

Изучение влияния цитрата железа «Синтезит» при полиорганном метаболическом синдроме

© О.Ш. ОЙНОТКИНОВА^{1,2}, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ², О.М. МАСЛЕННИКОВА³, А.И. ПАВЛОВ⁴

¹ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

²Обособленное подразделение «Медицинский научно-образовательный центр» ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» Минобрнауки России, Москва, Россия;

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красnogорск, Россия;

РЕЗЮМЕ

Метаболический синдром (МС) многокомпонентен и является общепринятым фактором кардиоваскулярного риска. Наряду с дислипидемией в качестве одного из латентных компонентов МС рассматривается дефицит железа на фоне дисбиоза кишечника. Проведено изучение влияния цитрата железа «Синтезит» при полиорганном МС на его метаболический пул. На фоне длительного приема цитрата железа «Синтезит» отмечена нормализация уровня железа и ферритина, липидного спектра крови, показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), ферментов антиоксидантной системы (АОС), митохондриальных пептидов и реологических показателей крови.

Цель исследования. Изучить состояние метаболического пула при полиорганном МС и оценить роль цитрата железа «Синтезит» в его коррекции на домедикаментозном этапе.

Материал и методы. В исследование вошли 68 пациентов с МС. Пациенты разделены на две группы: 1-я группа — 12 пациентов с МС без дефицита железа; 2-я группа — 56 пациентов с МС и дефицитом железа. Всем пациентам проведено обследование согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи. В динамике общепринятыми методами изучены основные метаболические показатели. Протокол коррекции включал назначение цитрата железа «Синтезит» для приема внутрь.

Результаты. У пациентов с полиорганном МС и дефицитом железа с выраженной дислипидемией отмечены повышенные показатели ПОЛ, угнетение ферментов АОС с митохондриальной дисфункцией на фоне гипоферритинемии, гипотрансферринемии и гиперреологического синдрома. Проведенное длительное, в течение 30 дней, домедикаментозное лечение биологически активным нутрицевтиком цитратом железа «Синтезит» обусловило нормализацию анализируемых показателей. Полученные данные позволяют рассматривать цитрат железа «Синтезит» в качестве адъювантного таргетного биологически активного нутрицевтика на домедикаментозном этапе коррекции метаболических нарушений.

Заключение. При метаболическом синдроме полиорганные нарушения следует рассматривать с позиций органной митохондриальной дисфункции, обусловленной дисбиозом кишечника и метаболически ассоциированным жировым стеатозом печени. Эти состояния сопровождаются дефицитом железа, гиперпероксидацией, антиоксидантной недостаточностью, дислипидемией, гемореологическими и микроциркуляторными транскапиллярными нарушениями. Назначение длительной адъювантной таргетной профилактической терапии цитратом железа «Синтезит» может быть использовано в качестве домедикаментозной коррекции.

Ключевые слова: метаболический синдром, дефицит железа, дислипидемия, перекисное окисление липидов, ферменты антиоксидантной системы, митохондриальная недостаточность, реология крови, цитрат железа «Синтезит».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ойноткинова О.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-9856-8643>

Мацкеплишвили С.Т. — <https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>

Масленникова О.М. — <https://orcid.org/0000-0001-9599-7381>

Павлов А.И. — <https://orcid.org/0000-0003-5054-3302>

Автор ответственный за переписку: Ойноткинова О.Ш. — e-mail: olga-oinotkinova@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ойноткинова О.Ш., Мацкеплишвили С.Т., Масленникова О.М., Павлов А.И. Изучение влияния цитрата железа «Синтезит» при полиорганном метаболическом синдроме. *Профилактическая медицина*. 2023;26(10):70–76.
<https://doi.org/10.17116/profmed202326010170>

Study of Synthesit iron citrate effect in multiple organ metabolic syndrome

© O.SH. OYNOTKINOVA^{1,2}, S.T. MATSKEPLISHVILI², O.M. MASLENNIKOVA³, A.I. PAVLOV⁴

¹Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Center for High Medical Technologies — Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia;

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MS) is a multicomponent common cardiovascular risk factor. Along with dyslipidemia, iron deficiency against the background of intestinal dysbiosis is considered as one of the latent components of MS. The effect of Synthesit iron citrate in multiple organ MS on its metabolic pool was studied. Normalization of iron and ferritin levels, blood lipids, lipid peroxidation (LP) indicators, antioxidant system (AOS) enzymes, mitochondrial peptides and rheological blood values were noted against the background of Synthesit iron citrate long-term administration.

Objective. To study the metabolic pool condition in multiple organ MS and to evaluate the role of Synthesit iron citrate in its correction at pre-pharmacological stage.

Material and methods. The study included 68 patients with MS. Participants were divided into 2 groups: the 1st group — 12 patients with MS without iron deficiency, the 2nd group — 56 patients with MS and iron deficiency. All subjects were examined according to clinical recommendations and standards of medical care. The main metabolic indicators were studied over time using established methods. The correction protocol included orally administered Synthesit iron citrate.

Results. Patients with multiple organ MS and iron deficiency with pronounced dyslipidemia had increased LP indicators, inhibition of AOS enzymes with mitochondrial dysfunction against the background of hypoferritinemia, hypotransferrinemia and hyper-rheological syndrome. The conducted long-term (within 30 days) pre-pharmacological treatment with biologically active nutraceutical Synthesit iron citrate has led to normalization of the analyzed indicators. The obtained data suggest to consider Synthesit iron citrate as an adjuvant targeted biologically active nutraceutical at pre-pharmacological stage of metabolic disorders correction.

Conclusion. In metabolic syndrome multiple organ disorders should be considered with regard to mitochondrial organ dysfunction due to intestinal dysbiosis and metabolic-associated fatty liver disease. These conditions are accompanied by iron deficiency, hyperoxidation, antioxidant deficiency, dyslipidemia, hemorheological and microcirculatory transcapillary disorders. The administration of long-term adjuvant targeted preventive therapy with Synthesit iron citrate can be used as a pre-pharmacological correction.

Keywords: metabolic syndrome, iron deficiency, dyslipidemia, lipid peroxidation, antioxidant system enzymes, mitochondrial deficiency, hemorheology, Synthesit iron citrate.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Oynotkinova O.Sh. — <https://orcid.org/0000-0002-9856-8643>

Matskeplishvili S.T. — <https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>

Maslennikova O.M. — <https://orcid.org/0000-0001-9599-7381>

Pavlov A.I. — <https://orcid.org/0000-0003-5054-3302>

Corresponding author: Oynotkinova O.S. — e-mail: olga-oynotkinova@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Oynotkinova OSh, Matskeplishvili ST, Maslennikova OM, Pavlov AI. Study of Synthesit iron citrate effect in multiple organ metabolic syndrome. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(10):70–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20232610170>

Введение

Распространенность полиорганного метаболического синдрома (МС) за последние 35 лет приобрела масштабы пандемии, что позволило экспертам Всемирной организации здравоохранения заявить о новой современной глобальной эпидемии XXI века, которая может оказаться демографической катастрофой, охватывающей не только индустриально развитые страны. Расчеты экспертов дают основание предполагать, что к 2025 г. МС будет у каждого второго жителя планеты, а количество пациентов с МС в мире составит более 300 млн человек [1]. Исследования, проведенные в Новой Зеландии, показали, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у населения с МС выше на 50–60% по сравнению с населением без МС [2], а риск смерти выше на 30% [3]. Распространенность МС с дислипидемией в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета (СД), и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%, а соответственно, и роста ССЗ. Независимо от гендерных, возрастных и этнических факторов, МС может развиваться у любого человека трудоспособного возраста, ведущего привычный для многих малоподвижный образ жизни с психоэмоциональными перегрузками на работе, стрессами, перекусами на ходу, фастфудом и имеющего алиментарно-конституциональное ожирение. При этом отмечается появление новых маркеров и многокомпонентность клинических симптомов МС. Комплекс проявлений в виде дислипидемии, СД 2-го типа, артериальной гипертензии, неалкогольной жировой

болезни печени (НЖБП) и гиперурикемии все чаще стали дополнять дисбиоз кишечника и наличие дефицита железа с гиперферритинемией. Не только содержание железа в организме может влиять на состав микробиоты кишечника, но и микробиота толстой кишки активно участвует в процессе усвоения железа. Только 10% пищевого железа всасывается в организме человека, а остальные 90% выводятся с калом, что влияет на баланс микробиоты. В зависимости от потребления железа около 15% пищевого железа всасывается в двенадцатиперстной кишке, а остаток попадает в толстую кишку, где он потенциально может быть использован бактериями толстой кишки. Эти бактерии способны продуцировать высокоаффинные хелатирующие железо молекулы, называемые сидерофорами, а также рецепторы трансферрина/лактоферрина, которые позволяют бактериям собирать свободное железо в толстой кишке. Железо необходимо как для выживания, так и для размножения почти всех бактерий. Учитывая то, что метаболизм железа в организме является одним из транспортеров кислорода, важна его оценка при МС, особенно при дислипидемии и полиорганном проявлении. Большая часть железа в организме содержится в гемоглобине эритроцитов, а оставшаяся часть — в миоглобине и ферментах [3–7], находится в связанном с белками состоянии [8]. Метаболизм железа связан с эритропоэзом, образованием активных форм кислорода, участвующих в процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ), транспорте электронов, митохондриальном дыхании, клеточной пролиферации, дифференцировке и регуляции экспрессии генов [4, 5], в синтезе

(дезоксир)рибонуклеиновых кислот (ДНК, РНК), аминокислот, коллагена, стероидов, различных нейротрансмиттеров и белков. Вместе с тем железо не синтезируется в организме человека, так как его гомеостаз контролируется главным образом за счет поступления железа с пищей, всасывания в кишечнике и механизмов рециркуляции [5], регулируется различными факторами, включая эритропоэз, гипоксию и воспаление. С одной стороны, понятие дефицита железа довольно гетерогенно, включает как абсолютный, так и латентно протекающий функциональный железодефицит с бессимптомным течением. С другой стороны, дефицит железа может быть проявлением метаболического дисбиоза кишечника. Главным депо являются печень, селезенка и костный мозг [6, 9]. Количество железа, поступающего в кишечник, может регулировать популяцию бактерий в толстой кишке. Изменение гомеостаза железа макроорганизма может повлиять на содержание железа в просвете кишечника и, следовательно, на состав кишечной микробиоты [10], поэтому для улучшения усвоения железа очень важен нормальный состав микробиоты кишечника. По этой причине нужно рассмотреть возможности использования препаратов для коррекции как дефицита железа, так и нарушений кишечной микробиоты в комплексном лечении метаболической дисфункции на уровне печени и кишечника. В депонировании железа, его накоплении и хранении особое значение отводится белку ферритину, включающему до 4500 ионов железа (содержание в норме 30–300 мкг/л). Окислительный стресс с гиперпероксидацией на фоне ферритинемии способствует нарушению липидного метаболизма. Наблюдаемое повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на фоне гиперхолестеринемии сопровождаются гиперпероксидацией и снижением активности таких ферментов антиоксидантной системы, как гамма-глутамилтрансфераза (GGT), глутатион, ретинол, β -каротин и витамин Е.

МС — клиническая модель полиморбидности. В контексте сердечно-сосудистого континуума МС можно охарактеризовать как комплекс метаболических нарушений и ССЗ, патогенетически связанных друг с другом через дисбиоз кишечника, НЖБП, инсулинорезистентность (ИР), атерогенную дислипидемию [1, 2, 5, 9, 11–13]. При МС в формировании атерогенной дислипидемии наряду с окисленными ЛПНП принимают участие эндотоксины, провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8), оксид азота, вырабатываемые условно-патогенной микрофлорой кишечника, путем развития системного воспаления и окислительного стресса [7, 9]. В кишечном микробиоме доминируют некультивируемые и ранее не определявшиеся бактерии родов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, причем *Bacteroidetes* преобладают над *Firmicutes*. Складывается впечатление, что развивающийся дефицит железа при МС с дисбиозом кишечника, метаболически ассоциированным со стеатозом печени, является пусковым механизмом, способствующим развитию дислипидемии на уровне гепатоцитов и эритроцитов. Не менее важная роль в дефиците железа отводится основному регулятору гомеостаза железа в двенадцатиперстной кишке — гепсидину, поскольку он блокирует экскрецию клеточного железа посредством деградации единственного клеточного экспортера двухвалентного железа — ферропортина 1 [11, 12]. Нарушение всасывания двухвалентного железа приво-

дит к снижению усвоения пищевого железа в двенадцатиперстной кишке, секвестрации железа в моноцитарно-макрофагальной системе и увеличению продукции основного клеточного депо железа — белка ферритина [11, 13]. Система «гепсидин — ферропортин» является центральным регулятором системного гомеостаза железа. При этом ингибирование ферропортинопосредованного оттока железа ограничивает экспорт железа в плазму из макрофагов и эритроцитов двенадцатиперстной кишки и гепатоцитов. Снижение доступности железа для производства эритроцитов проявляется в виде метаболических нарушений, гипохромии, микроцитоза и анемии [10, 14–18], сопровождается окислительным стрессом, развитием липидного дистресс-синдрома, дисфункцией митохондрий, ремоделированием в органах и тканях. При этом возникает вопрос: может ли восстановление гомеостаза железа улучшить метаболические и уменьшить митохондриальные расстройства при МС? Инновационным домедикаментозным подходом в коррекции дефицита железа у пациентов с полиорганным МС можно считать адьювантное применение биологически активного препарата цитрата железа «Синтезит».

Цель исследования — изучить состояние метаболического пула при полиорганном МС и оценить роль цитрата железа «Синтезит» в его коррекции на домедикаментозном этапе.

Материал и методы

Проведено одноцентровое обсервационное проспективное динамически контролируемое наблюдение. Обследованы 68 пациентов с МС, из них в 1-ю группу вошли 12 пациентов с МС без дефицита железа в возрасте от 18 до 55 лет, а во 2-ю группу — 56 пациентов с МС и дефицитом железа в возрасте от 18 до 55 лет. Медиана возраста пациентов 56 лет. В исследуемой выборке преобладали мужчины. Медиана длительности МС составила 3 года. Среди отобранных для дальнейшего анализа и лечения пациентов с МС и дефицитом железа отмечена умеренная ферритинемия, в 73,4% случаев наблюдалась дислипидемия (ХС ЛПНП 3,6 ммоль/л, холестерин 7,6 ммоль/л, ХС ЛПВП 0,5 ммоль/л), у 63,9% пациентов выявлена НЖБП. Контрольную группу составили 18 здоровых пациентов без признаков МС, дислипидемии и дефицита железа в возрасте от 18 до 55 лет.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз МС, наличие дислипидемии, дефицита железа у лиц в возрасте старше 18 лет, наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия на амбулаторное обследование и лечение. **Из исследования исключены:** пациенты с отягощенным сердечно-сосудистым, гематологическим, онкологическим анамнезом и пациенты, принимающие гиплипидемическую терапию. Указанные выше показатели проанализированы в динамике на фоне перорального приема цитрата железа «Синтезит» в течение 10–20 и 30 дней. Протокол лечения включал назначение пероральной терапии цитратом железа «Синтезит» по 10 капель под язык 1 раз в день в течение 30 дней.

При формировании выборки применен сплошной способ. МС установлен на основании критериев, предложенных Международной диабетической федерацией (2009) [18]. Диагноз дефицита железа устанавливался в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению железодефицитной ане-

мии [16, 17], тип дислипидемии определяли по классификации D. Fredrickson (1967) [18].

Материалом исследования являлись плазма и сыворотка венозной крови. Исследование содержания гликированного гемоглобина проведено с использованием анализатора D10 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США); микроальбуминурии (мг/л) — с использованием биохимического модульного анализатора Architect c4000 (Abbott Laboratories, США), гематологические показатели — с использованием анализатора XN1000 (Sysmex Corporation, Япония). Биохимические показатели: уровень креатинина, концентрации сывороточного железа (мкмоль/л), трансферрина (мг/дл) и ферритина (нг/мл), растворимых рецепторов трансферрина (нг/мл), гепсидина (пг/мл) определяли на анализаторе ARCHITECT i2000SR (Abbott Laboratories, США); показатели липидного спектра: общий холестерин, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицериды (ммоль/л) — на анализаторе ARCHITECT i2000SR (Abbott Laboratories, США). Оценка маркеров воспаления выполнена на гематологическом анализаторе XN1000 (Sysmex, Япония), уровни С-реактивного белка (СРБ, нг/мл), ФНО- α (пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа («Вектор Бест», Россия). Процессы ПОЛ: диеновые конъюгаты (ДК), малонового диальдегид (МДА), продукты ПОЛ и степени окисленности липидов исследовали методом спектрофотометрии, каталазу — методом спектрофлуориметрии. Ферменты антиоксидантной системы (АОС) оценивали по концентрации α -токоферола, измеряемой методом спектрофлуориметрии, активность церулоплазмينا (ЦП) — методом спектрофотометрии. Реологические показатели крови: предел текучести, кажущуюся вязкость крови, агрегацию эритроцитов измеряли на лазерном агрегометре-вискозиметре.

Статистический анализ. Для статистической обработки данных регистра использовали пакет статистических программ IBM SPSS Statistics 20.0 (США). Для выявления различий между исследуемыми группами применяли *t*-критерий Стьюдента, критерий Манна—Уитни, дисперсионный анализ, для качественных переменных — χ^2 , *z*-критерий для сравнения пропорций, а также метод построения многофакторной модели бинарной логистической регрессии для определения значимых факторов риска. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол №1 от 27.08.23).

Результаты

Динамику биохимических, метаболических и гемореологических показателей оценивали на 10-й, 20-й и 30-й дни проводимой терапии. Исходно у пациентов с МС отмечены дислипидемия и латентный дефицит железа, повышенные показатели ПОЛ, сниженные показатели ферментов АОС, митохондриальной функции, умеренно повышенные гемореологические показатели и уровни маркеров воспаления. Выявлены различия в содержании железа и ферритина у пациентов с МС и пациентов без МС ($p = 0,013$). Результаты сравнительной оценки воспалительного статуса и феррокинетики приведены в **табл. 1**. На основании показателей уровня железа (гемоглобин, железо сыворотки, ферритин) установлен тип нарушения феррокинетики. В 6 из 56 слу-

чаев имели место признаки дисметаболической перегрузки железом в виде повышения содержания ферритина более 300 нг/мл и уровня сывороточного железа выше референсных значений.

У пациентов 1-й группы дислипидемия выявлена в 63,6% случаев, в то время как у пациентов 2-й группы — в 79% случаев. У пациентов 1-й группы были выше уровни ХС ЛПНП ($p < 0,0001$), триглицеридов ($p < 0,0001$), коэффициента атерогенности ($p < 0,0001$), ниже уровень ХС ЛПВП ($p < 0,0001$). Вместе с тем у пациентов 2-й группы был статистически значимо выше уровень воспалительных маркеров, чем у пациентов 1-й группы. При этом содержание в крови ФНО- α и концентрация гепсидина были выше у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы (**см. табл. 1**).

Как видно из **табл. 2**, отмечаются статистически значимые различия в содержании общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицеридов крови в зависимости от уровня дефицита железа у пациентов 1-й и 2-й групп. У пациентов 2-й группы преобладал более атерогенный Пб тип дислипидемии. В 90% случаев отмечено снижение активности митохондриальных ферментов — α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) и глутаматдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы. Это свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей метаболического пула дыхательной цепи митохондрий и нарушении энергетического баланса АТФ, что отражает активность α -ГФДГ.

Динамика интенсивности процессов перекисного окисления липидов у пациентов с метаболическим синдромом и дефицитом железа

У пациентов 2-й группы отмечено повышение показателей ПОЛ с увеличением концентрации его первичных продуктов: гидроперекисей — в 2,3 раза ($p < 0,05$), вторичных продуктов в виде ДК — в 3,7 раза ($p < 0,05$), шиффовых оснований — в 3,2 раза ($p < 0,05$), МДА — в 2,1 ($p < 0,05$) (**табл. 3**). При этом в показателях АОС отмечена некоторая разнонаправленность: уровень каталазы снизился на 26,1% ($p < 0,05$), термостабильной фракции каталазы — на 23,3% ($p < 0,05$), активность эритроцитарного фермента супероксиддисмутазы (СОД) — на 37,6% ($p < 0,05$), показатель интенсивности окислительного стресса был повышен на 75% ($p < 0,05$), что свидетельствует о дисбалансе взаимоотношений ПОЛ и АОС в сторону преобладания перекисидации. У пациентов с МС и дефицитом железа отмечен дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантной системе со снижением и дискоординацией в работе антиоксидантных ферментов (снижение активности СОД, каталазы на фоне повышения активности церулоплазмينا) (**см. табл. 3**).

У пациентов 2-й группы отмечено снижение концентрации ДК на 51,3% ($p < 0,05$), шиффовых оснований на 44,2% ($p < 0,05$), активности МДА на 28,4% ($p < 0,05$), концентрация гидроперекисей уменьшилась на 28,9% ($p < 0,05$). Положительная динамика изменений показателей ПОЛ в этой группе была более выражена по сравнению с контрольной группой. Наиболее заметно, в 1,5 раза ($p < 0,05$), снизился показатель интенсивности окислительного стресса, он стал на 25% ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При этом отмечено повышение показателей АОС в среднем на 24,8% ($p < 0,05$), они практически достигли нормальных значений. Так, содержание термостабильной фракции возросло на 19,5% ($p < 0,05$), актив-

Таблица 1. Показатели уровня метаболитов железа и маркеров воспаления

Table 1. Indicators of iron metabolites and inflammation markers levels

Показатель	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=56)	Контрольная группа (n=18)
ФНО-α, пг/мл	15,30 [12,42—24,42]	8,64 [6,28—11,61]*	9,78 [5,69—15,39]*
СРБ, нг/мл	2,01 [1,06—4,07]	7,12 [3,02—11,86]*	—
СОЭ, мм/ч	14,00 [5,00—21,27]	18,00 [9,02—23,00]*	6,00 [5,00—8,00]#
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,65 [5,20—7,84]	7,39 [6,07—8,64]	6,07 [5,23—7,43]
Гемоглобин, г/л	138,50 [123,60—151,00]	142,00 [126,24—152,00]	147,00 [134,00—152,00]
Эритроциты, ·10 ¹² /л	4,69 [4,38—5,09]	4,79 [4,39—5,29]	4,84 [4,49—5,04]
Ретикулоциты, %	1,53 [1,13—1,76]	1,78 [1,56—1,94]	1,63 [1,42—1,67]
Гематокрит, %	40,96 [37,41—44,63]	42,06 [38,10—44,65]	41,70 [40,72—44,84]
Железо, мкмоль/л	12,00 [8,00—17,00]	13,00 [11,00—18,25]	16,00 [11,00—20,50]
Ферритин, нг/мл	44,48 [18,35—148,50]	96,52 [42,93—189,70]*	72,05 [43,23—148,60]
Трансферрин, мг/дл	285,00 [250,00—336,00]	294,00 [268,00—323,50]	267,60 [208,76—306,52]
Гепсидин, пг/мл	9797,00 [3736,00—12668,00]	7698,00 [3435,50—11453,50]	—

Примечание. * — статистическая значимость различий по сравнению с показателями в 1-й и 2-й группах ($p < 0,013$) и по сравнению с показателями в контрольной группе. Данные представлены в виде Me [Q_{0,25}—Q_{0,75}].

Note. * — statistical significance of differences compared to the same indicators in the 1st and 2nd groups ($p < 0,013$) and compared to those in the control group. The data are presented as Me [Q_{0,25}—Q_{0,75}].

Таблица 2. Состояние липидного спектра у пациентов в зависимости от показателей железа

Table 2. Condition of lipid profile in patients depending on iron levels

Показатель	1-я группа	2-я группа
Общий холестерин, ммоль/л	5,20 [4,33—6,35]	5,48 [4,70—6,48]
ЛПВП, ммоль/л	1,20 [1,00—1,50]	1,25 [1,00—1,70]
ЛПНП, ммоль/л	3,10 [2,35—3,94]	2,95 [2,52—3,91]
ЛПОНП, ммоль/л	0,82 [0,60—1,18]	0,59 [0,41—1,26]
Триглицериды, ммоль/л	1,80 [1,14—2,50]	1,80 [0,98—2,55]
Коэффициент атерогенности	3,40 [2,28—4,99]	3,00 [2,36—4,00]

Примечание. * — статистическая значимость различий по сравнению с показателями у пациентов с дефицитом железа ($p < 0,013$). Данные представлены в виде Me [Q_{0,25}—Q_{0,75}].

Note. * — statistical significance of differences compared to the same indicators in patients with iron deficiency ($p < 0,013$). The data are presented as Me [Q_{0,25}—Q_{0,75}].

Таблица 3. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при метаболическом синдроме с дефицитом железа

Table 3. Dynamics of indicators of lipid peroxidation and antioxidant system in metabolic syndrome with iron deficiency

Показатель	Контрольная группа	2-я группа	
		20-й день	30-й день
Диеновые конъюгаты ΔD233/мг·мл	0,62 (0,51; 0,66)	2,30 ¹ (2,16; 2,54)	1,12 ^{1,2} (0,92; 1,36)
Шиффовы основания, у.е.	0,99 (0,49; 1,12)	3,26 ¹ (2,64; 4,12)	1,82 ^{1,2} (1,34; 2,06)
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,24 (1,08; 1,46)	2,68 ¹ (1,48; 3,42)	1,92 ² (1,64; 2,18)
Гидроперекиси, нмоль/мл	0,54 (0,28; 0,76)	1,21 ¹ (0,84; 1,68)	0,86 ² (0,58; 1,12)
Каталаза плазмы, нмоль/мл	97,9 (77; 112,4)	71,4 ¹ (49,8; 96,4)	89,1 ² (70,2; 106,4)
Супероксиддисмутаза, уд. ед.	1605 (1268; 1887)	1028 ¹ (892; 1204)	1398 ² (1206; 1642)
Термостабильная фракция каталазы, %	39,9 (37,8; 41,2)	30,3 ¹ (29,1; 32,6)	36,2 ² (32,8; 39,0)
α-токоферол, мкг/мл·мг	3,24 (2,66; 3,94)	3,26 (2,48; 3,82)	3,32 (2,98; 4,06)
Церулоплазмин, мг/100·мл	31,8 (30,2; 36,5)	40,1 ¹ (33,9; 46,3)	38,4 ¹ (35,2; 40,8)
К, у.е.	1,12 (0,90; 1,32)	1,95 ¹ (1,39; 3,13)	1,30 ² (1,06; 1,82)

Примечание. Здесь и в табл. 4: ¹ — $p < 0,05$ статистическая значимость различий по отношению к норме; ² — $p < 0,05$ — статистическая значимость различий относительно предыдущего этапа.

Note. Here and in Table 4: ¹ — $p < 0,05$ is statistical significance of differences compared to normal values; ² — $p < 0,05$ is statistical significance of differences compared to the previous stage.

ность СОД — на 36% ($p < 0,05$), хотя уровни церулоплазмина и α-токоферола практически не изменялись.

Таким образом, у пациентов с МС и дефицитом железа на фоне терапии цитратом железа «Синтезит» отмечено купирование окислительного дистресса и восстановление баланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

Влияние цитрата железа «Синтезит» на реологические свойства крови у пациентов с метаболическим синдромом и дефицитом железа

У пациентов с МС и дефицитом железа отмечено повышение характеристик вязкости крови за счет плазменной составляющей на 20% ($p < 0,05$), увеличение агрегационной

Таблица 4. Динамика показателей реологических свойств крови у пациентов группы с метаболическим синдромом и дефицитом железа
Table 4. Dynamics of blood rheology indicators in the group of patients with metabolic syndrome and iron deficiency

Показатели	Контрольная группа	2-я группа	
		20-й день	30-й день
Гематокрит, %	43,2 (41,5; 44,4)	45,5 (43,6; 46,8)	42,2 (38,8; 43,8)
Кажущаяся вязкость крови, сП. 10 с ⁻¹	9,48 (9,28; 9,56)	12,62 ¹ (10,0; 14,8)	9,86 ² (8,98; 10,24)
Удельная вязкость крови, сП. 250 с ⁻¹	0,10 (0,10; 0,11)	0,18 (0,14; 0,24)	0,12 (0,10; 0,14)
Предел текучести, дин/см ²	0,029 (0,025; 0,035)	0,068 ¹ (0,056; 0,08)	0,036 ² (0,030; 0,042)
Вязкость плазмы, сП	1,80 (1,75; 1,90)	2,14 ¹ (2,02; 2,26)	1,88 ² (1,78; 1,98)
Индекс деформируемости эритроцитов, у.е.	1,06 (1,05; 1,08)	0,90 ¹ (0,88; 1,14)	1,18 ^{1,2} (1,08; 1,24)
Агрегация эритроцитов, % оп. пл.	9,96 (9,17; 10,12)	16,6 ¹ (13,2; 19,6)	10,02 ² (9,06; 11,6)
Агрегация тромбоцитов, % оп. пл.	29,9 (25,84; 37,57)	34,2 (27,6; 37,0)	27,4 (23,4; 32,6)
Фибриноген, г/л	3,20 (2,70; 3,90)	5,84 ¹ (4,06; 8,16)	3,82 ² (3,26; 4,42)

активности эритроцитов на 66% ($p<0,05$), агрегационной активности тромбоцитов на 14,4%, индекс деформируемости эритроцитов был снижен на 15,1% (табл. 4). Полученные результаты изменений реологических свойств крови свидетельствуют о латентно протекающем повышении гемореологических показателей, что говорит о транскapиллярных нарушениях.

В ходе лечения кажущаяся вязкость крови при низких скоростях в основной группе снизилась на 21,9% ($p<0,05$), при высоких скоростях — на 15,5% ($p<0,05$), что обусловлено уменьшением вязкости плазмы на 12,2% ($p<0,05$) и снижением предела текучести на 47,1% ($p<0,05$), а также повышением индекса деформируемости эритроцитов на 31,1% ($p<0,05$), что превысило нормальные значения на 11,3% ($p<0,05$), и снижением уровня фибриногена на 34,6% ($p<0,05$). Таким образом, на фоне приема цитрата железа «Синтезит» наблюдалось улучшение реологических показателей крови. Обнаруженный феномен увеличения индекса деформируемости эритроцитов, вероятно, связан с ослаблением окислительного стресса и снижением уровня ЛПНП.

Обсуждение

Метаболическая полиорганная дисфункция при МС и ее последствия отражаются на обмене железа, липидном обмене и митохондриальном аппарате органов и систем. Своевременное выявление факторов риска развития дефицита железа и анализ клинической картины у пациентов с полиорганным МС должны настораживать относительно анемического синдрома — латентного или явного. Это означает необходимость целенаправленного лабораторного и инструментального обследования, позволяющего выявить признаки дефицита железа и дисбиоза кишечника. Дефицит железа при МС можно рассматривать не только в качестве одного из сопутствующих состояний, но и как ключевой элемент в патофизиологической последовательности изменений, способствующий развитию и прогрессированию полиорганного МС. Тактика ведения пациентов с дефицитом железа такая же, как и при его отсутствии. При этом важно проведение профилактической домедикаментозной коррекции латентно протекающих изменений в метаболизме железа на уровне печени и кишечника. С учетом этого представляется важным рассмотрение в качестве домедикаментозного препарата выбора

перорального биологически активного препарата цитрата железа «Синтезит».

Очевидно, что цитрат железа «Синтезит» как домедикаментозный функциональный нутриент является дополнительным источником доступного биогенного железа с хорошей переносимостью и без побочных эффектов. Препарат цитрата железа «Синтезит» способствует восстановлению доставки кислорода, купирует синдром пероксидации и липидный дистресс-синдром в виде дислипидемии, восстанавливает процессы антиоксидантной защиты клетки, реологические свойства крови и транскapиллярный обмен. Улучшая состояние гемопоэза, препарат цитрата железа «Синтезит» обеспечивает адекватное снабжение организма кислородом, уменьшает проницаемость слизистой оболочки и стабилизирует микробиоту толстой кишки.

Заключение

Метаболический синдром с дефицитом железа, возможно, служит проявлением полиорганных метаболических хронических нарушений в виде ассоциированного дисбиоза кишечника, стеатоза печени и атерогенной дислипидемии. В настоящее время у нас недостаточно данных, чтобы объяснить этот феномен метаболического синдрома с дефицитом железа. Необходимо провести более детальный анализ механизмов влияния метаболических нарушений на окислительно-восстановительные процессы и роли железа в развитии дисбиоза кишечника и полиорганной недостаточности при формировании метаболического синдрома. Наше исследование продемонстрировало, что прием цитрата железа «Синтезит» нормализует показатели метаболического, биохимического статуса, липидный спектр, реологические и митохондриальные показатели крови у пациентов с метаболическим синдромом и дефицитом железа. Вместе с тем представляется целесообразным дальнейшее изучение влияния цитрата железа «Синтезит» на гомеостаз, метаболические и митохондриальные показатели в клинической практике.

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива, статья опубликована при поддержке ООО «Научно Исследовательский Центр Синтезтех».

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interest**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чу Сяоян, Киргизова О.Ю. Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016;1(5-111):187-194.
Chu Xiao, Kirgizova OYu. Metabolic syndrome: some results and prospects for solving the problem. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk*. 2016;1(5):187-194. (In Russ.).
2. Qiao Q, Gao W, Zhang L, Nyamdorj R, Tuomilehto J. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2007;44(Pt 3):232-263.
<https://doi.org/10.1258/000456307780480963>
3. Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, Toledo E, Moreno-Iribas C; RIVANA Study Investigators. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: A 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):195.
<https://doi.org/10.1186/s12933-020-01166-6>
4. Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines*. 2019;6(3):85.
<https://doi.org/10.3390/medicines6030085>
5. Moustarah F, Mohiuddin SS. *Dietary Iron*. [Updated 2022 Apr 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Accessed November 04, 2022.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540969>
6. *WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations*. Geneva: World Health Organization; 2020. Accessed November 04, 2022.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>
7. Conway D, Henderson MA. Iron metabolism. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2019;20(3):175-177.
<https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.01.003>
8. *Перегрузка железом: диагностика и лечение. Национальные клинические рекомендации (утверждены на VI Конгрессе гематологов России)*. Национальное гематологическое общество. 2018. Ссылка активна на 04.11.22.
Peregruzka zhelezom: diagnostika i lechenie. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii (utverzhdeny na VI Kongresse gematologov Rossii). Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo. 2018. Accessed November 04, 2022. (In Russ.).
https://npngo.ru/uploads/media_document/289/d4dc2f81-4968-4ab0-883a-0d26027f8e46.pdf
9. Волчкова Н.С., Субханкулова С.Ф. Диагностика и лечение анемий в общей врачебной практике: связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022;10(34):44-53.
Volchkova NS, Subkhankulova SF. Diagnosis and treatment of anemia in general medical practice: connection with cardiovascular diseases. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabolevanij*. 2022;10(34):44-53. (In Russ.).
10. Freixenet N, Remacha A, Berlanga E, Caixàs A, Giménez-Palop O, Blanco-Vaca F, Bach V, Baiget M, Sánchez Y, Féliz J, González-Clemente JM. Serum soluble transferrin receptor concentrations are increased in central obesity. Results from a screening programme for hereditary hemochromatosis in men with hyperferritinemia. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2009;400(1-2):111-116.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.10.019>
11. Nemeth E, Ganz T. Heparin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6493.
<https://doi.org/10.3390/ijms22126493>
12. Billesbølle CB, Azumaya CM, Kretsch RC, Powers AS, Gonen S, Schneider S, Arvedson T, Dror RO, Cheng Y, Manglik A. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms. *Nature*. 2020;586(7831):807-811.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2668-z>
13. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344-361.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.034>
14. Guida C, Altamura S, Klein FA, Galy B, Boutros M, Ulmer AJ, Hentze MW, Muckenthaler MU. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferrremia. *Blood*. 2015;125(14):2265-2275.
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-595256>
15. Sonnweber T, Röss C, Nairz M, Theurl I, Schroll A, Murphy AT, Wroblewski V, Wicher DR, Moser P, Ebenbichler CF, Kaser S, Weiss G. High-fat diet causes iron deficiency via hepcidin-independent Reduction of duodenal iron absorption. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012;23(12):1600-1608.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.10.013>
16. Luo X, Li Y, Yang P, Chen Y, Wei L, Yu T, Xia J, Ruan XZ, Zhao L, Chen Y. Obesity induces preadipocyte CD36 expression promoting inflammation via the disruption of lysosomal calcium homeostasis and lysosome function. *EBioMedicine*. 2020;56:102797.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102797>
17. Altunkaynak BZ, Ozbek E, Altunkaynak ME. A stereological and histological analysis of spleen on obese female rats, fed with high fat diet. *Saudi Medical Journal*. 2007;28(3):353-357.
18. Rebours V, Garteiser P, Ribeiro-Parenti L, Cavin JB, Doblas S, Pagé G, Bado A, Couvineau A, Ruszniewski P, Paradis V, Le Gall M, Van Beers BE, Couvelard A. Obesity-induced pancreatopathy in rats is reversible after bariatric surgery. *Scientific Reports*. 2018;8(1):16295.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-34515-3>

Поступила 21.09.2023

Received 21.09.2023

Принята к печати 21.09.2023

Accepted 21.09.2023