

Дефицит железа и иммунитет: что нового в третьем десятилетии 21 века? Уникальные возможности ферроцерона

К. А. Лыткина, ORCID: 0000-0001-9647-7492, *Lytkina.k@mail.ru*

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Госпиталь ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения г. Москвы; 129336, Россия, Москва, ул. Старовая, 4

Резюме. Несмотря на очевидный прогресс в медицине и бурное развитие фармакологии, железодефицитная анемия в XXI веке стала одной из неинфекционных пандемий. А латентный дефицит железа – сидеропения, по оценкам ВОЗ, сегодня имеется у каждого второго-третьего человека на Земле. Причем последствия дефицита железа и осложнения этого состояния испытывают люди всех возрастных категорий и социальных групп, эта проблема уже давно не ассоциируется с низким социальным статусом и недостаточным статусом питания, являясь своего рода парадоксом цивилизации. Столь широким распространением железодефицитных состояний у современных людей во многом объясняется беспрецедентный масштаб пандемии COVID-19, многообразие клинических форм, осложнений и последствий инфекции, поскольку железо является незаменимым элементом для функционирования иммунной системы – главной защитницы организма от внешних и внутренних врагов. Настоящая статья дает новые, расширенные представления о роли железа как одного из иммуномодулирующих факторов (и тем самым – новый вектор для применения железа в профилактике и лечении иммунодефицитных состояний). В данной статье описаны группы риска по развитию дефицита железа, рассказывается о современных критериях его диагностики и раскрываетсяся потенциал уникального соединения двухвалентного железа – ферроцерона, являющегося оптимальным для восстановления и поддержания иммунитета в современных реалиях.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, COVID-19, ферроцерон, иммунитет.

Для цитирования: Лыткина К. А. Дефицит железа и иммунитет: что нового в третьем десятилетии 21 века? Уникальные возможности ферроцерона // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 70-76. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.013

Iron deficiency and immunity: what's new in the third decade of the 21st century? The unique capabilities of ferrocyclon

Karine A. Lytkina, ORCID: 0000-0001-9647-7492, *Lytkina.k@mail.ru*

State Budgetary Healthcare Institution War Veterans Hospital No. 3 of the Moscow Department of Healthcare; 4 Startovaya str., Moscow, 129336, Russia

Abstract. Despite the obvious progress in medicine and the rapid development of pharmacology, iron-deficiency anemia in the XXI century has become one of the non-infectious pandemics, according to World Health Organization estimates, every second or third person on Earth has latent iron deficiency – sideropenia. Moreover, the consequences of iron deficiency and the complications of this condition are experienced by people of all age categories and social groups, this problem has not been associated with low social status and insufficient nutritional status, being a paradox of civilization. The unprecedented scale of the COVID-19 pandemic, the variety of clinical forms, complications and the consequences of the infection is explained among other things, by a wide spread of iron deficiency conditions in modern people, since iron is an indispensable element for the functioning of the immune system – the main defender of human body. This article provides new, expanded ideas about the role of iron as one of the immunomodulatory factors (and thus a new vector for use of iron in the prevention and treatment of immunodeficiency states). This article describes the risk groups for the development of iron deficiency, describes the modern criteria for its diagnosis and reveals the potential of a unique compound of divalent iron – ferrocyclon, which is optimal for restoring and maintaining immunity in modern realities.

Keywords: iron deficiency anemia, COVID-19, ferrocyclon, immunity.

For citation: Lytkina K. A. Iron deficiency and immunity: what's new in the third decade of the 21st century? The unique capabilities of ferrocyclon // Lechaschi Vrach. 2022; 5-6 (25): 70-76. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.013

О признанию многих ученых, работа с иммунитетом на глобальном и индивидуальном уровне сегодня является первостепенной задачей, поскольку ВОЗ прогнозирует человечеству еще не одну встречу с новыми вирусами.

Именно индивидуальный иммунный статус определяет устойчивость к инфекциям, их тяжесть и исход. Забота о здоровье в целом и иммунной системе в частности становится зоной ответственности каждого человека. Очевидно, что от специалистов здравоохранения требуется реорганизация всей системы медицинской помощи населению, смещение акцента на профилактику заболеваний, которая должна начинаться еще на этапе планирования ребенка и продолжаться на протяжении всей жизни человека.

Дефицит железа и «феномен ковида»

Во время пандемии COVID-19 в мире было начато множество научных и клинических исследований. Более двух лет медицинские эксперты ищут объяснение, почему одни пациенты переносят коронавирусную инфекцию легко и даже бессимптомно, в то время как у других возникает массивная воспалительная реакция с поражением многих органов и систем и длительным постковидным синдромом. В научной литературе появляется все больше публикаций, раскрывающих взаимосвязь «железного» и иммунного статуса пациентов.

Безусловно, непосредственная связь качественной иммунной защиты с уровнем железа известна давно. Железо является переносчиком кислорода, обеспечивающим дыхание и питание всех клеток. Если человек по каким-то причинам недополучает железо, в организме возникает кислородный дефицит. Нарушается работа многих органов и систем, в том числе иммунной.

К сожалению, имеющийся дефицит железа и его роль в развитии таких состояний, как бесплодие, ожирение, хроническая усталость, дефицит и слабость мышечной массы – саркопения, часто не оцениваются должным образом [1].

Исследования, проведенные в мире во время пандемии COVID-19, показали, что при недостатке железа в организме снижается синтез молекул неспецифической иммунной защиты, фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, пролиферации Т-лимфоцитов и выработки В-лимфоцитами антител, увеличиваются активность перекисного окисления липидов и повреждение тканей. Следовательно, именно железодефицитная анемия (ЖДА) оказывает определенное влияние на гуморальное, клеточное и неспецифическое звенья иммунитета, играющие важную роль в реакции на патоген [2].

Специалистами высказывается мнение и о том, что метаболизм железа и анемия играют важную роль в развитии цитокинового шторма и полиорганной дисфункции при инфекции SARS-CoV-2. По сравнению с умеренным, при тяжелом течении заболевания у больных COVID-19 изначально выявлялись более низкие показатели гемоглобина.

Отмечено, что пациенты с анемией во время коронавирусной инфекции испытывают более выраженную кислородную недостаточность и чаще нуждаются в инвазивной вентиляции легких. На фоне сниженного гемоглобина дальше сохраняются постковидные нарушения [3].

Другие недавние исследования продемонстрировали тесную связь железа с адаптивным иммунитетом. Именно железо во многом определяет качество иммунной памяти человека, то есть способность иммунных клеток помнить, распознавать и вовремя уничтожать вирусы и таким путем осуществлять защиту от повторных заражений [4].

Кроме того, от уровня железа зависит и эффективность вакцинации от COVID-19 [5]. Безусловно, вакцины защищают от более тяжелого течения коронавирусной инфекции. Уровень защитных антител после иммунизации остается высоким около трех-четырех месяцев, а потом начинает снижаться. Но даже при падении уровня антител остается более стойкий клеточный иммунитет. При попадании вируса в организм лимфоциты и клетки-киллеры дают возбудителю отпор, и заболевание либо не развивается совсем, либо протекает в легкой форме.

Но что при этом важно: дольше живут именно те иммунные клетки, которые получили в момент своей активации достаточно железа. И наоборот: при низком уровне железа болезнь развивается в полную силу, вирус дольше не покидает организм и вызывает больше осложнений. Таким образом, нормальный уровень железа обеспечивает человеку лучший адаптивный иммунитет.

Дефицит железа: группы риска

Для человека главным источником железа являются продукты питания и биологически активные добавки к пище, недостатка в которых в современном мире нет. Почему же тогда железодефицитные состояния так распространены?

Традиционная ЖДА возникает при избыточной потере железа, его недостаточном поступлении с пищей или повышенном расходовании. Типичными примерами избыточной потери железа являются обильные менструации и долгие послеродовые выделения крови у женщин, частое донорство, травмы и операции, а также пусть не обильная, но повторяющаяся кровопотеря при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, геморрое, полипах кишечника [6].

Каждое из этих состояний требует не только грамотного основного лечения, но и обязательной добавки железа в рацион в виде тех или иных препаратов.

Недостаточное поступление железа с пищей происходит при соблюдении вегетарианских диет и религиозных постов. А повышенный расход железа наблюдается во время активного роста у подростков, при беременности и лактации у женщин, при интенсивных физических, умственных нагрузках и стрессах у представителей обоих полов. Во всех подобных ситуациях прием железосодержащих добавок позволяет предупредить анемию, гипоксию, иммунные, когнитивные и гормональные нарушения [7].

Латентный дефицит железа

Гораздо сложнее складывается ситуация с маскированной анемией, которая развивается при нарушении всасывания железа. Даже регулярно поступая в организм, этот металл по неким причинам может полноценно не усваиваться [7].

Во-первых, всасывание железа всегда нарушается при заболеваниях системы пищеварения – гастрите, дуодените, болезнях печени, дисбиозе кишечника, язвенном колите, гельминтозах. Усвоение микроэлемента также страдает после бариатрических операций на желудке и кишечнике.

Во-вторых, эффективность усвоения железа зависит от компонентов пищи. Некоторые из них улучшают его всасывание, например, белковая пища, фруктоза, аскорбиновая кислота, в то время как другие (соль, молочные продукты, клетчатка) могут препятствовать данному процессу. Железо не усваивается при дефиците витамина D, омега-3 кислот, половых гормонов.

Также существует проблема совместимости лекарств и железосодержащих продуктов и добавок. Так, в антагонизм с железом способны вступать препараты, регулирующие мото-

Нутрициология

рику кишечника, энтеросорбенты, антибиотики, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства. Несовместимые лекарства нужно принимать в разное время суток, в противном случае терапия будет неэффективной.

Анемия воспаления, или функциональная анемия

Самой малоизвестной причиной дефицита железа является воспалительный процесс в организме. Речь идет об анемии при хронических заболеваниях, сопровождающей инфекционные, опухолевые и аутоиммунные процессы.

Обмен железа в организме регулирует особый белок, или гормон, – гепсидин, ускоряющий всасывание железа из пищи при его недостатке и обеспечивающий его выработку макрофагами и клетками печени. При избытке железа гепсидин блокирует его перенос и усвоение из пищи, как бы запирая его в депо. У здорового человека эта система регуляции исправно работает, и в организме нет ни дефицита, ни избытка железа. Но все меняется, когда возникает воспаление любой природы – инфекционное или неинфекционное. Дело в том, что упомянутый регулятор железа – гепсидин также является и белком острой фазы воспаления и его уровень начинает расти при острых воспалительных заболеваниях или обострении хронической патологии. В этот момент компенсаторно блокируется усвоение железа в кишечнике. Несмотря на то, что в депо запас железа есть, в кровь оно не поступает и на нужды организма не расходуется. Возникает функциональная анемия, или анемия воспаления.

Даже небольшой недостаток железа затрудняет выздоровление: организму не хватает сил для борьбы, болезнь затягивается, развиваются осложнения. Любое состояние гипоксии – снижения уровня кислорода в крови – создает благоприятные условия для размножения вирусов.

Дефицит железа: симптомы и маркеры

Подкреплением рекомендаций врача при назначении железосодержащих добавок должны служить клинические и лабораторные исследования. Сегодня золотым стандартом оценки «железного статуса» является ферритин, концентрация которого в сыворотке крови позволяет судить даже о скрытом дефиците железа. Персональная норма ферритина пациента складывается из суммы его веса и возраста.

Однако в разгар заболевания ферритин как маркер воспаления повышается, так что его уровень временно не может отражать объективную картину. Тогда оцениваются непосредственно содержание железа в сыворотке крови, а также гемоглобин, гематокрит, число и структура эритроцитов. Если в анализе снижены эритроциты и гемоглобин, значит, железодефицит существует уже давно и в организме успела развиться анемия.

Помимо лабораторных параметров, важны клинические проявления сидеропении, которыми могут быть ранняя седина, «заеды» в уголках губ, изменение формы ногтей, голубой оттенок глазных белков, сухая и бледная кожа, ломкие волосы. При недостатке железа могут наблюдаться извращение вкуса – желание есть мел, песок, лед, сырое мясо, а также потеря обоняния – симптом, который в последнее время чаще связывали с COVID-19, нежели с анемией. О дефиците железа может свидетельствовать и «беспричинный» субфебрилитет.

Эффективная терапия. Критерии выбора

Успех в лечении скрытой и явной анемии напрямую зависит от выбранного врачом препарата. Он должен идеально подходить для конкретного человека и его ситуации. На аптечном рынке сегодня представлено более 30 препаратов железа.

Они отличаются составом и валентностью железа, наличием дополнительных компонентов, а также формой выпуска [8].

Для лечения критического недостатка железа/тяжелой анемии применяются внутривенные формы его препаратов. В амбулаторных и домашних условиях используются препараты двух- и трехвалентного железа в таблетках и растворах для приема внутрь. Для профилактики анемии в группах риска рекомендуются биологически активные добавки и лечебно-профилактическое питание.

Прием большинства пероральных железосодержащих препаратов может сопровождаться побочными реакциями – металлическим привкусом во рту, тошнотой, запорами, окрашиванием зубов в темный цвет. Подобные нежелательные реакции снижают приверженность пациентов лечению.

Препараты двухвалентного железа (сульфат, глюконат, бисглицинат, фумарат железа и другие) имеют низкую стоимость, удобны в применении и доступны без рецепта. Однако их биодоступность низка: организмом усваивается лишь 10–30% микроэлемента, особенно у пациентов с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Остальное, неабсорбированное железо образует в кишечнике реактивные гидроксильные радикалы, что может приводить к раздражению и оксидативному повреждению слизистых, развитию эрозивно-язвенных поражений и микрокровоизлияний в кишечнике.

Препараты трехвалентного железа (натрия цитрат, гидроксид сахарозный комплекс, гидроксид полимальтозат, ацетилтрансферрин, протеин сукцинилат) обладают меньшим числом побочных реакций и лучшей переносимостью. Однако они также способны вызывать нарушение кишечной микробиоты и раздражение слизистых ЖКТ из-за недостаточной биодоступности.

Проблему усвоения железа и нежелательных реакций отчасти решают препараты нового поколения в форме сукросомального и карбонильного железа, полипептида гемового железа, железо-мальтозного комплекса и лактоферрина. Каждый из перечисленных представителей фармрынка имеет свои преимущества и недостатки, которые чаще всего выявляются опытным путем, методом проб и ошибок.

Кроме того, лечение препаратами железа требует от пациентов «железной дисциплины»: приема в определенное время суток с учетом лекарственных и пищевых взаимодействий. Это также может приводить к низкой комплаентности приема препаратов. Задача врача заключается в том, чтобы подобрать каждому пациенту эффективный и максимально безопасный препарат.

Ферроцерон – российское железо

«Новое – это хорошо забытое старое», – гласит известная поговорка. И действительно, по мнению многих ученых, все лучшие лекарства уже созданы. Нам лишь недостаточно известен их потенциал, на изучение которого сейчас необходимо направить усилия.

Так, в последние несколько десятилетий резко возрос интерес к получению кандидатов в железосодержащие лекарства в форме ферроцерена. Ферроцерен, являющийся важным представителем металлоганических соединений, с интересом изучается мировыми учеными с момента его открытия в 1951 г. Его свойства используются в разработке противоопухолевых, противовирусных, антималярийных, антипаразитарных и многих других жизненно важных лекарств.

А самое значимое изобретение в этой области принадлежит советским ученым. Еще в 1969 г. Институтом эле-

ментоорганических соединений Академии наук СССР и Ленинградским институтом гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения СССР на основе ферроцена был создан оригинальный железосодержащий лекарственный препарат ферроцерон – натриевая соль орто-карбоксибензоилферроцена, представляющая собой кристаллический порошок темно-оранжевого цвета, неплавкий, хорошо растворимый в воде, горький на вкус [9].

От других соединений железа его отличает необычная структура, особые физико-химические и фармакокинетические характеристики. Препарат является индивидуальным металлоорганическим соединением с объемной «сэндвичевой» структурой молекулы $C_{18}H_{15}FeNaO_3$. Такая структура резко повышает устойчивость соединения в биологических средах. Ферроцерон, по сравнению с другими металлоорганическими соединениями железа, выдерживает без разрушения нагревание до температуры 470 °C, устойчив к действию воздуха, горячей концентрированной соляной кислоты и 10%-го водного раствора щелочи. Все это делает его ценной основой различных лекарственных форм [10].

Как известно, для того чтобы железо попало в клетку, оно должно связаться с белком-переносчиком. Железо в форме ферроцерона уже содержит в своей структуре данный белок, что является его несомненным преимуществом перед всеми другими железосодержащими препаратами.

Благодаря своей липофильности и малому размеру молекулы, ферроцерон прекрасно всасывается слизистой оболочкой ЖКТ, не вызывает побочных действий, не является токсичным и не имеет противопоказаний. Препарат применяется внутрь в чистом виде или с фармацевтическими наполнителями.

Результаты исследований

Экспериментальные и клинические исследования в СССР выявили и подтвердили целый ряд терапевтических свойств ферроцерона. Показано, что препарат имеет состав и структуру, близкую к гемоглобину крови, и, соответственно, высокую гемосовместимость. Препарат стимулирует процессы кроветворения. Быстро улучшает состав крови, повышает уровень гемоглобина. Обладает ярко выраженным иммуностимулирующим, антивирусным и противоопухолевым эффектами, благодаря чему может применяться при лечении вирусных, онкологических заболеваний и различных иммунодефицитов [11].

В СССР ферроцерон был внедрен в клиническую практику для лечения заболеваний, вызванных дефицитом железа в организме, например, ЖДА различной этиологии, озены, пародонтоза.

Первичные экспериментальные исследования ферроцерона проводились на животных в стенах Ленинградского института гематологии и переливания крови. Для опыта были взяты собаки и кролики с анемией, спровоцированной кровопусканием и лучевым воздействием. В обоих случаях лечение ферроцероном из расчета 15 мг/кг приводило к повышению уровня гемоглобина и числа эритроцитов, причем у большинства подопытных животных эти параметры продолжали увеличиваться и после окончания терапевтического курса.

Исследования продемонстрировали антианемические свойства ферроцерона при отсутствии у него токсического действия. Железо в данной форме легко усваивается и откладывается в депо, после чего постепенно расходуется для синтеза гемоглобина [12].

Применение в гематологии

Изучение терапевтических эффектов ферроцерона проводилось также в московском Центральном институте гемато-

логии и переливания крови, ленинградском Центральном институте усовершенствования врачей на кафедрах клинической лабораторной диагностики и 3-й терапии, в Белорусском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови, в Курском государственном медицинском институте, Ленинградском педиатрическом институте и отоларингологических отделениях при больнице им. Куйбышева.

Лечебная эффективность была изучена на 600 пациентах, 500 из которых имели ЖДА и 100 страдали озеной – тяжелым заболеванием носоглотки. Препарат назначали внутрь по одной таблетке три раза в день через 15-20 минут после еды курсом от 20 до 30 дней. В результате лечения у всех больных анемией улучшалось общее состояние, появлялся аппетит, уменьшались трофические изменения со стороны ногтей, исчезали слабость, головокружение и учащенное сердцебиение. Анализ периферической крови показал увеличение уровня гемоглобина и количества эритроцитов, которые у большинства пациентов достигали нормальной величины на 21-25 день. Увеличивалось также число ретикулоцитов, что является тонким и чрезвычайно надежным показателем функциональной деятельности костного мозга. У большинства больных железо сыворотки, резко пониженное до начала лечения (в среднем $62 \pm 1,8\%$), достигало нормальной величины (80-110%) [13].

С профилактической целью ферроцерон получали беременные с легкими формами анемии и без нее [14]. Курс лечения составлял по одной таблетке два раза в день в течение 15 дней. При этом содержание гемоглобина увеличилось на 1,3-1,66%, а число эритроцитов – на 400 000-600 000. У тяжелобольных гемоглобин увеличился на 2,16-4,66%, а число эритроцитов – на 180 000-1 100 000. Содержание железа в плазме возросло на 14-33%.

Для стимуляции восстановительных реакций со стороны красной крови ферроцерон также давали донорам по одной таблетке сразу после взятия крови, а затем по одной таблетке два раза в день после еды в течение 10 дней. Как правило, после приема препарата у доноров не наблюдалось обычного при сдаче крови падения уровня гемоглобина, количества эритроцитов и содержания сывороточного железа. Когда же показатели красной крови снижались, это было менее выражено, чем у контрольной группы доноров [15].

Применение в отоларингологии

Другой областью применения ферроцерона является озена – тяжелое заболевание носоглотки, сопровождающееся сильным неприятным запахом. Этиология этого заболевания окончательно не установлена, однако в последние годы в литературе появились данные о том, что в его патогенезе определенную роль играет железодефицит.

В отоларингологическом отделении больницы им. Куйбышева в Ленинграде был изучен обмен железа у больных озеной и проведено лечение железосодержащими препаратами. Исследование показало, что у большинства пациентов при отсутствии явных проявлений анемии отмечалось низкое содержание железа в сыворотке крови (50-60%). В процессе лечения больные получали ферроцерон по одной таблетке три раза в день в течение 20 дней и более в зависимости от тяжести заболевания. После курса терапии содержание железа в сыворотке крови у всех возрастило. Одновременно с этим отмечалось резкое клиническое улучшение: исчезали корки в носу, значительно улучшалась секреторная функция слизистой оболочки носа, у части больных появилось обоняние. У пациентов, получавших другие препараты железа,

Нутрициология

например гемостимулин, показатели крови оказались ниже и чаще случались рецидивы заболевания.

Использование в стоматологии

Некоторые больные озеной одновременно страдали пародонтозом, в лечении которого ферроцерон также продемонстрировал хороший результат [16]. Под наблюдением в одной из стоматологических поликлиник Москвы находились 85 больных пародонтозом с длительностью заболевания от двух до десяти лет. Из них 50 пациентов ранее уже проходили различные курсы терапии с недостаточным результатом. У всех больных определялись патологические десневые карманы с выделением гнойного экссудата и отмечалась подвижность зубов I-III степени.

Для лечения пациентов с пародонтозом ферроцерон применялся внутрь в виде таблеток по 0,3 г три раза в день в течение 20 дней. В некоторых случаях курс лечения был продлен. У большинства больных по истечении 1,5 лет отмечалось улучшение состояния десневого края, исчезли воспалительные явления в тканях пародонта, отсутствовали патологические десневые карманы и гноетечение, уменьшилась подвижность зубов. У некоторых больных ремиссия длилась 6-7 месяцев, а при появлении кровотечения был проведен повторный курс лечения. Таким образом, был сделан вывод, что ферроцерон способен оказывать положительный эффект в тех случаях, когда известные способы лечения пародонтоза нерезультативны.

А что в педиатрии?

У детей раннего возраста оценивалась эффективность ферроцерона в сиропе шиповника. При этом анализировались не только непосредственные, но и отдаленные результаты лечения.

Для изучения антианемического действия данной комбинации были обследованы 195 детей от 3 месяцев до 3 лет с ЖДА разной степени тяжести. Контрольную группу составили 24 ребенка того же возраста, среди которых анемия отмечалась у 170 детей от 3 месяцев до 2 лет.

При поступлении в клинику у детей выявлялись характерные признаки анемии: задержка физического и психомоторного развития, общая вялость и сонливость, снижение аппетита, рвота, срыгивание, бледность слизистых оболочек и кожи, сухость кожи и волос, извращение вкуса, «лаковый язык» и «заеды», симптомы поражения центральной нервной системы в виде перепадов настроения и плаксивости, а также нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Из анамнеза установлено, что около 80% обследованных детей относились к часто болеющим ОРВИ. Также была выявлена связь анемии у детей с кровопотерями у их матерей, железодефицитом, токсикозом и инфекциями во время беременности.

Всех детей лечили препаратами железа, при этом 42 ребенка получали лактат железа, 48 – сироп алоэ с железом, 45 – Феррум Лек, 60 – ферроцерон в сиропе шиповника. И именно комбинация с ферроцероном показала наиболее высокий и стойкий антианемический эффект по сравнению с другими железосодержащими препаратами. Ферроцерон в сиропе шиповника дает повышение гемоглобина в 1,5 раза и более чем вдвое увеличивает его среднесуточный прирост, причем уже к концу первой недели лечения приводит к нормализации эритроцитарного баланса и показателей обмена железа. Так что композиция ферроцерона в сиропе шиповника, применяемая в качестве железосодержащего препарата при лечении анемии у детей, оказалась высокоэффективным средством без побочных действий.

Перспективы в онкологии

В XXI веке частота онкологических заболеваний во всех странах продолжает возрастать. В мире происходит непрерывный поиск новых высокоэффективных и низкотоксичных препаратов с широким диапазоном действия.

Как известно, опухолевые клетки отличаются от здоровых рядом биологических особенностей. Они способны к неограниченному делению, инвазии в здоровые ткани, миграции по лимфогенным и гематогенным путем и метастазированию. Оказалось, у ферроцена и его производных, в частности ферроцерона, есть значительный противоопухолевый потенциал. Его изучением российские и зарубежные ученые занимаются с 1970-х годов прошлого века.

У ферроценов было выявлено несколько механизмов противоопухолевой активности. Одним из них является особый путь взаимодействия с плазматической мембраной клеток. Как показали эксперименты на животных, производные ферроцена способны не только легко проходить через мембранные структуры, но и удерживаться там, что может приводить к определенным биохимическим событиям, вызывать неспецифическую активацию нейтрофилов и макрофагов, специально настроенных на лизис опухолевых клеток.

Другой неспецифический эффект ферроценов связан с их способностью вызывать деполяризацию внутренней мембранны митохондрий, что приводит к снижению энергообеспечения и метаболической активности опухолевых клеток. Так как агрессивные опухолевые клетки метаболически более активны, чем нормальные, развивающийся энергодефицит может привести к торможению их роста. Нарушение целостности мембран запускает гибель митохондрий и процесс апоптоза.

Еще одним возможным механизмом противоопухолевого эффекта ферроценов и ферроцерона является подавление активности теломеразы. Известно, что при каждом делении клетки ее ДНК укорачивается, что ограничивает дальнейшее число клеточных делений. Эти события происходят на концевых участках хромосом – теломерах. Активная работа фермента теломеразы позволяет раковым клеткам сохранять длину теломер и сдерживает механизм апоптоза.

Если заблокировать фермент теломеразу, то укорочению теломер ничто не помешает, в результате чего раковые клетки начнут погибать. Уже имеющиеся в онкологии препараты – ингибиторы теломераз обладают высокой токсичностью, в то время как производные ферроцена работают без серьезных нежелательных реакций. Так что вполне возможно, что в недалеком будущем мы получим новый класс малотоксичных противоопухолевых препаратов для лечения и профилактики рака.

Ферроцерон: второе рождение

К сожалению, в связи с технологическими и экономическими сложностями производство широко использовавшегося в СССР препарата со столь многочисленными преимуществами прекратилось. Но уже в постсоветской России его синтез возродила команда молодых ученых инновационного центра «Сколково». Ее усилиями была разработана совершенно новая методика каталитического синтеза, использование которой в промышленных масштабах позволяет получать высококачественный и экологически чистый продукт.

Далее ведущими специалистами был создан и запатентован состав нового парафармацевтического средства на основе ферроцерона (натриевой соли ортокарбоксибензоилферроцена) и комплекса терапевтически активных доз растительных соединений под названием «Ферран Плюс». Вместе они

образуют синергетическую композицию с широким спектром действия на организм, включая иммуномодулирующую, противовирусную и противоопухолевую активность. После усовершенствования формулы новая биологически активная добавка с ферроцероном получила торговое наименование DAST, под которым зарегистрирована и реализуется на российском фармацевтическом рынке.

В состав формулы DAST, помимо ферроцерона, входят высокоактивные фитосоединения – андрографолид, глициризин, птеростильбен, эффективность которых подтверждена многочисленными научными исследованиями и реальной практикой. Соединение под названием «андрографолид» было выделено из растения андрографис метельчатый, или индийской эхинацеи. Это вещество прославилось более ста лет назад в борьбе с испанкой – самой разрушительной пандемией гриппа XX века. А сегодня опубликовано уже более двух тысяч статей о его многочисленных полезных свойствах. Установлено, что андрографолид обладает противовирусной, антимикробной, противовоспалительной, иммуномодулирующей, антипараситарной активностью. Способен препятствовать развитию опухолей, сахарного диабета, атеросклероза. Защищает клетки нервной системы и печени от воспаления и разрушения.

Доказана способность андрографолида подавлять активность ВИЧ-инфекции, вирусов гриппа, простого герпеса, вируса Эпштейна – Барр, лихорадки Денге, гепатита, вируса папилломы человека, золотистого стафилококка, синегнойной палочки и других патогенных бактерий. А в 2020–2021 гг. появились данные о том, что данный растительный экстракт способен подавлять размножение вируса *SARS-CoV-2* и уменьшать масштабы воспаления при данной инфекции.

Второй компонент комплекса DAST – глициризин является основным действующим веществом солодки, всемирно известного целебного многолетнего растения. Корень и экстракти солодки используют с древних времен при лечении расстройств дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем.

Солодка славится своим отхаркивающим действием, способностью устранять застойные явления в органах дыхания. Помогает заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки за счет усиления выработки защитной слизи и уничтожения микробы хеликобактер пилори. Благодаря антиоксидантной и противовоспалительной активности солодка предупреждает нейродегенеративные заболевания, в частности болезнь Альцгеймера.

Глициризин напрямую подавляет рост ДНК- и РНК-вирусов в клетках. В исследованиях подтверждена его активность против вирусов гриппа А, гепатитов В и С, вируса простого герпеса, вируса Эпштейна – Барр, ВИЧ-инфекции, вируса везикулярного стоматита, коронавирусов, включая *SARS-CoV* и возбудителя текущей пандемии – *SARS-CoV-2*.

Также целебный экстракт стимулирует выработку иммунных белков, которые естественным образом уничтожают вирусы. Снижает активность свободных радикалов, ускоряющих старение и гибель клеток.

Третий компонент формулы DAST – птеростильбен – по праву признан «старшим братом» ресвератрола, природного антиоксиданта и антипротектора, который содержится в красном винограде и красном вине.

Это уникальное биоактивное соединение найдено в чернике и растениях вида птерокарпус. Во всех исследованиях оно продемонстрировало те же уникальные свойства, что и ресвератрол, и даже по ряду позиций, в том числе биодоступности, превзошло их. Птеростильбен способен регулировать процессы

жизнедеятельности клеток так, чтобы те могли выживать даже в самых неблагоприятных условиях – при нехватке питательных веществ, гипоксии, стрессе, накоплении ДНК-повреждений.

Кроме того, это соединение является сильным иммуностимулятором. Оно активирует выработку Т-лимфоцитов, которые обеспечивают первую линию защиты от вирусов и бактерий на слизистых оболочках.

В медицинской литературе приводятся данные об активности птеростильбена в отношении множества вирусов – ВИЧ, вирусов гриппа, возбудителя ближневосточного респираторного синдрома MERS, вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, энтеровирусов, вирусов простого герпеса, респираторно-синцитиальной инфекции и коронавирусов, в том числе *SARS-CoV-2*.

Ферроцерон как источник легкоусваиваемого железа в составе DAST обладает иммуномодулирующим и антианемическим действием. Дотация железа улучшает выработку и функции иммунных клеток и, как следствие, повышает защиту от различных инфекций и пролиферативных процессов, образования атипичных клеток, неоплазий. Прием ферроцеронов в составе комплекса DAST помогает поддерживать уровень гемоглобина, устранять слабость, головокружение, повышать уровень энергии и качество жизни.

Курсовой прием комплекса для повышения иммунитета DAST с ферроцероном рекомендуется взрослым людям для укрепления иммунитета при повышенных физических и умственных нагрузках; восстановления после продолжительных или тяжело протекающих заболеваний, в том числе инфекционных; при неполноценном и несбалансированном питании, в том числе во время соблюдения ограничительных диет; при частой смене климата и часовых поясов, во время стрессовых ситуаций. Противопоказаниями к применению являются индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и период лактации, избыток железа в организме, детский возраст.

Согласно результатам многочисленных исследований, железо как незаменимый микроэлемент для жизни человека обеспечивает не только питание и дыхание всех клеток организма, но и выступает в качестве мощного иммуномодулирующего фактора, повышающего устойчивость к разного рода инфекциям и канцерогенам. Железо в форме ферроцерона, дополненное сильными биостимуляторами в составе формулы российского комплекса DAST, способно оказать эффективную поддержку иммунной системе в современных реалиях жизни. В условиях импортозамещения новая разработка российских ученых приобретает особый стратегический смысл.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Абдулкадыров К. М., Белякова Т. А., Адрианова Г. Биохимическая и гистохимическая оценка баланса железа у больных железодефицитной анемией // Казанский медицинский журнал. 1982; 63 (2): 40–42.
[Abdulkadyrov K. M., Belyakova T. A., Adrianova G. Biochemical and histochemical assessment of iron balance in patients with iron deficiency anemia // Kazanskii meditsinskii zhurnal. 1982; 63 (2): 40–42.]
2. Bassi V., Apuzzi V., Calderaro F., Piroddi M. Successful Treatment of Iron Deficiency Anemia with Ferric Carboxymaltose in an Elderly Patient with Multiple Comorbidities and COVID-19 // Cureus. 2021; 13 (8): e16997. DOI: 10.7759/cureus.16997. eCollection 2021 Aug.
3. Bergamaschi G., Borrelli de Andreis F., Aronico N. et al. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance // Clin. Exp. Med. 2021; 21 (2): 239–246. DOI: 10.1007/s10238-020-00679-4. Epub 2021 Jan 8.

4. Augustine L. F., Mullapudi V., Subramanian S. et al. Infection-iron interaction during COVID-19 pandemic: Time to re-design iron supplementation programs // Kulkarni B. Med Hypotheses. 2020; 143: 110173. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110173. Epub 2020 Aug 10.
5. Drakesmith H., Pasricha S. R., Cabantchik I., et al. Vaccine efficacy and iron deficiency: an intertwined pair? // Lancet Haematol. 2021; 8 (9): e666-e669. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00201-5.
6. Fairhurst E., Dale T. L., Ridge B. D. The biochemical responses to a sustained release preparation of oral iron by women with low iron status // Br. J. Clin. Pract. 1981; 35 (3): 110-115.
7. Toroc K. A review of iron deficiency and replacement // Ther. Hung. 1991; 39 (2): 71-74.
8. Круглов Д. С. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения железодефицитных состояний // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; 4: 26-41.
[Kruglov D. S. Medicines used for the prevention and treatment of iron deficiency conditions // Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. 2017; 4: 26-41.]
9. Биометаллоорганическая химия / Под ред. Ж. Жауэна; пер. с англ. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. С. 272-280.
[Biometalloorganic chemistry / Edited by J. Jauen; translated from English by M.: Binom. Laboratoriya znanii, 2009. Pp. 272-280.]
10. Методы элементоорганической химии. Железоорганические соединения / Под ред. А. Н. Несмeyanova, К. А. Кочешкова. М.: Наука, 1983. 544 с.
[Methods of organoelement chemistry. Iron-organic compounds / Edited by A. N. Nesmeyanov, K. A. Kocheshkov. M.: Nauka, 1983. 544 p.]
11. Абдулкадыров К. М., Белякова Т. А., Адрианова Г. Лечение железодефицитной анемии и профилактика ее рецидивов отечественными железо-содержащими препаратами // Клин. Медицина. 1980; 4: 61-66.
[Abdulkadyrov K. M., Belyakova T. A., Adrianova G. Treatment of iron deficiency anemia and prevention of its recurrence with domestic iron-containing preparations // Klin. meditsina. 1980; 4: 61-66.]
12. Белякова Т. А., Лещев Л. С. Использование ферроцерона для лечения железодефицитной анемии // Тер. Архив. 1975; 47 (6): 115-119.
[Belyakova T. A., Leshchev L. S. The use of ferrocerone for the treatment of iron deficiency anemia // Ter. arkhiv. 1975; 47 (6): 115-119.]
13. Митерев Ю. Г., Воронина Л. Н. Лечение и профилактика железодефицитных анемий // Клин. Мед. 1989; 8: 120-123.
[Miterev Yu. G., Voronina L. N. Treatment and prevention of iron deficiency anemia // Klin. med. 1989; 8: 120-123.]
14. Митерев Ю. Г., Валова Г. М., Замчий А. А. Профилактика и лечение железодефицитной анемии беременных / Анемия и анемические синдромы. Уфа, 1991, 99-101.
[Miterev Yu. G., Valova G. M., Zamchij A. A. Prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women / Anemia and anemicheskie sindromy. Ufa, 1991, 99-101.]
15. Орлова Т. А., Киселев Р. К. Измерения запасов железа в различных видах повседневной деятельности // Космос БиолАвиакосм. Мед. 1989; 23 (6): 77-81.
[Orlova T. A., Kiselev R. K. Measurements of iron reserves in various types of everyday activities // Kosmos Biol Aviakosm. Med. 1989; 23 (6): 77-81.]
16. Кирюхина С. А., Мельникова А. В. Применение ферроцерона в общем лечении пародонтоза // Стоматология. 1977; 56 (3): 10-14.
[Kiryukhina S. A., Melnikova A. V. The use of ferroceron in the general treatment of periodontal disease // Stomatologiya. 1977; 56 (3): 10-14.]

Сведения об авторе:

Лыткина Каринэ Арнольдовна, к.м.н., ревматолог высшей квалификационной категории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Госпиталь ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения г. Москвы; 129336, Россия, Москва, ул. Старовая, 4; Lytkina.k@mail.ru

Information about the author:

Karine A. Lytkina, MD, rheumatologist of the highest qualification category of the State Budgetary Healthcare Institution «War Veterans Hospital # 3 of the Moscow Department of Healthcare»; 4 Startovaya str., Moscow, 129336, Russia; Lytkina.k@mail.ru

Поступила/Received 24.05.2022

Принята в печать/Accepted 26.05.2022