doi: 10.17116/hirurgia2015529-34

Изменения показателей обмена железа в крови больных раком желудка

Д.м.н., проф. И.А. ГОРОШИНСКАЯ, член-корр. РАН В.Ф. КАСАТКИН, к.ф.-м.н. О.В. ТАРНОПОЛЬСКАЯ*, к.м.н. М.Л. МАЛЕЙКО, д.м.н., проф. Ю.А. ГЕВОРКЯН, Л.А. НЕМАШКАЛОВА

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (дир. — проф. О.И. Кит) Минздрава России, Ростов-на-Дону

Blood iron metabolism in patients with stomach cancer

I.A. GOROSHINSKAYA, V.F. KASATKIN, O.V. TARNOPOL'SKAYA, M.L. MALEYKO, YU.A. GEVORKYAN, L.A. NEMASHKALOVA

Rostov Research Cancer Institute (director — professor O.I. Kith), Health Ministry of the Russian Federation, Rostov-on-Don

***Цель* — изучить динамику изменений показателей обмена железа у больных раком желудка II и III стадий до 7-го дня после операции. *Материал и методы.* На биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 определяли содержание ферритина, трансферрина, железа сыворотки и ненасыщенную железосвязывающую способность у 24 больных раком желудка до операции и на 1, 3 и 7-й день после операции. Группу сравнения составили доноры без онкологических заболеваний. *Результаты.* До операции у больных изучаемые показатели находились в пределах нормы, за исключением уровня сывороточного железа и гемоглобина. В послеоперационном периоде (на 7-й день) статистически достоверно ($p<0,05$; *U*-критерий Манна—Уитни) по отношению к показателям у доноров был повышен уровень ферритина на 160%, уровень трансферрина снижен на 78%. Значительно (на 300%) снизилась общая железосвязывающая способность. С 1-го по 7-й день после операции у больных имеет место значительное изменение содержания железа в сыворотке. Высказано предположение о детоксикационной роли возросшего уровня ферритина как об одном из механизмов, объясняющих эффективность интраоперационной аутоплазмохимиотерапии.**

Ключевые слова: ферритин, трансферрин, ненасыщенная железосвязывающая способность, железо сыворотки, рак желудка.

***Aim.* To investigate the changes of iron metabolism values in patients with stomach cancer degree II and III within 7 days after surgery. *Material and methods.* Levels of ferritin, transferrin, serum iron and unsaturated iron binding capacity were defined in 24 patients with stomach cancer preoperatively and in 1, 3 and 7 days after surgery using biochemical analyzer Cobas Integra 400. Comparison group included donors without cancer. *Results*. Studied parameters were normal before surgery excluding serum iron and hemoglobin. Level of ferritin significantly increased by 160% and transferrin decreased by 78% in comparison with those in donors in 7 days postoperatively ($p<0.05$; Mann—Whitney criterion). Total iron binding capacity considerably reduced by 300%. There are significant changes of serum iron values from the 1st to the 7th days postoperatively. It is suggested the supposition about detoxication role of increased level of ferritin as one of the mechanisms explaining efficiency of intraoperative autoplasmachemotherapy.**

Keywords: ferritin, transferrin, unsaturated iron binding capacity, serum iron, stomach cancer.

Введение

Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости раком желудка, он остается одной из самых распространенных форм злокачественных новообразований. В России в структуре онкозаболеваемости и смертности рак желудка занимает 3-е и 2-е место соответственно. В связи с этим актуальны исследования, посвященные изучению и лечению этого заболевания. При этом рак желудка является одним из онкологических заболеваний, течение которых нередко сопровождается анемией и изменением показателей, характеризующих метаболизм железа.

Многочисленные ферменты и коферменты нуждаются в железе, например пероксидазы, каталаза, цитохромы, многие ферменты цикла Кребса, моноаминоксидаза и др. Общее содержание железа в организме составляет 3—3,5 г. Около 2,5 г (70%) находятся в эритроцитах или их предшественниках в костном мозге. В плазме содержится только около 2,5 мг железа. Ферритин является основным внутриклеточным белком, запасающим железо. Ферритин состоит из двух компонентов — апоферритина (белковой части) и небелковой части, содержащей

© Коллектив авторов, 2015

Тарнопольская О.В. — вед.науч.сотр. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ; 344037 Ростов-на-Дону, 14 линия, 63; *e – mail: rnioi.biochem@gmail.com

мицеллу гидрофосфата Fe^{3+}. Апоферритин — глобулярный белок, состоящий из 24 субъединиц, образующих оболочку вокруг полости, которая может вместить до 4500 атомов железа [11, 12]. Ферритин также способен связывать ионы других металлов, некоторые из них являются токсичными (алюминий, бериллий, медь). В отношении таких ионов ферритин действует как детоксикант. Существует прямая корреляция между концентрацией ферритина в сыворотке и запасами ферритина в тканях. Это подтверждено прямыми методами определения содержания железа (количественная флеботомия и биопсия костного мозга). Концентрация ферритина в сыворотке, равная 1 нг/мл, соответствует 8 мг депонированного железа. Ферритин печени играет роль депо железа для всего организма. Ферритин в слизистой оболочке тонкой кишки служит для переноса железа из просвета кишечника к трансферрину сыворотки; плацентарный ферритин переносит железо от материнского трансферрина к фетальному; ферритин ретикулоэндотелиальной системы адсорбирует железо, освобожденное при деструкции эритроцитов, с целью его реутилизации для синтеза гемоглобина. В физиологических условиях биосинтез апоферритина стимулируется железом. Ферритин синтезируется в клетках печени, селезенки, костного мозга, сердечной мышцы, легких, почек, щитовидной железы, плаценты, тонкой кишки, поджелудочной железы, в лейкоцитах. Эти клетки наиболее богаты ферритином [8].

Хорошо изучена железодепонирующая роль ферритина, которая позволяет организму сохранять железо в нетоксичной, растворимой, легкодоступной форме, из которой оно может быть мобилизовано для синтеза гемоглобина и негемовых железосодержащих белков. Определение концентрации ферритина в сыворотке крови является полезным в клинической практике неинвазивным индикатором запасов железа у больного.

Определение концентрации ферритина для оценки метаболизма железа у больного особенно целесообразно в комбинации с определением содержания трансферрина и железа. Транспорт ионов Fe в плазме крови происходит через образование комплекса железа с белком плазмы апотрансферрином с последующим образованием трансферрина. Для связывания с трансферрином железо должно быть окислено до Fe^{3+}, что осуществляется церулоплазмином. Одна белковая молекула может перемещать максимально два иона Fe^{3+}. Железо в сыворотке почти полностью связано с трансферрином. Снижение концентрации трансферрина отмечено при злокачественных новообразованиях [9, 10]. Доказано, что дефицит железа является наиболее частой причиной анемии, характерной для многих больных раком желудка. Железодефицитная анемия существенно ухудшает состояние больных и затрудняет проведение противоопухолевой терапии [9]. В то же время предполагается роль избытка железа в развитии злокачественного процесса [4, 6, 13].

В норме только одна треть мест связывания трансферрина занята железом. Дополнительное количество железа, которое может быть связано, именуют ненасыщенной (или латентной) железосвязывающей способностью (НЖСС). Сумма содержащегося в сыворотке железа и уровня НЖСС представляет собой общую железосвязывающую способность (ОЖСС), определяющуюся как максимальная концентрация железа, которое может связать трансферрин.

Материал и методы

В исследование были включены данные о 24 больных местно-распространенным раком желудка II—III стадии, которым были выполнены радикальные вмешательства: субтотальная резекция либо гастрэктомия в сочетании с расширенной лимфаденэктомией в объеме D2. Нами изучены лабораторные данные перед операцией и через 1, 3 и 7 сут после нее. В качестве группы сравнения (контрольной группы) использовали те же показатели обмена железа у 22 человек без онкологических заболеваний из числа сотрудников института. Исследование проводили в период с сентября по ноябрь 2013 г. В группе больных раком желудка было 20 мужчин и 4 женщины, в контрольной группе — 15 мужчин и 7 женщин. В сыворотке крови определяли уровень ферритина (в нг/мл), трансферрина (в г/л), железа и НЖСС (в мкмоль/л) с помощью анализатора Cobas Integra 400 plus (Roshe Diagnostics, Швейцария). Числовые показатели анализировали с помощью приложений Excel и Statistika 6.0. Статистическую значимость различий оценивали с помощью *U*-критерия Манна—Уитни (непараметрический критерий) и *t*-теста Стьюдента (параметрический критерий)

Результаты и обсуждение

В обследованных группах не наблюдалось видимых различий в изучаемых показателях у мужчин и женщин. Результаты представлены в **таблице**. Полученные показатели обмена железа в двух сравниваемых группах заносили в приложение Statistika 6.0. и получали корреляционную матрицу, свидетельствующую о степени корреляционных связей между изучаемыми показателями.

На **рис. 1** представлены полученные данные — матрицы с коэффициентами корреляции. Жирным курсивом выделены статистически значимые ($p<0,05$) коэффициенты. Как видно на **рис. 1**, у здоровых и больных имеет место высокая прямая кор-

Показатели системы обмена железа у больных раком желудка до операции и в контрольной группе (Mean±*SD* — среднее ± стандартное отклонение)

Показатель обмена железа	Норма	Больные раком желудка (*n*=24)	Контрольная группа (*n*=22)
Гемоглобин,г/л	М: 130—170 Ж: 120—150	110±29	124±22
Трансферрин, г/л	М: 2,3—4,0 Ж: 3,0—3,8	2,7±0,62	2,9±0,5
Ферритин, нг/мл	М: 20—300 Ж: 10—120	116±223	116±100
Железо, мкмоль/л	М: 10,6—28,3 Ж: 6,6—26,0	8,9±6,1	17±5
НЖСС, мкмоль/л	20—62	56±17	48±13

Примечание. М — мужчины, Ж — женщины.

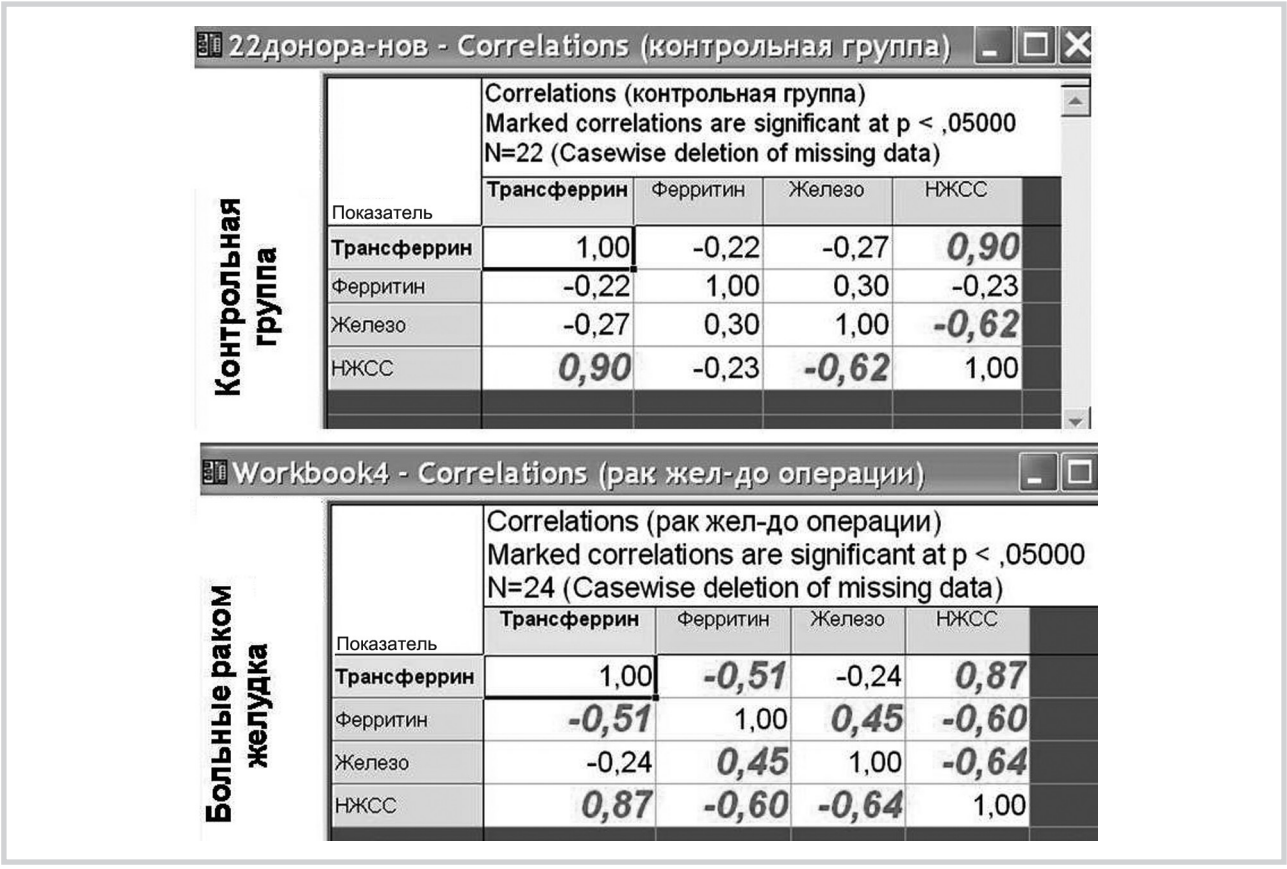

Рис. 1. **Корреляционные связи изучаемых показателей обмена железа в сравниваемых группах.**

реляционная связь между уровнями трансферрина и НЖСС: *k*=0,90 и 0,87 соответственно.

Имеет место обратная корреляционная связь между содержанием железа и уровнем НЖСС в обеих группах: *k*= –0,6. Различия были найдены в коэффициентах корреляции между уровнями ферритина и трансферрина: до операции у больных имеется статистически значимая обратная корреляционная зависимость с *k*= –0,5; а также высокий коэффициент обратной корреляции между НЖСС и уровнем ферритина: *k*= –0,6. В контрольной группе этой зависимости не выявлено.

На **рис. 2** показано, как изменялись изучаемые показатели обмена железа у больных до операции и в послеоперационном периоде по отношению к показателям в группе контроля.

У больных раком желудка до операции было снижено содержание железа в сыворотке на 96%. Остальные показатели (уровни трансферрина, ферритина и НЖСС) оставались в пределах нормы и были близки к средним значениям в группе сравнения. В 1-й день после операции все показатели остались в пределах нормы, но по сравнению со значениями до операции уровни трансферрина и НЖСС статистически значимо уменьшились в среднем на 74 и 83% соответственно. Ниже нормы оставались они и на 3-и сутки после операции. Содержание ферритина проявляло тенденцию к увеличению в

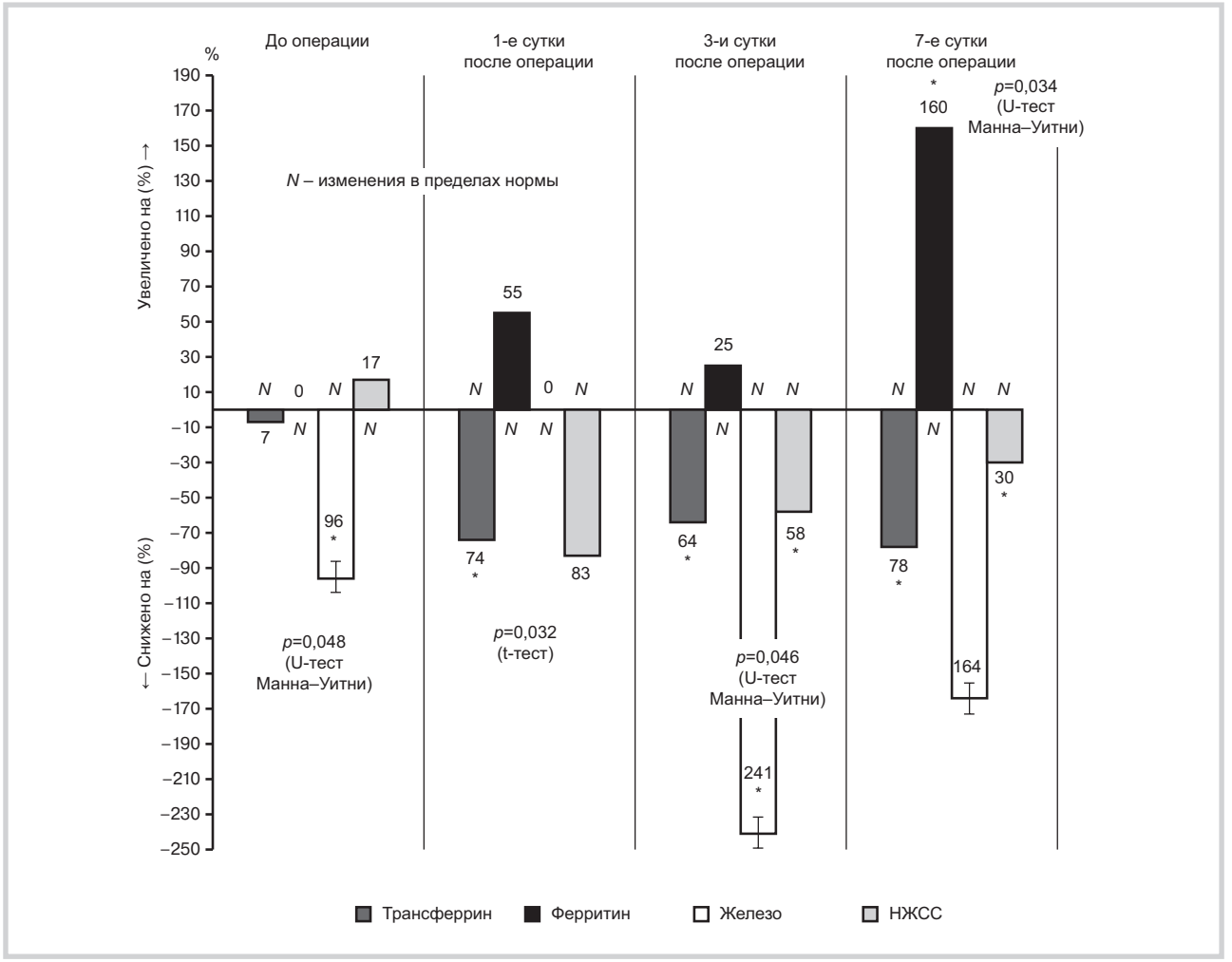

Рис. 2. **Послеоперационные изменения показателей обмена железа у больных раком желудка по отношению к показателям в контрольной группе (в %).**

Примечание. * — $p<0,05$ различия значимы по сравнению с дооперационными показателями.

1-е и на 3-и сутки, хотя изменения не были достоверны, на 7-е сутки наблюдалось увеличение этого показателя на 160%, т.е. в 2,6 раза. Уровни трансферрина, железа и НЖСС оставались сниженными на 7-е сутки после операции на 78, 164 и 30% соответственно.

Представленные результаты свидетельствуют о существенном изменении содержания железа и белков системы обмена железа в ответ на операционный стресс и переливание плазмы и крови у больных. Максимальные изменения (уменьшение) уровня железа выявлены на 3-и сутки, а белковых компонентов системы обмена железа — на 7-е сутки. В дооперационном периоде не было отличий от аналогичных показателей у доноров того же возрастного интервала, все показатели были в пределах нормы, за исключением пониженного содержания железа в сыворотке у больных раком желудка и сниженного гемоглобина. После операции и трансфузий показатели были существенно измененными с 1-х до 7-х суток. Вероятно, был запущен механизм синтеза ферритина (возможно, в результате трансфузий, которые резко увеличили содержание железа за счет утилизированного из эритроцитов) или происходило высвобождение внутриклеточного ферритина в сыворотку, где он присоединил к себе железо. Этим можно объяснить резкое снижение содержания железа и ОЖСС. Учитывая детоксикационную роль ферритина, можно сделать вывод, что в послеоперационном периоде возрастает детоксикационная способность организма. Также известно цитотоксическое воздействие ферритина на многие типы клеток [7].

Полученные нами результаты, возможно, объясняют эффективность химиотерапии на аутокрови, широко применявшейся в нашем институте, а также эффективность антибиотикотерапии на аутокрови при лечении ряда инфекционных заболеваний [3, 5]. Изменения уровня ферритина и трансферрина в послеоперационном периоде имеют про-

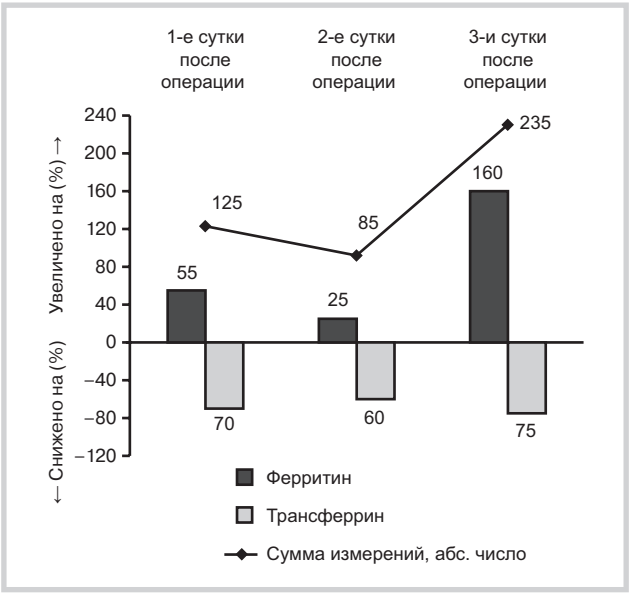

Рис. 3. **Изменения содержания ферритина и трансферрина в сыворотке крови у больных раком желудка после операции по отношению к показателям до операции.**

тивоположную направленность. Эти изменения были противоположны и до операции, о чем свидетельствует обратная корреляционная связь между уровнями ферритина и трансферрина **(см. рис. 1)** (k= –0,5), но они были в пределах нормы. В послеоперационном периоде имеет место значимое снижение в сыворотке содержания трансферрина как негативного белка острой фазы воспаления (ферритин — позитивный белок острой фазы). Чем можно объяснить это снижение? Во-первых, гепатотоксичностью применяемого во время операции наркоза, в результате чего клетки печени снижают синтез трансферрина; во-вторых, операционным стрессом и переливанием крови, которые стимулируют синтез ферритина, но, возможно, ингибируют синтез трансферрина. На **рис. 3** представлена гистограмма изменений уровня белков трансферрина и ферритина в послеоперационном периоде по отношению к показателям до операции у больных раком желудка. График над столбиками гистограммы показывает сумму абсолютных значений изменений уровня ферритина и трансферрина (в %). Мы полагаем, что эту величину можно назвать детоксикационным индексом: на 7-й день этот индекс у больных имеет максимальное значение.

С целью выяснения причины реакции металлопротеинов на острое воспаление мы сопоставили полученные данные с результатами экспериментального исследования Г.Н. Зацепиной и соавт. [1, 2], в котором было доказано значимое изменение, а именно увеличение мембранных потенциалов клеток крови (гиперполяризация мембран лимфоцитов и эритроцитов) на 5—7-е сутки после операционного стресса (повреждения) у млекопитающих на 70—150% дооперационного значения. Сравнение этих данных с полученными нами результатами позволяет предположить связь между изменениями мембранного потенциала лейкоцитов и эритроцитов и выбросом в кровь ферритина. Можно думать, что выход ферритина в кровь из клеток сопровождается гиперполяризацией мембран лимфоидных клеток, а гиперполяризация мембран эритроцитов может ингибировать выход железа из этих клеток. В итоге наблюдается резкое снижение уровня железа и повышение уровня сывороточного ферритина.

Таким образом, в дооперационном периоде у обследованных нами больных белковые показатели обмена железа сыворотки находились в пределах нормы, а содержание железа в сыворотке было снижено на 19% нижней границы нормы у мужчин и оказалось почти в 2 раза ниже по сравнению со значениями в контрольной группе. В послеоперационном периоде статистически значимо (p<0,05; t-тест Стьюдента и U-критерий Манна—Уитни) по отношению к показателям в контрольной группе был повышен уровень ферритина (максимально на 160%), а уровень трансферрина и железосвязывающая способность снижены во все периоды наблюдения, что сопровождалось максимальным снижением уровня железа на 3-и сутки.

Значительное снижение (до 300%) общей железосвязывающей способности можно объяснить захватом железа белком ферритином, уровень которого резко возрастает к 7-м суткам после операции. Среди изученных показателей подтверждена высокая прямая корреляционная связь (k=0,90) между уровнем трансферрина и ненасыщенной железосвязывающей способностью. У больных имеет место значимая обратная корреляционная связь между уровнями ферритина и трансферрина (k= –0,52), которую наблюдали во все сроки (1—7-е сутки) послеоперационного периода. Послеоперационное увеличение уровня ферритина может иметь детоксикационное значение и являться одним из механизмов, объясняющих эффективность интраоперационной аутоплазмохимиотерапии. Возможно, послеоперационные изменения обмена железа обусловлены изменением на 7-е сутки мембранного потенциала клеток крови. При исследовании обмена железа у больных раком желудка следует учитывать состояние больного до и после операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зацепина Г.Н., Венгрус Т.В., Горюнов Н.Н. Мембранные потенциалы и адаптационные способности лимфоцитов и эритроцитов в различных состояниях жизнедеятельности млекопитающих. *Биофизика*. 1993;38:6:1098-1103.
2. Зацепина Г.Н. *Электрическая система регуляции процессов жизнедеятельности*. М.: 1992;160.
3. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Дашков А.В., Малейко М.Л. Способ лечения рака желудка. Патент (RU 2471512), 10.01.2013, Бюл. №1.
4. Луговской С.П., Лубянова И.П., Клименко П.П. Особенности метаболизма железа и его роль в процессах канцерогенеза. *Украинский журнал проблем медицины труда*. 2013;35:2:55-63.
5. Малейко М.Л. *Аутогемохимиотерапия распространенных форм рака желудка:* Дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 1998.
6. Петухов В.И., Быкова Е.Я., Бондаре Д.К. и др. Сывороточный ферритин в диагностике железодефицитных состояний. *Гематология и трансфузиология*. 2003;2:36-41.
7. Свирновский А.И., Марцев С.П., Кравчук З.И., Конопелько Н.Ф., Смирнова Л.А. Цитотоксическая активность ферритина in vitro. *Медицинские новости*. 2004;3:94-95.
8. Смирнова Л.А., Марцев С.П. Ферритин и его клиническое значение. *Медицинские новости*. 1996;7:11-15. ſwww.mednovosti.by.
9. Снеговой А.В. Проблема железодефицитной анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями: практика применения железосодержащих препаратов. *Современная онкология*. 2013;15:2: 65-71.
10. Чехун В.Ф., Шпилевая С.И. Роль эндогенного железа в формировании чувствительности опухоли к противоопухолевой терапии. *Вопросы онкологии*. 2010;56:3:251-261.
11. Crichton RR, Boelaert JR. Inorganic Biochemistry of Iron Metabolism: From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences. *Wiley.* 2001;327.
12. Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. TRENDS *Cell Biol*. 2006;17:93-100.
13. Beguina Y, Aaprob M, Ludwigc H, Mizzend L, Österborg A. Epidemiological and nonclinical studies investigating effects of iron in carcinogenesis. Critical review in Oncology. *Hematology.* 2014;89:1:1-15. http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.10.008