



УДК: 616.155.194.8-02-084

**IRON METABOLISM AND INTESTINAL IRON ABSORPTION IN  
CHRONIC GASTRITIS****ОБМІН ЗАЛІЗА ТА АБСОРБЦІЯ ЗАЛІЗА КИШЕЧНИКОМ ПРИ ХРОНІЧНОМУ  
ГАСТРИТІ**

Рорувч М.У. /Попович М.Ю.

PhD student/аспірантка

ORCID: 0000-0001-7424-8365

Uzhorod National University, Narodna, 1, 88000, Uzhorod, Ukraine

Ужгородський національний університет, площа Народна, 1, 88000, Ужгород, Україна

**Анотація.** Проблема лікування хронічного гастриту, як одного з найчастіших захворювань шлунково-кишкового тракту, набуває особливої актуальності через отримані доказові дані щодо визначальної ролі *H. pylori* інфекції у прогресуванні захворювання і розвитку ускладнень. Значний інтерес представляють результати III Європейського багатоцентрового дослідження резистентності *H. pylori*, що проведене в у 18 країнах Європейського Союзу із включенням 2204 штамів *H. pylori*.

При проведенні досліджень автором використані наступні методи: бібліографічний, математико-статистичний, описового моделювання, структурно-логічний. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Результати вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

Відображено сучасний погляд на проблему хронічного гастриту з точки зору епідеміології, етіології, патогенезу. Викладено уявлення про метаболізм заліза в організмі і патогенетичні механізми формування клінічних і лабораторних симптомів. В статті наведено сучасні методи лабораторної діагностики порушень обміну заліза, дані стосовно частоти клінічних проявів хронічного гастриту, результати дослідження особливостей периферичної крові у пацієнтів із хронічним гастритом в умовах Закарпаття. Обмірковуються патогенетичні механізми виникнення симптомів і синдромів у пацієнтів із хронічним гастритом.

**Ключові слова:** хронічний гастрит, обмін заліза, периферична кров, клініка, Закарпаття.

**Вступ.** Актуальність проблеми лікування хронічного гастриту (ХГ), як одного із найпоширеніших захворювань травного тракту, набуває особливої актуальності з урахуванням отриманих останнім часом доказових даних щодо визначальної ролі *Helicobacter pylori* (HP)-інфекції у прогресуванні означеного захворювання і розвитку його ускладнень. Соціальне значення ХГ визначається його високою питомою вагою у структурі гастроентерологічних захворювань в Україні, що становить приблизно 23% [4]. Зростання захворюваності на ХГ є прогнозованим з огляду на розповсюдженість HP-інфекції, особливостей харчування і традицій населення, соціальних умов проживання, впливу негативних чинників довкілля тощо. Звісно, що виникнення та прогресування ХГ залежить від поєднаної дії на слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки двох груп етіологічних чинників – екзогенних і ендогенних. Серед екзогенних факторів, насамперед, слід виділити аліментарний фактор, зловживання алкоголем, тютюнопаління, тривалий прийом медикаментів, що подразнюють слизову оболонку, вплив хімічних агентів, радіації, застосування сучасних високотехнологічних методів обстеження, інфікування *Helicobacter*



руlori та іншими бактеріями, грибками, паразитами. До ендогенних факторів відносять генетичні, аутоімунні, ендокринні порушення, гіповітамінози, вплив хронічної гіпоксії і інфекцій, дуодено-гастральний рефлекс, рефлекторну дію на шлунок з інших уражених органів [2,8,19]. Вважають, що визначальна етіологічна і патогенетична роль у виникненні ХГ належить НР-інфекції, а НР-асоційований гастрит складає приблизно 85-90% випадків захворювання на ХГ. Як відомо, у зв'язку із збільшенням резистентності НР-інфекції, зростанням захворюваності на ХГ, розроблені і постійно удосконалюються схеми його медикаментозного лікування, оптимізується антихелікобактерна терапія, що знайшло своє відображення в матеріалах Кіотського (2015) і Маастрихтського консенсусів (2016) [16,17].

Наразі значно розширилися уявлення стосовно ролі травного тракту в регулюванні обміну заліза та формуванні залізодефіцитних станів [1,5,7]. Наше знання про те, яким чином організм абсорбує харчове залізо і яким чином контролює зазначений процес у останні роки швидко зросло. Виявлення ключових молекул, включно і регулюючого залізо пептиду гепсидину, і аналіз того, яким чином вони регулюються та взаємодіють, привели до створення інтегрованої моделі управління абсорбцією заліза відповідно до потреб у ньому організму. Не дивлячись на очевидну актуальність даної проблеми для клінічної практики, вивченню особливостей порушень обміну заліза при ХГ присвячено недостатньо робіт, наводяться суперечливі результати клінічних спостережень, має місце мала кількість контрольованих досліджень, відсутня доказова база, не чітко визначені дані щодо біохімічних змін на різних стадіях перебігу захворювання, що і спонукало нас до проведення даного дослідження.

**Мета роботи** – дослідити основні параметри периферичної крові та біохімічні показники, що характеризують обмін заліза у пацієнтів із ХГ в умовах Закарпаття для подальшої оптимізації діагностики, прогнозування перебігу захворювання.

**Матеріали і методи.** Серед обстежених пацієнтів із ХГ, що ввійшли до групи спостереження у 30 (100%) пацієнтів, із яких було 19 (63,3%) чоловіків і 11 (36,7%) жінок. В анамнезі у переважної більшості пацієнтів – 27 із 30, що становить 90,0%, ХГ мав хелікобактерну етіологію, а у решти – 3 (10,0%), був обумовлений іншими причинами. Тривалість захворювання на ХГ у 11 пацієнтів складала до двох років, а у решти 19 - становила від двох до п'яти років. Серед обстежених 14 пацієнтів мешкали у високогірних районах Закарпаття (перша (I) група спостереження), а 16 - у рівнинних районах (друга (II) група спостереження).

Показники кількості еритроцитів і вмісту гемоглобіну в периферичній крові в обстежених були в межах норми. Визначення вмісту заліза в сироватці (СЗ) крові та показника загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки (ЗЗЗС) здійснювали за батофенантроліновою методикою. Показник ненасиченої залізо зв'язуючої здатності сироватки (НЗЗС) обчислювали як різницю між ЗЗЗС та СЗ. Показник насичення трансферину залізом (КНТЗ) визначали як співвідношення вмісту СЗ до ЗЗЗС. Вміст трансферину (ТФ) визначали за показником ЗЗЗС, феритину (ФН) - радіометричним методом.



При проведенні досліджень автором використані наступні методи: бібліографічний, математико-статистичний, описового моделювання, структурно-логічний. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Результати вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

**Результати і обговорення.** Нами було проаналізовано розгорнуті аналізи периферичної крові усіх пацієнтів, результати якого свідчать, що концентрація гемоглобіну, у середньому, становила  $139,75 \pm 8,15$  г/л, зокрема, в обстежених чоловіків, у середньому, становила  $141,82 \pm 7,06$  г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 130 до 150 г/л, а у жінок –  $132,17 \pm 7,86$  г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 120 до 140 г/л. Концентрація гемоглобіну у чоловіків була більшою, ніж у жінок ( $p < 0,05$ ). Нами не виявлено достовірної різниці при порівнянні середніх значень показника концентрації гемоглобіну у пацієнтів обох груп спостереження ( $p > 0,05$ ).

Кількість еритроцитів, у середньому, становила  $4,63 \pm 0,29 \times 10^{12}$ /л, зокрема, у обстежених чоловіків, у середньому, становила  $4,70 \pm 0,27 \times 10^{12}$ /л, а у жінок –  $4,38 \pm 0,23 \times 10^{12}$ /л, при індивідуальних коливаннях показника у чоловіків – від  $4,2$  до  $5,0 \times 10^{12}$ /л, а у жінок – від  $4,0$  до  $4,6 \times 10^{12}$ /л. Кількість еритроцитів у чоловіків була більшою, ніж у жінок ( $p < 0,05$ ). Ми не виявили достовірної різниці при порівнянні середніх значень показника кількості еритроцитів у обстежених обох груп ( $p > 0,05$ ).

Кількість лейкоцитів у чоловіків, у середньому, становила  $5,92 \pm 1,21 \times 10^9$ /л, при індивідуальних коливаннях показника від  $4,5$  до  $8,7 \times 10^9$ /л, а у жінок –  $5,47 \pm 1,17 \times 10^9$ /л, при індивідуальних коливаннях показника від  $4,4$  до  $7,3 \times 10^9$ /л. В цілому в обстежених кількість лейкоцитів становила  $5,83 \pm 1,19 \times 10^9$ /л. Нами не виявлено достовірної різниці між середніми значеннями показників кількості лейкоцитів залежно від статі, а також у групах залежно від місця проживання ( $p > 0,05$ ).

Кількість тромбоцитів у обстежених, у середньому, становила  $202,14 \pm 17,29 \times 10^9$ /л, зокрема, у чоловіків, у середньому,  $201,82 \pm 17,36 \times 10^9$ /л, а у жінок –  $203,33 \pm 18,62 \times 10^9$ /л, при індивідуальних коливаннях показника у чоловіків – від  $180$  до  $240 \times 10^9$ /л, а у жінок – від  $180$  до  $230 \times 10^{12}$ /л. Нами не виявлено достовірної різниці між середніми значеннями показників кількості тромбоцитів залежно від статі, а також при порівнянні у групах залежно від місця проживання ( $p > 0,05$ ).

Дані щодо визначених нами основних показників, що характеризують стан обміну заліза у обстежених дозволили встановити, що вміст ЗС, у середньому, становив  $16,22 \pm 1,23$  мкмоль/л, зокрема, у чоловіків, у середньому, становив  $16,61 \pm 1,09$  мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від  $14,46$  до  $18,57$  мкмоль/л, а у жінок –  $14,79 \pm 0,34$  мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від  $14,34$  до  $15,22$  мкмоль/л. Вміст ЗС у чоловіків був більшим, ніж у жінок ( $p < 0,001$ ). Вміст ЗС у обстежених пацієнтів із високогірних районів був більшим, ніж у пацієнтів, які мешкали у рівнинній місцевості ( $p < 0,05$ ), що



можливо було пов'язано із особливостями харчування.

Показник ЗЗЗС у обстежених, у середньому, становив  $104,87 \pm 16,68$  мкмоль/л, у чоловіків ЗЗЗС, відповідно,  $100,77 \pm 16,25$  мкмоль/л, а у жінок –  $119,92 \pm 6,93$  мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника у чоловіків – від 60,77 до 114,36 мкмоль/л, а у жінок – від 110,51 до 129,49 мкмоль/л. Показник ЗЗЗС у жінок був меншим, ніж у чоловіків ( $p < 0,05$ ).

Показник НЗЗС у чоловіків, у середньому, становив  $84,16 \pm 16,81$  мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 42,20 до 97,12 мкмоль/л, а у жінок –  $105,13 \pm 6,72$  мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 96,00 до 114,37 мкмоль/л. В цілому у обстежених пацієнтів показник НЗЗС становив  $88,65 \pm 17,46$  мкмоль/л. Показник НЗЗС у жінок був більшим, ніж у чоловіків ( $p < 0,05$ ).

Показник НТЗ у пацієнтів, у середньому, становив  $16,19 \pm 4,94\%$ , зокрема, у обстежених чоловіків показник НТЗ, у середньому, становив  $17,24 \pm 5,09\%$ , а у жінок –  $12,35 \pm 0,59\%$ , при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 13,8 до 30,6%, а у жінок – від 11,7 до 13,1%. Показник НТЗ у чоловіків був більшим, ніж у жінок ( $p < 0,05$ ).

Показник вмісту ТФ у середньому, становив  $4,09 \pm 0,65$  г/л. У обстежених чоловіків вміст ТФ, у середньому, становив  $3,93 \pm 0,63$  г/л, а у жінок –  $4,68 \pm 0,27$  г/л, при індивідуальних коливаннях показника у чоловіків від 2,3 до 4,46 г/л, а у жінок – від 4,31 до 5,05 г/л. Вміст ТФ у жінок був більшим, ніж у чоловіків ( $p < 0,05$ ). Вміст ТФ у обстежених пацієнтів II групи був більшим, ніж у пацієнтів I групи ( $p < 0,05$ ).

Вміст ФН в обстежених чоловіків, у середньому, становив  $13,43 \pm 1,31$  мкг/л, при індивідуальних коливаннях показника від 10,94 до 16,03 мкг/л, а у жінок –  $10,42 \pm 0,69$  мкг/л, при індивідуальних коливаннях показника від 9,43 до 11,33 мкг/л. В цілому вміст ФН становив  $12,78 \pm 1,73$  мкг/л. Вміст ФН у чоловіків був більшим, ніж у жінок ( $p < 0,05$ ). Вміст ФН у обстежених I групи був меншим, ніж у пацієнтів II групи ( $p < 0,05$ ).

В результаті проведеного нами дослідження стану периферичної крові у пацієнтів із ХГ виявлено, що вивчені показники перебували в межах нормальних значень. Ми виявили, що середні значення показників концентрації гемоглобіну та кількості еритроцитів у чоловіків були більшими, ніж у жінок ( $p < 0,05$ ), при цьому середні значення показників кількості лейкоцитів і тромбоцитів у чоловіків та жінок не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Ми не виявили достовірної різниці між середніми значеннями показників периферичної крові у пацієнтів I і II груп ( $p > 0,05$ ).

Досліджені нами у показники вмісту ЗС, НТЗ та вмісту ТФ крові перебували в межах нормальних значень, а показники ЗЗЗС, НЗЗС, вмісту ФН перевищували норму. Ми виявили, що середні значення показників ЗС, НТЗ, вмісту ФН у чоловіків були більшими, ніж у жінок ( $p < 0,05$ ), а середні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС та вмісту ТФ були меншими ( $p < 0,05$ ). У чоловіків середні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС перевищували норму, а середні значення показників вмісту ФН були нижче норми, при цьому ми також виявили, що максимальні значення показника НТЗ перевищували норму, а



мінімальні значення показника вмісту ТФ були нижче нормальних. У жінок показники ЗЗЗС, НЗЗС та вмісту ТФ перевищували норму, а показники НТЗ, вмісту ФН були нижчі від нормальних значень

Середні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС і вмісту ТФ у жителів високогірних районів були меншими, ніж у жителів рівнинних ( $p < 0,05$ ), а середні значення показників вмісту ЗС, НТЗ, вмісту ФН були, відповідно, більшими ( $p < 0,05$ ). Отримані нами результати очевидно є наслідком відмінностей у традиціях харчування. Можна висловити припущення, що мешканці високогірних районів більше споживають продуктів тваринного походження, а жителі рівнинних районів більше рослинного походження.

Абсорбція харчового заліза, яке може бути представлене у формі гему або негемовій формі, здійснюється зрілими ворсинками ентероцитів дванадцятипалої кишки та проксимальними відділами голодної кишки. Першим етапом у процесі абсорбції є поглинання заліза ентероцитом через апікальну мембрану із просвіту тонкої кишки. Це опосередковується двовалентним транспортером металів 1 (divalent metal transporter 1 – DMT1) щіткової облямівки, що, як випливає з його назви, транспортує залізо у закисній – фероформі. Проте, більша частина заліза, яка надходить у просвіт дванадцятипалої кишки з їжею перебуває у окисній або фері-формі, і тому повинна бути відновлена перед поглинанням ентероцитами. Відновлення заліза, ймовірно, здійснюється ферментативним шляхом, за допомогою фері-редуктази щіткової облямівки і Dcytb – недавно описаного вагомго претендента на цю роль. Внутрішньоклітинний рух заліза в середині ентероцита, від мембрани щіткової облямівки до базолатеральної мембрани, вивчений недостатньо. Залізо у клітині може зв'язуватись з супровідною молекулою (шапероном) для забезпечення власного розчинного стану, але на даний час жодну з таких молекул не виявлено. Залізо, що не передане організму, включається у склад феритину – молекули зберігання заліза і втрачається, коли злущується на верхівці ворсинки. Вихід заліза через базальну мембрану у кров опосередковується транспортним білком фероportiном-1 (ferroportin 1), який також залучений у його експорт з інших типів клітин, включаючи макрофаги [9]. Крім фероportiну 1 абсорбція заліза через базолатеральну мембрану з ентероцита додатково потребує ферооксидази гепгестину (hephaestin). Не зважаючи на те, що роль цього білка не було остаточно визначено, його здатність окиснювати двовалентне залізо у тривалентне виявлено, що є важливим для його функції.

Кількість заліза, яку абсорбують ентероцити, залежить від впливу різноманітних факторів, зокрема від рівнів його запасів у організмі, зміни швидкості еритропоезу, гіпоксії, запалення та вагітності. Зазначені фактори ведуть до змін деоденальної експресії головних молекул транспорту заліза ентероцитів, зокрема DMT1, Dcytb і ferroportin 1, як на рівні mRNA, так і на білковому рівні.

Можливо, що найбільш важливе досягнення у розумінні інтестинальної абсорбції заліза було реалізоване завдяки тому, що печінка відіграє центральну роль у регулюванні даного процесу. Хоча давно було відомо про те, що печінка



є головним місцем збереження надлишку заліза, пряма роль, яку вона відіграє у регулюванні абсорбції заліза стала очевидною з виявленням регулюючого залізо гормону гепсидину [1,14]. Цей пептид секретується гепатоцитами у кров, де він діє як інгібітор абсорбції заліза, вивільнення його з макрофагів і клітин інших типів. Продукція гепсидину знижувалась під впливом стимулів, відомих як такі, що збільшують абсорбцію заліза (наприклад, дефіцит заліза або підвищений еритропоез) і збільшувалася в умовах, коли абсорбція знижувалася (наприклад, перевантаження залізом чи запалення) [10,15]. Недавно було показано, що гепсидин взаємодіє безпосередньо з феропортином-1 на поверхні клітин HEK-293, призводячи до його розпаду [13]. Якщо зазначене також відбувається і на базолатеральній мембрані ентероцита, тоді це може пояснити пригнічення абсорбції заліза гепсидином у вигляді редукції феропортину-1, що буде зменшувати переміщення заліза в організм.

Механізм, за допомогою якого регулюються компоненти поглинання заліза щіточкової облямівки DMT1 і Dcytb не достатньо зрозумілий. Залізо залежне регулювання DMT1 може відбуватися при посередництві залізорегулюючих протеїнів (iron regulatory proteins) – IRPs. Ці молекули зв'язуються із залізочутливими елементами (iron responsive elements – IREs) в mRNA-транскриптах різних генів і впливають на їх експресію. Таке зв'язування залежить від рівнів внутрішньоклітинного заліза. Головний варіант зв'язування DMT1, експресованого в ентероцитах, містить мотив IRE і зв'язування IRPs з mRNA DMT1, при низьких рівнях внутрішньоклітинного заліза, стабілізує цей сигнал, збільшуючи рівень білку DMT1. Оскільки Dcytb регулюється рівнями внутрішньоклітинного заліза у тому ж напрямку, як і DMT1, сигнал Dcytb не містить мотив IRE і не може регулюватись безпосередньо впливом IRP.

Іншим наслідком відкриття гепсидину став переконливий доказ проти існуючої тривалий час гіпотези про регулювання абсорбції заліза запрограмованими криптами. З 60-х років минулого століття було висунуто гіпотезу, що сигнали організму, які змінюють абсорбцію заліза були визначені в ентероцитах, що утворюються у криптах дванадцятипалої кишки, запрограмованих до збільшення або зменшення абсорбції заліза після їх дозрівання [11]. Дана гіпотеза базувалась на наявності періоду затримки між сигналом до зміни абсорбції заліза та фактичною її зміною впродовж кількох днів. Період затримки інтерпретували як час, необхідний для програмованого дозрівання клітин крипт та перетворення в абсорбуючі ентероцити мікроворсинок. На моделі щурів із стимульованим еритропоезом було продемонстровано [12], що зазначений період затримки відображає час, необхідний організму для визначення потреби у зміні абсорбції і зміні експресії гепсидину, і як тільки це відбувається зазначені зміни настають швидко. Демонстрація того, що гепсидин є основною молекулою регулювання абсорбції і виявлення його взаємодії з феропортином-1 [13], експресованим тільки на зрілих ентероцитах, забезпечила прямий доказ того, що сигнали від організму можуть сприйматися тільки зрілими ентероцитами мікроворсинок. Усі разом зазначені дані забезпечують переконливий доказ того, що клітини кишкових крипт не відіграють провідну роль у регулювання абсорбції заліза.



Хоча відкриття гепсидину і його впливів на абсорбцію заліза кишечником становлять головні досягнення у розумінні гомеостазу заліза в організмі, все ще залишається не вирішеним питання - яким чином експресія гепсидину змінюється у відповідь на потреби організму у залізі. Проте, недавній аналіз пацієнтів зі спадковими порушеннями перевантаження заліза призвів до виявлення трьох молекул, які відіграють важливу роль у цьому шляху регулювання.

Першим з них був описаний HFE, видозмінений при гемохроматозі – найбільш загальній формі порушень перевантаження залізом. Пацієнти мали підвищену абсорбцію заліза, незважаючи на адекватні або високі запаси заліза в організмі, що вказувало на нездатність до належного обмеження абсорбції. Таке спостереження, у поєднанні з широкою підтримкою моделі запрограмованості крипт, спонукало більшість дослідників зосередитись на кишкових криптах як місці дії HFE. Мутації HFE призводять до недоречно низьких рівнів гепсидину як у людей, так і у мишей, що дозволило висловити припущення, що HFE залучений у регулювання експресії гепсидину. Оскільки остання істотно обмежується печінкою, це забезпечило незаперечний доказ того, що HFE проявляє свій ефект у клітинах печінки, а не у інтестинальних криптах. Регулювання заліза HFE діє на вищому рівні, ніж гепсидин і печінка є найбільш імовірною ділянкою активності HFE. Подальші дослідження показали, що HFE, як і гепсидин, найбільш стійко експресований у гепатоцитах, що наводить на думку про те, що гепатоцити є саме тими клітинами, в яких HFE виявляє свій вплив на експресію гепсидину [18].

Рецептор трансферину-2 (TfR2) також стійко експресований на гепатоцитах. Цей білок є гомологом класичного TfR1 і може також акцептувати з крові залізо, що зв'язане із трансферином, шляхом опосередкованого рецептором ендоцитозу. Хоча мутації TfR2 поширені набагато менше, ніж мутації HFE, проте вони спричиняють захворювання перевантаження залізом із симптомами дуже подібними до симптомів при гемохроматозі, пов'язаному із мутаціями HFE [11]. Подальші дослідження показали, що розпад TfR2 призводить до таких же неналежно низьких рівнів гепсидину, пов'язаних із руйнуванням HFE, наводячи на думку про те, що TfR2 і HFE є частиною одного і того ж шляху регулювання.

Зовсім недавно виявлено ще одного представника цієї регулюючої мережі – гемоювелін. Його молекула експресується на гепатоцитах і має порушену структуру у більшості випадків ювенільного гемохроматозу – рідкісному стані, який призводить до швидкого завантаження залізом більш серйозного ступеня ніж те, що пов'язане з мутаціями HFE або TfR2. Пацієнти з ювенільним гемохроматозом не продукують рівні гепсидину, які можна виявити, незважаючи на їх високе перевантаження залізом, що наводить на думку, що гемоювелін абсолютно необхідний для продукції гепсидину і, разом з HFE і TfR2, перебуває на шляху регулювання гомеостазу заліза на більш вищому рівні, ніж гепсидин.

Яким чином зазначені молекули контролюють потреби організму в залізі і прямо регулюють експресію гепсидину остаточно поки не встановлено. Будь-



який шлях регулювання повинен дозволяти гепатоцитам визначати події, що відбуваються у віддалених ділянках організму, такі як зміна потреби у залізі еритроїдних клітин, що розвиваються у кістковому мозку. Насичення трансферину спочатку розглядали як регулятор абсорбції заліза, показано пряму кореляцію між рівнем трансферину та експресією mRNA гепсидину печінки у щурів після гемолізу або переведення від контрольного харчового раціону до раціону, збідненого на залізо. Рівні циркулюючого трансферину можуть бути ідеальним індикатором потреби організму у залізі, оскільки білок переважно захоплюють клітини, що потребують його. Тому, коли потреби клітин у залізі зростають, рівні трансферину знижуються і навпаки.

Недавно було запропоновано механізм виявлення трансферину, що включає і HFE і TfR2 на мембрані гепатоцита [11]. HFE і трансферин зв'язують паралельні ділянки TfR1. При нормальних умовах, HFE було виявлено як на плазматичній мембрані, так і у TfR1-вмісних ендосомах; проте, коли здійснювали обробку ліній клітин трансферином, HFE було виявлено тільки на плазматичній мембрані, що свідчить перемогу трансферину над HFE у конкуренції за зв'язування TfR1. Нами висунуто припущення, не зв'язаний HFE на поверхні клітини здатний стимулювати шлях сигнальної трансдукції що призводить до збільшення експресії гепсидину. Це може пояснити зменшення експресії гепсидину, що має місце при гемохроматозі, коли HFE зруйнований.

TfR2 може відігравати подібну роль у регулюванні експресії гепсидину у відповідь на рівні циркулюючого трансферину. Проте, у цьому випадку наявне свідчення, яке припускає, що білок TfR2 стабілізується шляхом зв'язування трансферину [1]. Якщо сигнал збільшення експресії гепсидину продукується TfR2, стабілізація цієї молекули трансферином буде підтримувати цей сигнал. Зниження рівнів трансферину буде знижувати цей сигнал, зменшуючи експресію гепсидину та збільшуючи абсорбцію заліза.

Печінкові запаси заліза також можуть брати участь у регулюванні синтезу гепсидину шляхом зміни поверхневої експресії TfR1 у гепатоцитах [11]. Низькі рівні внутрішньоклітинного заліза збільшують рівень експресії TfR1 на поверхні клітини, роблячи цю молекулу більш доступною до взаємодії з HFE. Підвищені рівні TfR1 можуть також ефективно перемагати TfR2 у конкуренції за зв'язування з трансферином, оскільки TfR2 має спорідненість до трансферину приблизно у 25 разів меншу, ніж TfR1. Поєднаний ефект виражається зменшенням сигналу до продукування гепсидину, коли запаси заліза у гепатоцитах низькі. Протилежне відбувається коли запаси заліза високі і експресія TfR1 на поверхні клітини знижена. Тому, експресія гепсидину, буде регулюватися шляхом поєднаного ефекту рівнів трансферину, які визначають використання заліза організмом та його запаси у гепатоцитах.

Наявність двох паралельних шляхів (один потребує HFE, а інший TfR2) для регулювання експресії гепсидину пояснює фенотипи, що спостерігалися при руйнуванні різних молекул. Мутації у HFE або TfR2 спричиняють порівняно м'яке перевантаження залізом, з рівнями гепсидину нижчими, ніж очікувані, але які можливо виявити.

Мутації гемоювеліну призводять до набагато більшого завантаження





заліза, при якому абсорбція заліза не може бути зниженою, розуміючи, що гемоювелін є необхідним для продукції гепсидину. Гемоювелін може взаємодіяти з кістковими морфогенетичними білковими рецепторами і посилювати сигнал, що виробляється зв'язуванням ліганду, до чого здатні інші члени групи RGM. Малоімовірно, що гемоювелін відіграє таку роль у природних умовах (*in vivo*), подібно до кісткових морфогенетичних протеїнів, залучених у процес ембріонального розвитку. Це збільшує імовірність того, що гемоювелін виконує подібну функцію у гепатоцитах шляхом ініціювання або посилення шляху трансдукції сигналу, регулюючи гепсидин у відповідь на рівні трансферину, безпосередньо взаємодіючи з HFE, TfR1 або TfR2.

### Висновки

Результати проведених нами досліджень периферичної крові у пацієнтів із ХГ свідчать, що вивчені показники перебували в межах нормальних значень незалежно від району проживання.

Середні значення показників концентрації гемоглобіну та кількості еритроцитів у чоловіків були більшими, ніж у жінок ( $p < 0,05$ ), при цьому середні значення показників кількості лейкоцитів і тромбоцитів у чоловіків та жінок не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Не виявлено тендерної достовірної різниці між середніми значеннями показників периферичної крові у пацієнтів I і II груп ( $p > 0,05$ ).

Показники вмісту ЗС, НТЗ та вмісту ТФ крові у пацієнтів із ХГ перебували в межах нормальних значень, а показники ЗЗЗС, НЗЗС, вмісту ФН перевищували норму. Середні значення показників ЗС, НТЗ, вмісту ФН у чоловіків були більшими, ніж у жінок ( $p < 0,05$ ), а середні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС та вмісту ТФ були меншими ( $p < 0,05$ ).

Середні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС і вмісту ТФ у жителів високогірних районів були меншими, ніж у жителів рівнинних ( $p < 0,05$ ), а середні значення показників вмісту ЗС, НТЗ, вмісту ФН були, відповідно, більшими ( $p < 0,05$ ). Отримані нами результати очевидно є наслідком відмінностей у традиціях харчування. Можна висловити припущення, що мешканці високогірних районів більше споживають продуктів тваринного походження, а жителі рівнинних районів - рослинного.

### Література

1. Видиборець С., Борисенко Д. Гепсидин, трансферин, феритин: фізіологічна роль як центральних регуляторів обміну заліза в організмі. Science Review. 2019. №10(27), С. 8-15. Available at: DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_sr/30122019/6862](https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30122019/6862)

2. Герасимова О. О., Овсієнко Є. В. Результати VEN-частотного аналізу фармакотерапії пацієнтів із хронічним гастродуоденітом у закладі охорони здоров'я м.Харкова. Соціальна фармація в охороні здоров'я. Т.4, № 2. С. 70-75. doi: 10.24959/sphhcj.18.112.

3. Демина Э. А., Иванова В. С. К вопросу радиационной безопасности диагностического облучения в онкологии. Променева диагностика, променева терапия. 2019. № 3-4. С. 38-43.



4. Степанов Ю. М. Хвороби органів травлення та гастроентерологічна допомога населенню України: здобутки, проблеми та шляхи вирішення. Здоров'я України. 2014. № 3. С. 10-11.

5. Ajioka R.S., Levy J.E., Andrews N.C., Kushner J. P. Regulation of iron absorption in Hfe mutant mice. *Blood*. 2002. № 100. P. 1465–1469,

6. Chen H., Su T., Attieh Z.K., Fox T.C., McKie A.T., Anderson G.J., Vulpe C.D. Systemic regulation of Hephaestin and Ireg1 revealed in studies of genetic and nutritional iron deficiency. *Blood*. 2003. № 12. P. 1893–1899.

7. Chung J, Wessling-Resnick M. Molecular mechanisms and regulation of iron transport. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2003. № 40. P. 151–182.

8. Derpak Yu. Yu., Vydyborets S. V. Pattern of active blood donors donating for more than 10 years based on the results of laboratory, morphologic, biochemical and biophysical tests of peripheral blood. *Wiad. Lek.* 2019, tom. LXXII, nr.12, cz.I, P. 2344-2347. Available at: DOI: 10.36740/Wlek201012144

9. Donovan A, Lima C. A , Pinkus J. L., Pinkus G. S., Zon L.I., Robine S., Andrews N. C. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. 2005. №1. pp. 191–200.

10. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003. № 102. P. 783–788.

11. Frazer D. M., Anderson G. J. The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues? *Blood Cells Mol Dis*. 2003. № 30. P. 288–297.

12. Frazer D. M., Inglis H. R., Wilkins S.J., Millard K. N., Steele T. M., McLaren G. D., McKie A.T., Vulpe C.D., Anderson G. J. Delayed hepcidin response explains the lag period in iron absorption following a stimulus to increase erythropoiesis. *Gut*. 2004. № 53. P. 1509–1515.

13. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, McVey Ward D, Ganz T, and Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004. № 306. P. 2090–2093,

14. Nicolas G., Bennoun M., Devaux I., Beaumont C., Grandchamp B., Kahn A., Vaulont S. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001. № 98. P. 8780–8785.

15. Nicolas G., Chauvet C., Viatte L., Danan J.L., Bigard X., Devaux I., Beaumont C., Kahn A., Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002. № 110. P. 1037–1044.

16. Sugano K., Tack J., Kuipers E. Faculty members of Kyoto global consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015. № 64(9). P. 1353-1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.

17. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the MaastrichtV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017. № 66(1). P. 6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

18. Zhang A., Xiong S., Tsukamoto H., Enns C. A. Localization of iron



metabolism-related mRNAs in rat liver indicate that HFE is expressed predominantly in hepatocytes. *Blood*. 2004. № 103. P. 1509–1514,

19. Yildirim-Kahriman S. Non-intrinsic cancer risk factors. *Exp Oncol*. 2021. No 43(4). P. 290-297. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol.43-no-4.16804>

**Abstract.** *The problem of treatment of chronic gastritis in servicemen, as one of the most common diseases of the gastrointestinal tract, is especially relevant in the light of the evidence on the determining role H. pylori infection in the progression of the disease and its complications. The III European Multicenter Resistance Survey of H. pylori, which covered from 18 countries of the European Union with the inclusion of 2204 strains of H. pylori, is of considerable interest.*

*In conducting research, the authors used: bibliographic method, mathematical and statistical and cost-effectiveness method, descriptive modeling, structural and logical method of research. Statistical analysis of the obtained results were made using Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). The results were considered statistically reliable at  $p < 0,05$ .*

*Some ideas of iron metabolism in an organism and pathogenetic mechanisms of clinical and laboratory symptoms are briefly presented. This review deals with up-to-date methods of the laboratory diagnostics of chronic gastritis. Some ideas of iron metabolism in an organism and pathogenetic mechanisms of clinical and laboratory symptoms are briefly presented. A conclusion is drawn about the integrated approach to the diagnostics of chronic gastritis diagnostics in Transcarpatia. We discuss the pathogenic mechanisms of symptoms and syndromes in patients with chronic gastritis.*

**Key words:** *chronic gastritis, iron metabolism, peripheral blood, clinic, Transcarpatia.*

Стаття відправлена: 27.11.2022 р.  
© Попович М.Ю.