², А. М. Козарезова², Е. И. Слобожанина¹
G. P. Zubritskaya¹, N. N. Klimkovich², A. M. Kozarezova², E. I. Slobozhanina¹

¹ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь
petro371@mail.ru

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
¹*Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Science, Minsk, Republic of Belarus*
²*Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education*

Проведен анализ сывороточного железа, ферритина, трансферрина и лактоферрина в крови детей в возрасте от 1 года до 17 лет и новорожденных с железодефицитными состояниями, а также недоношенных новорожденных. Выявлено, что у детей, имеющих дефицит железа в организме, повышение концентрации лактоферрина в плазме крови зависит от возраста и изменяется на фоне ферротерапии.

The analysis of serum iron, ferritin, transferrin and lactoferrin in the blood of children aged 1 to 17 years and newborns with iron deficiency, as well as premature newborns was carried out. It was found that in children with iron

deficiency in the body, an increase in the concentration of lactoferrin in the blood plasma depends on age and changes against the background of ferrotherapy.

Ключевые слова: сывороточный ферритин, трансферрин, лактоферрин новорожденные, дети 1-17 лет.

Keywords: serum ferritin, transferrin, newborns, children 1-17 years old.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2023-1-398-401>

Железо – незаменимый и самый распространенный микроэлемент в организме человека, биологическая ценность которого определяется участием в очень многих сложных биохимических процессах [1]. Железо в гемоглобине обеспечивает дыхательную функцию крови. В ходе эволюции выработалась тонкая регуляция гомеостаза железа, с помощью которой обеспечивается поддержание жизненно важных клеточных функций и предупреждение повреждения и гибели клеток [2].

К настоящему времени накоплен значительный объем знаний о причинах возникновения, патогенезе, методах диагностики и лечения детей с железодефицитными состояниями (ЖДС), что в сочетании с наличием большого количества разнообразных препаратов железа создает ложное мнение о полном решении данной проблемы. Известны многие причины возникновения ЖДС, их диагностики и лечения. Это касается детей любого возраста (как новорожденных, так и детей подросткового возраста, особенно девочек). Многие авторы придерживаются мнения о том, что железодефицитные анемии (ЖДА) страдают более 70–80% детей от всех имеющихся у них анемий [3]. Целью терапии ЖДА является не только устранение клинически значимого дефицита железа, но и восстановление его депо в организме. При лечении ЖДА у детей применяются ферропрепараты, которые после приема могут негативно влиять на детский организм из-за своей токсичности, и как оказалось, они не способны в достаточной мере устранить проблему ЖДС. Поэтому остается актуальной задачей точная оценка феррокинетики для установления эффективности и достаточности терапии. Что касается новорожденных, то в организме в период внутриутробного развития содержание железа невелико: потребность в его функциях обеспечивается за счет материнской крови. Незадолго до рождения содержание резко увеличивается, и ребенок появляется на свет с определенным запасом железа, которого хватает в среднем на полгода. Однако у детей, рожденных недоношенными, риск развития ЖДС на первом году жизни резко повышается. В литературе недостаточно данных о метаболизме железа у новорожденных и детей старшего возраста.

Цель данной работы явилась оценка показателей феррокинетики и концентрации эндогенного лактоферрина у новорожденных, а также у детей в возрасте от 1 года до 17 лет до и на фоне терапии.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 114 пациентов с ЖДС (56 пациентов с ЖДА) и 17 пациентов с латентным дефицитом железа (ЛДЖ) в возрасте от 1 до 17 лет, 21 новорожденный с ЖДА, 20 – недоношенных новорожденных с анемией). Группу сравнения составили дети, которые не страдали ЖДС, т.е. условно здоровые дети. Периферическая кровь детей поступала из ГУ «Республиканская детская больница медицинской реабилитации» и ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Забор периферической крови для исследования осуществлялся после подписания родителями пациента формы информированного согласия на участие в исследовании. Содержание сывороточного ферритина (СФ), трансферрина (ТФ) и эндогенного лактоферрина (ЛФ) определяли иммуноферментным способом с помощью наборов Orgentec Diagnostika GmbH (Германия), BioSystem (Испания), коммерческих тест-систем (Elabscience) (соответственно). Статистический анализ выполнен в статистическом пакете R версии 3.0.1.

Результаты исследования и их обсуждение. Известно, что около 90 % железа, поступающего в костный мозг и другие органы, является эндогенным железом, которое высвобождается при распаде эритроцитов в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы селезенки и печени [2]. У детей от 0 до 3-х месяцев жизни наблюдается наибольшее потребление железа, так как для их растущего организма характерен высокий темп роста. Причем запасы железа, полученные во внутриутробный период, у них очень быстро истощаются. Так, у доношенных детей это происходит к 4–5-му месяцу жизни, а у недоношенных – к 3-му месяцу. С пищей в организм обычно поступает около 10–15 мг железа, из которых усваивается 1,0–1,5 мг в сутки. Поглощение элемента зависит от возраста, обеспеченности организма железом компонентов пищи, способных увеличить или уменьшить абсорбцию железа. Целью терапии ЖДС является не только устранение дефицита железа, но и восстановление его запасов в организме. Это возможно только при устранении причины, лежащей в основе железодефицитной анемии, и одновременном возмещении дефицита железа в организме. При ЖДА восстановить запасы железа без назначения лекарственных препаратов железа невозможно. Но при применении ферропрепаратов для терапии ЖДА у детей в ряде случаев возникают негативные явления, такие как опасность проявления токсичных свойств железа либо негативные эффекты от конкретной формы лекарственного средства. Поэтому в современной медицине вопросы оптимизации коррекции дефицита железа являются предметом постоянных дискуссий.

В таблице 1 отражена феррокинетика у пациентов в зависимости от возраста, а также недоношенных новорожденных с ЖДС. Мы выяснили, что в плазме крови у детей в группах с ЖДА и ЛДЖ была снижена концентрация СФ и железа, а количество ТФ было повышено, что подтвердило железодефицитный характер анемии, особенно это характерно для группы детей с ЖДА и ЛДЖ в возрасте 1–17 лет по сравнению с контролем. Также установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами пациентов с ЖДА в возрасте 1–17 лет и ЛДЖ по отношению к группе детей с ЖДА в возрасте 0–3 месяца.

Таблица 1

*Концентрация сывороточного железа, трансферрина, ферритина
и лактоферрина в крови практически здоровых детей и детей с железодефицитными состояниями*

Группы исследований	Показатели феррокинетики периферической крови			
	Железо сыворотки (СЖ), ммоль/л	Трансферрин (ТФ), г/л	Сывороточный ферритин, (СФ), нг/мл	Лактоферрин (ЛФ), нг/мл
ЖДА, возраст 0–3 мес., n = 21	21,6 (10,0...36,0)	3,6 (2,2...5,1)	30,9 * [#] (3,8...144,0)	1340* [#] (1100...1620)
Недоношенные новорожденные с анемией, n = 20	22,8 (6,0 79)	1,9 (0,73...3,6)	76,2* [#] (11,0...264,9)	1374,6* [#] (840...2050)
ЖДА, возраст 1–17 лет, n = 56	11,5 * [#] (2,3...34,0)	3,4 (2,3...4,8)	5,9 * [#] (2,2...19,0)	1175,8 (630...1520)
ЛДЖ, возраст 1–17 лет n = 17	14,6 * (4,5...31)	3,2 (2,1...4,5)	10,3 * [#] (2,8...17)	1177,1 (900...1840)
Контроль, возраст 1–17 лет n = 14	24,0 (15,0...44,1)	2,9 (2,0...3,8)	40,3 (15,2...89,8)	602,4 (520...700)

Примечания:

1 - * статистически значимые различия ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе,

2 - *[#] статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами ЖДА в возрасте 1-17 лет и ЛДЖ по отношению к группе ЖДА в возрасте 0–3 месяца.

При анализе показателей метаболизма железа в группе недоношенных новорожденных с анемией показано, что на момент развития анемии только 17,0 % недоношенных новорожденных имели дефицит железа в организме. Обращает на себя внимание снижение показателя ТФ у 25 % новорожденных с анемией, что противоречит физиологическим механизмам обмена железа на фоне сидеропении. Можно предположить, что происходит нарушение общей белково-синтетической функции из-за функциональной незрелости недоношенного ребенка. Статистически значимой связи между концентрацией гемоглобина у недоношенных новорожденных и показателями СЖ, СФ и ТФ не установлено.

Следующим этапом работы явилась оценка уровня эндогенного ЛФ и изменения этого показателя метаболизма железа у детей с ЖДС на фоне терапии. Уникальность защитных свойств ЛФ общеизвестна – он обладает не только антивирусной, антибактериальной активностью, но и антиаллергическим, антиканцерогенным и иммуномодулирующими действиями. О значении ЛФ в гомеостазе железа в последние годы ведется много дискуссий, но научных экспериментов, подтверждающих роль метаболизма железа у детей в зависимости от концентрации эндогенного ЛФ практически не встречаются. Поэтому очень важен подход к оценке феррокинетики у детей в зависимости от эндогенного ЛФ, который позволит использовать его функции как в диагностике анемий, так и в улучшении ферротерапии.

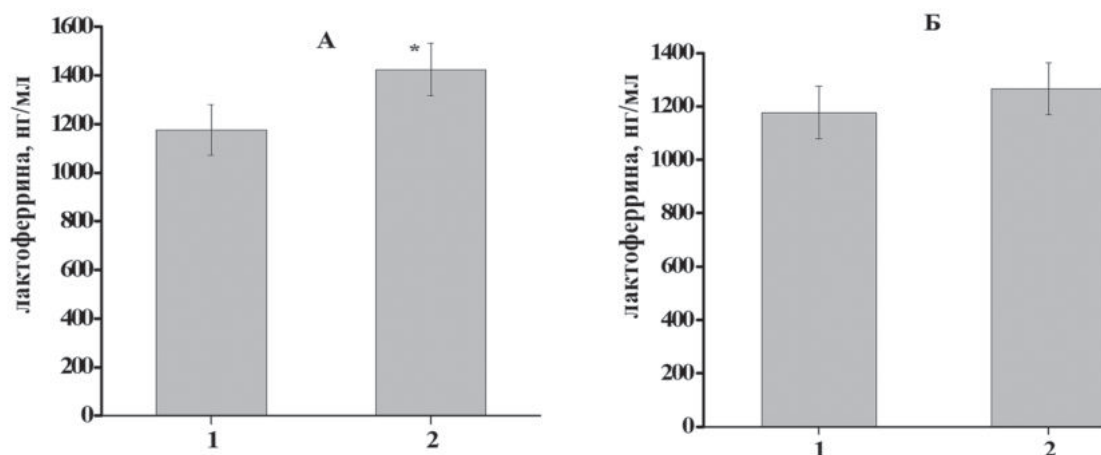
Установлено, что концентрация ЛФ в плазме крови детей с дефицитом железа повышена по отношению к контролю. Причем нами выявлено, что содержание ЛФ в исследуемых группах зависит больше всего от возраста, а не от вида дефицитных анемий. (таблица 1).

Тот факт, что концентрация ЛФ в группах детей 1-17 лет с ЖДА и ЛДЖ практически идентична, указывает на возможную зависимость данного показателя от содержания железа в организме, но не от концентрации гемоглобина. Известно, что ЛФ очень близок по железосвязывающим свойствам, по своей структуре и молекулярной массе к ТФ. Он, как и ТФ, является промежуточным звеном для передачи железа в клетке. Высокие концентрации ЛФ в плазме крови при ЖДС, видимо, можно объяснить его потребностью как транспортера этого биоэлемента.

Нами установлено, что у младенцев в возрасте 0-3 месяца уровень ЛФ в плазме крови повышен по сравнению с детьми после первого года жизни. Содержание ЛФ в плазме крови у новорожденных в возрасте 0–3 месяца составило примерно на 16 % выше по сравнению с группами детей с ЖДА и ЛДЖ в возрасте 1–17 лет и (таблица 1). Повышенное содержание ЛФ в крови новорожденных и детей грудного возраста по сравнению с группой детей старше года, возможно, связано с высокой активностью его как транспортера железа. В молекуле ЛФ имеются 2 активных центра связывания ионов Fe^{3+} , и ЛФ может существовать в виде ненасыщенной и насыщенной форм [4, 5]. В первые три месяца жизни в организме ребенка преобладает высокоактивная насыщенная железотранспортная форма ЛФ, что можно рассматривать как один из физиологических механизмов адаптационного процесса гемопоэтической системы у новорожденных и грудных детей. Корреляционный анализ позволил выявить у детей в возрасте 0-3 месяца связь между уровнем ЛФ и показателями содержания ТФ в периферической крови, а также концентрацией гемоглобина.

В результате наших исследований установлено, что уровень ЛФ в плазме крови детей 1-17 лет с различными формами дефицита железа (ЖДА и ЛДЖ) изменялся во время лечения ферропрепаратами. (рисунок 1). Причем

у пациентов с ЖДА содержание ЛФ в плазме крови было выше, чем у ЛДЖ, что, по-видимому, можно объяснить более высоким дефицитом железа в группе детей с ЖДА, так как у детей в крови с ЛДЖ сохраняется гемоглобиновый фонд железа.



1- дети до терапии

Б- дети после терапии

* – различия достоверны в группе ЖДА до и после лечения, $p < 0,05$

Рисунок 1 – Концентрация лактоферрина в плазме крови детей с ЖДА и ЛДЖ на фоне ферротерапии (А- дети, страдающие ЖДА, Б- дети, страдающие ЛДЖ)

Так как терапия пациентов ЖДА ферропрепаратами предназначена для увеличения концентрации железа в крови, то обнаруженное нами повышение уровня ЛФ в крови можно рассматривать как дополнительное звено доставки железа в клетки. В литературе имеется описание такой функции ЛФ как участие в межклеточной кооперации фагоцитоза и процессе защиты клеточных мембран от самоперекисидации [5]. Поскольку прием препаратов железа может привести к усилению окислительного стресса, то увеличение содержания ЛФ в плазме крови при ферротерапии можно объяснить участием ЛФ в процессах антиоксидантной защиты организма.

Таким образом, в работе обнаружены изменения показателей феррокинетики у детей с ЖДС в зависимости от возраста. У детей, имеющих дефицит железа в организме, возрастает концентрация ЛФ в плазме крови. Наибольшие показатели уровня ЛФ в крови выявлены для новорожденных, что связано с физиологическими механизмами адаптационного процесса гемопоэтической системы у новорожденных и грудных детей. Ферротерапия детей с ЖДС приводит к возрастанию ЛФ по сравнению с соответствующими показателями до начала лечения. Полученные данные были использованы для разработки «Метода оценки обеспеченности организма детей железом при ЖДА» (инструкция по применению утверждена Минздравом РБ).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Beaumont, C.* Iron metabolism: State of the art / C. Beaumont, Z. Karim // *Rev. Med. Interne.* – 2013. – Vol. 34, – N1. – P. 17–25.
2. *Павлов, А.Д.* Эритропоэз, эритропоэтин, железо / А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев. – М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, – 2011. – 304 с.
3. *Determinants of anemia among preschool children in rural, western Kenya* / E.M Foote [et al] // *Am J Trop Med Hyg.* – 2013. – Vol. 88, – № 4. – P. 757–764.
4. *Ward, P.P.* Lactoferrin: role in iron homeostasis and host defense against microbial infection / P.P. Ward, O.M. Conneely // *Biometals.* – 2004. – Vol. 17, – №3. – P. 203–208.
5. Роль лактоферрина в биологических средах человека / И.А. Кузнецов [и др.] // *Современные проблемы науки и образования.* – 2017. – № 3. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26522>

Благодарность. Авторы выражают благодарность научному сотруднику ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси» Венской Е. И. за помощь в измерении концентрации лактоферрина.