©Коллектив авторов, 2022

О.А. ГРОМОВА[1], И.Ю. ТОРШИН[1], Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ[2], С.В. ПАВЛОВИЧ[2]

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНОГО СИНЕРГИЗМА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ФУМАРАТА ЖЕЛЕЗА ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

[1]Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия

[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

В настоящей работе представлены результаты системно-биологического анализа синергизма между железом и фолатами – двумя микронутриентами, наиболее часто используемыми для нутрициальной поддержки беременности. И фолаты, и железо необходимы для биосинтеза и осуществления биологических эффектов глутатиона. Анализ симптоматики и молекулярной патофизиологии железодефицитной анемии (ЖДА) показал, что фолаты являются несомненным синергистом железа в осуществлении эритропоэза. Дефициты фолатов и железа характерны для дисфункции щитовидной железы и гипергликемии. Как показано на примере фумарата железа, при выборе препаратов для терапии ЖДА и профилактики железодефицитных состояний у беременной необходимо принимать во внимание важные фармацевтические особенности используемых субстанций железа.

Заключение: *К преимуществам фармацевтической субстанции фумарата железа относятся высокая безопасность, высокая биодоступность железа и доказанная эффективность в лечении ЖДА. Комбинация фумарата железа с фолиевой кислотой позволяет не только компенсировать дефицит железа, но и способствовать поддержке процессов эритропоэза, устранению гипергомоцистеинемии и профилактике фолатзависимых пороков развития плода.*

Ключевые слова: *фумарат железа, фолиевая кислота, фармакоинформатика, нутрициальная поддержка беременности, лечение железодефицитной анемии.*

Вклад авторов: Громова О.А. – идея исследования, написание текста; Торшин И.Ю. – сбор и обработка материала, написание текста; Тетруашвили Н.К. – редактирование текста; Павлович С.В. – идея исследования, написание текста. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Благодарность: Расчеты выполнены по государственному заданию № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ «Информатика и управление» РАН.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Павлович С.В. Систематический анализ молекулярного синергизма фолиевой кислоты и фумарата железа при железодефицитной анемии. Акушерство и гинекология. 2022; 12:
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.301

©A group of authors, 2022

O.A. GROMOVA[1], I.YU. TORSHIN[1], N.K. TETRUASHVILI[2], S.V. PAVLOVICH[2]

SYSTEMATIC ANALYSIS OF MOLECULAR SYNERGY BETWEEN FOLIC ACID AND FERROUS FUMARATE IN IRON DEFICIENCY ANEMIA

[1]Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

[2]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

This paper presents the results of a systems-biology analysis of synergy between iron and folates, the two micronutrients most commonly used for the nutritional support of pregnancy. Both folates and iron are essential for the biosynthesis and biological effects of glutathione. Analysis of the symptomatology and molecular pathophysiology of iron deficiency anemia (IDA) has shown that folates are an apparent iron synergist in erythropoiesis. Folate and iron deficiencies are characteristic of thyroid dysfunction and hyperglycemia. As shown by the example of ferrous fumarate when choosing medications for the treatment of IDA and for the prevention of iron deficiency in a pregnant woman, it is necessary to take into account the important pharmaceutical characteristics of the iron substances used.

Bionika media

Conclusion: *The advantages of the pharmaceutical substance of ferrous fumarate include high safety, high bioavailability of iron and proven efficacy in the treatment of IDA. The combination of ferrous fumarate and folic acid cannot only compensate for iron deficiency, but can also support the processes of erythropoiesis, eliminate hyperhomocysteinemia, and prevent folate-dependent fetal malformations.*

Keywords: *ferrous fumarate, folic acid, pharmacoinformatics, nutritional support for pregnancy, treatment of iron deficiency anemia.*

Authors' contributions: Gromova O.A. – investigation idea, writing the text; Torshin I.Yu. – material collection and processing, writing the text; Tetruashvili N.K. – editing the text; Pavlovich S.V. – investigation idea, writing the text. All the authors have contributed to the publication equally.
Conflicts of interest: All the authors declare that there is no need to disclose conflicts of interest in this publication.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Acknowledgement: The calculations have been made according to State Assignment No. 0063-2019-0003 "Mathematical methods for data analysis and forecasting" using the infrastructure of the Center for Collective Use "High-Performance Computing and Big Data", Federal Research Center "Informatics and Control" of the Russian Academy of Sciences.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For reference: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Pavlovich S.V. Systematic analysis of molecular synergy between folic acid and ferrous fumarate in iron deficiency anemia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 12: (in Russian)
http://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.301

Несмотря на свое название, железодефицитная анемия (ЖДА) не является исключительно результатом дефицита только железа [1]. Сложность молекулярных механизмов синергизма железа с микронутриентами приводит к тому, что данный вопрос остается без внимания большинства врачей. Существует по меньшей мере четыре заблуждения, связанные с нехваткой информации по основам молекулярной биологии, физиологии, биохимии и фармакологии.

Во-первых, гомеостаз железа поддерживается 1760 белками протеома человека, уровни которых зависят от экспрессии соответствующих генов [2]. На экспрессию генов влияют многочисленные факторы генетики (полиморфизмы генов, кодирующих белки гомеостаза железа) и факторы внешней среды (поступление витаминов – прежде всего фолатов, цинка и др.). Поэтому, даже если пациентки характеризуются достаточным поступлением железа в организм, у них, тем не менее, риск развития ЖДА может быть повышен.

Во-вторых, результаты детального анализа протеома человека позволяют утверждать, что биологические роли белков гомеостаза железа осуществляются не только при участии ионов железа, но также и гема, и железосерных кластеров 4Fe-4S. Белки гомеостаза железа нуждаются в ионах Cu^{2+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}, производных молибдена, витамина B_9 (фолиевая кислота), витамина B_2, витамина B_6, витамина PP, L-аскорбата и др. [2]. Дефициты соответствующих микронутриентов будут снижать активность белков/ферментов гомеостаза железа и повышать риск ЖДА.

В-третьих, субстанция, лежащая в основе того или иного препарата железа, в существенной мере определяет эффективность и безопасность его использования.

В-четвертых, фармакологические показатели всасывания железа определяются присутствием в пище/растворе ионов цинка [3], хелаторов железа (фитиновая кислота и др.), содержанием в пище насыщенных жиров, кислотностью желудочного сока, наличием у пациентки заболеваний желудочно-кишечного тракта [4]. Дефициты железа, фолатов, рибофлавина, витамина B_{12} вызываются пероральным приемом антибиотиков, эстрогенсодержащих и ряда других препаратов [5].

В настоящей работе представлены результаты системно-биологического анализа синергизма между железом и фолатами – двумя микронутриентами, наиболее часто использующимися для нутрициальной поддержки беременности. Систематический компьютерный анализ литературы был проведен в рамках топологического подхода к распознаванию школы Ю.И. Журавлева [6].

В рамках системно-биологического подхода синергизм между любыми двумя микронутриентами рассматривается с трех точек зрения: (1) воздействие обоих микронутриентов как кофакторов на один и тот же белок протеома человека; (2) воздействие обоих микронутриентов на один и тот же молекулярный каскад/процесс; (3) физиологический синергизм, т.е. воздействие на один и тот же физиологический процесс (дыхание, кроветворение, регенерация тканей и др.) [1].

Анализ кофакторов

Анализ 20 500 белков, формирующих протеом человека, показал, что только два белка (а именно, транспортер фолатов SLC46A1 и АТФ-кассетный транспортер ABCG2) непосредственно взаимодействуют и с фолатами, и с ионами железа. Транспортер SLC46A1 может переносить и фолаты, и гем, тем самым увеличивая содержание железа в клетке. Рассмотрим более подробно воздействие обоих микронутриентов на молекулярные каскады и физиологические процессы.

Воздействие на один и тот же молекулярный каскад

В работе по молекулярной фармакологии синергистов железа [2] был установлен список наиболее типичных молекулярных ролей железа, включающий 36 категорий Gene Ontology (GO). Более

Biomika media

детальный анализ указал на то, что функциональная категория белков «GO:0006749 Метаболизм глутатиона» является центральным механизмом осуществления синергизма между железом и фолатами.

Важнейший антиоксидантный фермент глутатионпероксидаза-1 (ген *GPX1*) опосредует синергидные эффекты фолатов и железа. Этот важнейший фермент в защите оксидативного стресса мембран клеток относится к функциональной категории «GO:0006749 Метаболизм глутатиона» и катализирует восстановление гидроперекисей липидов в соответствующие спирты, одновременно восстанавливая перекись водорода до воды, тем самым защищая ткани организма матери и плода от повреждающего воздействия перекисного окисления липидов (ПОЛ) и токсических продуктов метаболических превращений. Снижение активности глутатионпероксидазы-1 приводит к усилению ПОЛ, повреждению клеток, хроническому системному воспалению и прогрессированию гипоксии плода и беременной женщины. Кроме того, сниженная глутатионпероксидазная защита сопутствует развитию токсикоза беременных, провоцирует тошноту, рвоту у беременных, особенно у женщин с нарушениями рациона питания.

Как известно, дефицит фолатов ассоциирован с гипергомоцистеинемией, которая стимулирует развитие хронического системного воспаления, приводящего к атеросклеротическим поражениям сосудов плаценты, тромбообразованию, что провоцирует невынашивание, хроническую фетоплацентарную недостаточность, хроническую внутриутробную гипоксию плода, нефропатию и преэклампсию. Кроме того, избыточный уровень гомоцистеина в крови подавляет синтез внутриклеточной глутатионпероксидазы-1, активность которой еще более падает на фоне недостаточного потребления железа и фолиевой кислоты [7]. В результате дефицит фолатов существенно усиливает окислительный стресс в печени, плаценте и в головном мозге беременной, а также в головном мозге плода [8].

С другой стороны, к функциональной категории «GO:0006749 Метаболизм глутатиона» также относятся белки, участвующие в гомеостазе железа: персульфид диоксигеназа; каналы-транспортеры; глутаредоксины.

Железосодержащая персульфид диоксигеназа ETHE1 участвует в синтезе глутатиона из сульфанилглутатиона и обезвреживает дисульфид серы H2S. *Каналы-транспортеры глутатиона* SLC25A39 и SLC25A40 участвуют в транспорте глутатиона в митохондрии, что необходимо для активности и стабильности митохондриальных белков, содержащих железо-серные кластеры. *Глутатионсвязывающие глутаредоксины* GLRX2 и GLRX5 способствуют поддержанию митохондриального окислительно-восстановительного гомеостаза и необходимы для переноса железо-серных кластеров внутрь митохондрий. Общеизвестно, что железо-серные кластеры – эссенциальные кофакторы белков, обеспечивающих окислительно-восстановительные реакции в клетке (ферменты цикла Кребса, дыхательной электрон-транспортной цепи и др.).

Таким образом, фолиевая кислота, устраняя гипергомоцистеинемию, восстанавливает активность глутатионпероксидазы-1. Глутатион для работы этого фермента синтезируется при участии железосодержащей персульфид диоксигеназы. Следовательно, фолиевая кислота и железо критически необходимы для биосинтеза глутатиона и использования синтезированных молекул глутатиона в антиоксидантных процессах (в частности, для обезвреживания токсичного соединения H2S, концентрации которого повышаются у беременных с метаболическими нарушениями печени).

Синергизм фолатов и железа на уровне физиологических процессов человека

Для оценки механизмов синергидного действия железа и фолатов в контексте физиологии человека мы провели системный анализ текстов 6219 научных публикаций, найденных по запросу «iron and (folates OR folic)» в базе данных PUBMED. При сравнении с данными для контрольной выборки текстов (научные публикации по микронутриентам у беременных) с использованием онтологии «SNAP» [9] были выделены тематические рубрики и молекулярно-биологические механизмы, ассоциированные с номенклатурой GO (Gene Ontology) [10]. В результате была получена карта молекулярно-физиологических эффектов железа и фолатов (рис. 1).

Анализ диаграммы на рисунке 1 алгоритмом метрических сгущений [6] выявил три кластера терминов:

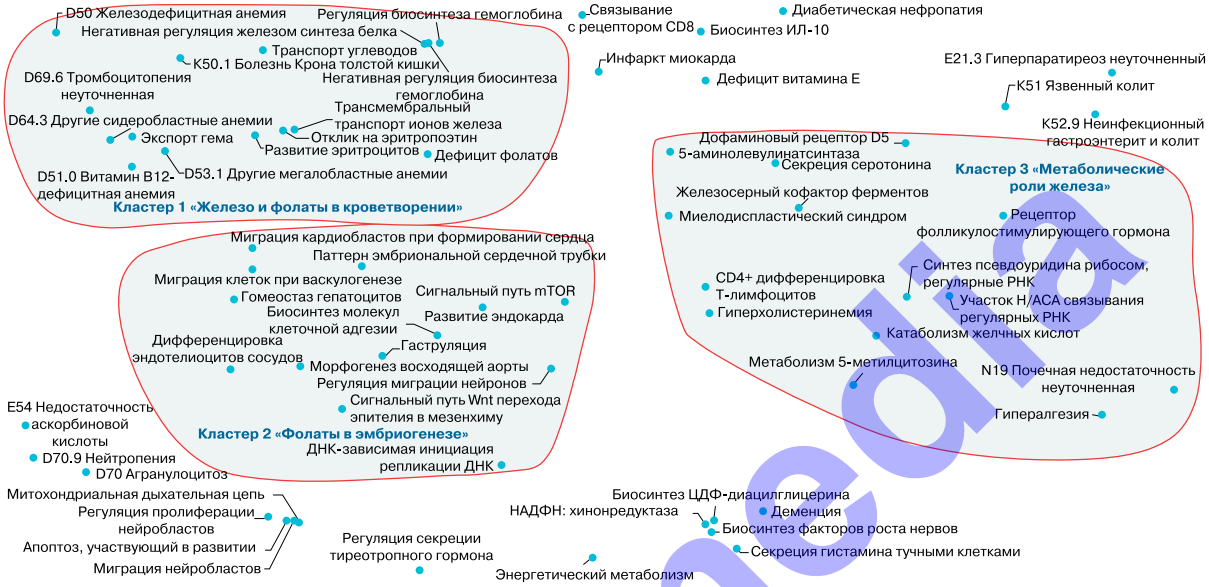
- кластер 1 «Железо и фолаты в кроветворении»;
- кластер 2 «Фолаты в эмбриогенезе»;
- кластер 3 «Метаболические роли железа».

Детальный анализ публикаций, соответствующий терминам в установленных кластерах, подтвердил, что кластеры 2 и 3 описывают исключительно эффекты фолатов и железа по-отдельности. Внекластерные термины относятся в основном либо к патологиям, связанным с формированием микронутриентных дефицитов (диабетическая нефропатия, K51 Язвенный колит, N18.9 Хроническая болезнь почки и др.), либо к последствиям дефицитов фолатов и железа (GO:0015980 Энергетический метаболизм, GO:0097250 Митохондриальная дыхательная цепь, инфаркт миокарда, деменция, GO:0097402 Миграция нейробластов, GO:1902692 Регуляция пролиферации нейробластов и др.). Поэтому молекулярно-физиологический синергизм между фолатами и железом описывается исключительно терминами из 1-го кластера.

Термины в кластере 1 «Железо и фолаты в кроветворении» очевидным образом подразделяются на термины, относящиеся к эффектам железа (D50 Железодефицитная анемия, D64.3 Другие сидеробластные анемии, GO:0034755 Трансмембранный транспорт ионов железа, GO:0046984 Регуляция биосинтеза гемоглобина, GO:004698 Негативная регуляция биосинтеза гемоглобина, GO:0097037 Экспорт гема) и к терминам, описывающим эффекты фолатов (D51.0 Витамин-B_{12}-дефицитная анемия, D53.1 Другие мегалобластные анемии, D69.6 Тромбоцитопения неуточненная, дефицит фолатов, GO:0036017 Отклик на эритропоэтин, GO:0048821

Bionika media

Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярно-физиологического синергизма железа и фолатов. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов). На рисунке представлены диагнозы по МКБ-10 и отдельные симптомы и биологические процессы (коды в соответствии с международной номенклатурой Gene Ontology (GO) приведены в тексте статьи)



Развитие эритроцитов). Однако обе группы терминов соответствуют единому молекулярно-физиологическому процессу: эритропоэзу.

Анализ терминологической карты на рисунке 1 позволил выделить наиболее интересные для дальнейшего обсуждения направления этого синергизма: симптоматика и молекулярная патофизиология ЖДА, роли фолатного дефицита, дисфункция щитовидной железы и гипергликемия. В заключение рассмотрены перспективы применения фумарата железа в профилактике и терапии ЖДА.

Симптоматика и молекулярная патофизиология железодефицитной анемии

Клиническая картина ЖДА сложна и зачастую индивидуальна для каждой пациентки, поэтому для повышения надежности диагностики используются результаты биохимического анализа крови. Общеизвестные симптомы ЖДА включают повышенную утомляемость, сердцебиение, одышку даже при умеренной физической нагрузке, боли в груди, пониженное артериальное давление, шум в ушах, головные боли, головокружение и обмороки. Недостаточная обеспеченность железом приводит к гипоксии тканей и нарушает функции сердца, сосудов, кишечника и мозга. Характерные симптомы недостаточности железа включают сухость, истонченность и бледность кожи, голубоватые круги под глазами, синеву склер, тусклость и исчерченность ногтевой пластинки, ломкость ногтей, «заеды» в углах рта, воспаление и утрату вкусовой чувствительности сосочков языка, воспаление десен, нарушения иммунитета и повышенную склонность к бронхолегочным заболеваниям. Из вышесказанного очевидно, что центральный симптомокомплекс ЖДА обусловлен резким снижением насыщенности тканей кислородом.

Специфическими лабораторными признаками ЖДА являются низкий гемоглобин (<100 г/л), гипохромия эритроцитов (более 10%), гипоферритинемия (<10 мкг/л) и уменьшение коэффициента насыщения трансферрина (<15%). ЖДА может сопровождаться недостатком ретикулоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов.

Ионы железа, входя в состав простетической группы гема, принципиально необходимы для биосинтеза белка-транспортера кислорода, гемоглобина. Кроме того, биохимические каскады синтеза гема не могут функционировать на фоне дефицитов пиридоксина, ниацина, пантотеновой кислоты, цинка и других микронутриентов. Биологические роли гемоглобина осуществляются только в составе эритроцитов, поэтому ЖДА может возникать вследствие дисбаланса эритропоэза и гемолиза.

Хорошо известно, что скорость и качество эритропоэза определяются интенсивностью деления клеток-предшественников эритроцитов и зависят от обеспеченности организма фолиевой кислотой. Поэтому для терапии и профилактики анемии нужны не только железо, но и такие стимуляторы эритропоэза, как фолаты.

Роли фолатного дефицита в формировании анемии

Клиническая картина недостаточной обеспеченности фолатами (витамин B_9) проявляется бледностью кожи, отсутствием аппетита, глоссалгией, снижением массы тела, утомляемостью, перебоями в сердце и неустойчивостью настроения [4]. Симптоматика гиповитаминоза B_9 развивается в течение 2–3 месяцев. Острый гиповитаминоз B_9возможен при приеме препаратов-антагонистов фолатов (антивитаминов B_9): метотрексат, алюмоги-

Bionika media

дратные и фосфатные антациды, сульфаниламиды и другие антибиотики, эстрогены и алкоголь. Острый гиповитаминоз B_9 проявляется тошнотой, атрофическим гастритом, изъязвлением слизистой рта, алопецией. С биохимической точки зрения дефицит фолатов сопровождается понижением уровня фолатов в сыворотке и в эритроцитах. При использовании иммуноферментного метода референсные значения совокупности всех форм фолатов в сыворотке крови составляют 7,2–15,4 нг/мл.

Биохимические циклы биосинтеза фолатов и метаболизма метионина сопряжены через B_{12}-зависимый фермент метионинсинтетазу (рис. 2). Молекулы S-аденозилметионина являются метилсодержащим субстратом, необходимым для метилирования внутриклеточных молекул. Таким образом, биологические эффекты фолатов обусловлены, во-первых, обезвреживанием цитотоксического гомоцистеина и синтезом субстрата метилирования S-аденозилметионина.

Аберрантное метилирование ДНК замедляет процессы деления и дифференцировки клеток, особенно быстроделящихся (эпителий кишечника, клетки тканей эмбриона, гепатоциты). Этиопатогенез фолат-дефицитной анемии включает аберрантное метилирование ДНК генома мегакариобластов, что с неизбежностью затормаживает процесс кроветворения в мегалобластической фазе, и эритропоэз ингибируется на стадии так называемых гигантских невызревших эритроцитов. Мегакариобластические эритроциты нестойки, что приводит к росту концентраций билирубина крови. Любая недостаточность фолатов будет провоцировать нарушения формирования эритроцитов, так что фолаты являются несомненным синергистом железа в поддержании эритропоэза.

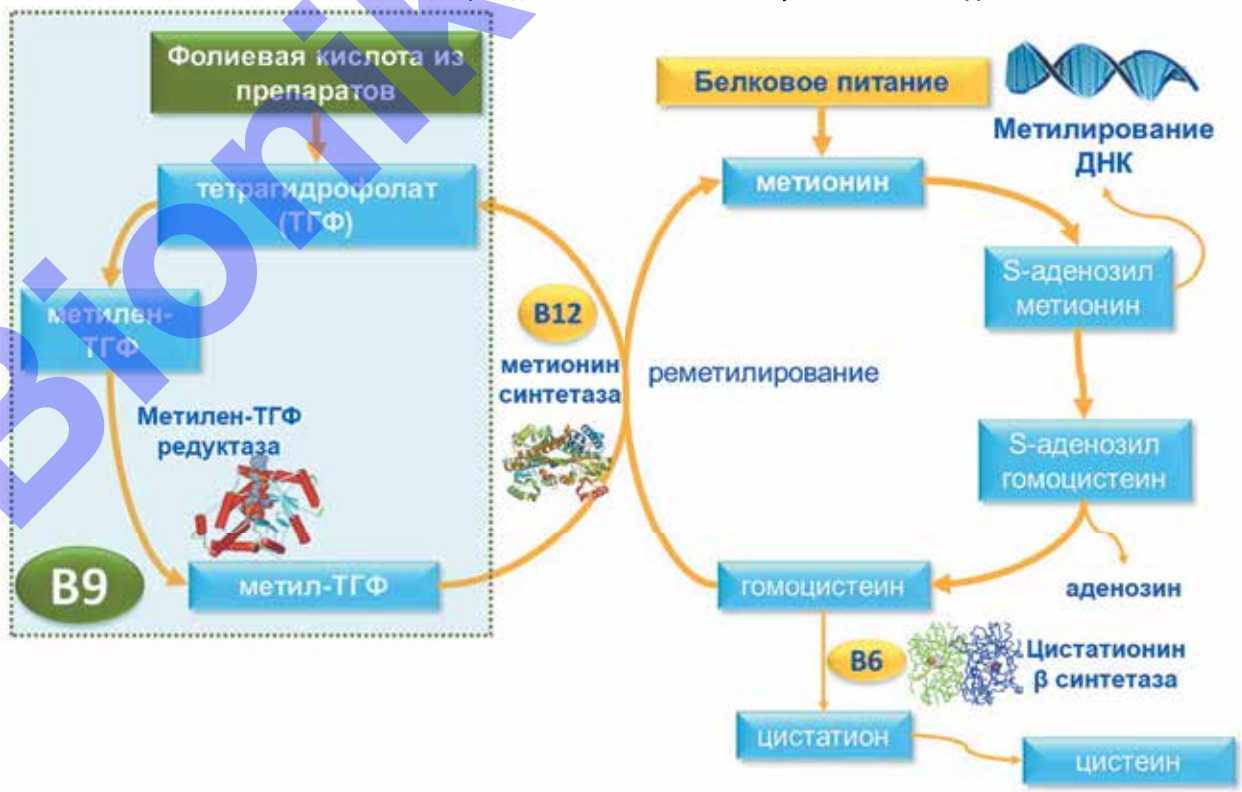
Дисфункция щитовидной железы на фоне сочетанного дефицита фолатов и железа

Гормоны щитовидной железы стимулируют пролиферацию предшественников эритроцитов через усиление продукции эритропоэтина, а ЖДА отрицательно влияет на уровни тиреоидных гормонов. Поэтому во время беременности ЖДА часто сопровождается дисфункцией щитовидной железы. На фоне дисфункции щитовидной железы наиболее часто встречается нормоцитарная анемия, реже – фолатзависимая макроцитарная. Анемия при гипотиреозе может быть результатом угнетения красного ростка костного мозга, снижения продукции эритропоэтина, сопутствующих заболеваний, а также сопутствующих дефицитов железа, витамина B_{12} и/или фолатов [11]. У пациентов с антителами к тиреоглобулину или с микросомальными антителами к щитовидной железе часто отмечаются дефициты железа, витамина B_{12} и дефицит фолатов, ассоциированный с гипергомоцистеинемией [12].

Гипергликемия и сочетанные дефициты железа и фолатов

В дополнение к тиреоидной дисфункции гипергликемия является еще одним широко распространенным фактором, отрицательно влияющим на

Рис. 2. Фолатный цикл, S-аденозилметионин и метилирование геномной ДНК



Biomika media

обмен фолатов и железа в организме беременной. Женщины с индексом массы тела более 30 кг/м^2 характеризуются повышенным риском гипергликемии на фоне сниженного суточного потребления витамина D_3, железа и фолатов [13].

Следует подчеркнуть существование взаимосвязи между диетой с более высокой гликемической нагрузкой и сниженным потреблением полезных микронутриентов (в т.ч. фолатов и железа) у женщин репродуктивного возраста [14].

Заметим, что использование сахарозаменителей (сахарин и т.п.) может приводить к токсическим эффектам, сопоставимым с дефицитами фолатов и железа у беременных. Негативные эффекты сахарина на течение беременности можно было предотвратить с помощью дополнительных дотаций железа и фолатов [15].

О важности применения фумарата железа для компенсации железодефицитной анемии

Железосодержащие комплексы для терапии ЖДА или для профилактики железодефицитных состояний во время беременности не должны содержать низкоактивные, «балластные» формы (окислы железа) и, тем более, токсичные формы (сульфат железа) [16].

В отличие от органических солей железа, неорганические соединения железа (оксиды, гидроксиды, сульфаты) не обладают высокой биодоступностью и существенно увеличивают нагрузку тканей нерастворимыми формами железа (гемосидероз). В частности, в работе [17] было проведено исследование препаратов неорганического железа (в частности, сульфата железа) у крыс. Пероральный прием сульфата железа в течение 2 месяцев вызывал хроническую перегрузку организма железом и гемосидероз, что отражалось как гистологически подтвержденные повреждения паренхимы печени, почек и головного мозга на фоне повышения концентрации АЛТ в крови и уровней белка в моче (рис. 3).

В целом биохимические и патоморфологические работы указывают на большую эффективность и безопасность органических солей железа для компенсации ЖДА [1, 4]. Среди солей железа с органическими аминокислотами одной из наиболее эффективных, безопасных и широко изученных является фумарат железа. В клинических наблюдениях за группой из 301 женщины с нормально развивающейся беременностью применение фумарата железа (20–80 мг/сут с 18-й недели по 8-ю неделю лактации) предупреждало развитие дефицита железа и ЖДА. Через 3,5 месяца прием фумарата железа предупредил формирование ЖДА у 97,3% участниц (дозы 20, 40 мг/сут) и у 100% участниц (дозы 60, 80 мг/сут). При приеме 20 мг/сут фумарата железа дефицит железа профилактировался у 95,3% родильниц, в дозе 40 мг/сут – у 97,1%, в дозе 60 или 80 мг/сут – у 100% [18].

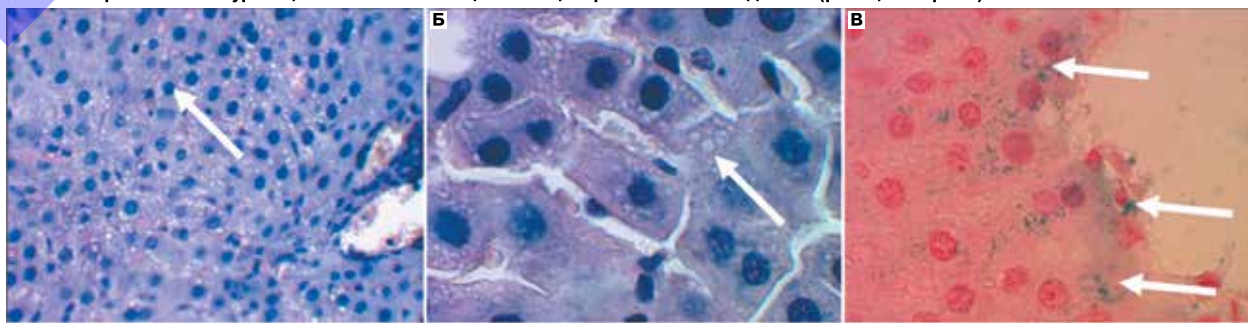
Результаты рассмотренного выше исследования позволили сформулировать концепцию персонализированной профилактики дефицита железа посредством фумарата железа. При уровне ферритина <30 мкг/л беременным следует принимать 80–100 мг/сут фумарата железа, при уровне ферритина 31–70 мкг/л – 40 мг мг/сут, а при >70 мкг/л – 20 мг/сут [18]. Повышение дозы фумарата железа сглаживает «провал» уровней ферритина в динамике беременности [19] (рис. 4).

Обратим внимание, что использование фумарата железа во время беременности в дозах 20–80 мг/сут полностью безопасно и не вызывает тошноты или рвоты у беременных. К моменту родов жалобы на симптоматику со стороны желудочно-кишечного тракта (вспучивание живота, спастические боли в животе, потемнение фекалий, выраженные запоры, тошнота и др.) встречались с одинаковой частотой как у беременных, принимавших фумарат железа, так и в контрольной группе женщин [20].

В нашем метаанализе, включившем 11 независимых исследований фумарата железа у беременных (n=943, возраст 30±5 лет), подтверждены эффекты фумарата железа на снижение риска ЖДА (ОР 0,29; 95% ДИ 0,21–0,42; P=6,9×10^{-11}), микроцитоза (ОР 0,32; 95% ДИ 0,20–0,50; P=1,2×10^{-5}) и дефицита железа (ОР 0,29; 95% ДИ 0,19–0,45; P=5,3×10^{-7}) [21].

Препарат «Ферретаб» (ACINO, Швейцария) был использован в 8 из 11 клинических исследований, вошедших в метаанализ [21]. Одна капсула Ферретаба включает 3 микротаблетки, содержащие фумарат

Рис. 3. Выраженный гемосидероз в гистологических срезах печени животных, получавших сироп с сульфатом железа. А) Полнокровие центров печеночных долек и гидропическая дистрофия гепатоцитов наблюдалась в 100% случаев. Б) Гидропическая дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×1200. В) Крупные гранулы берлинской лазури в цитоплазме гепатоцитов из центров печеночной дольки (реакция Перлса). Увеличение ×1200

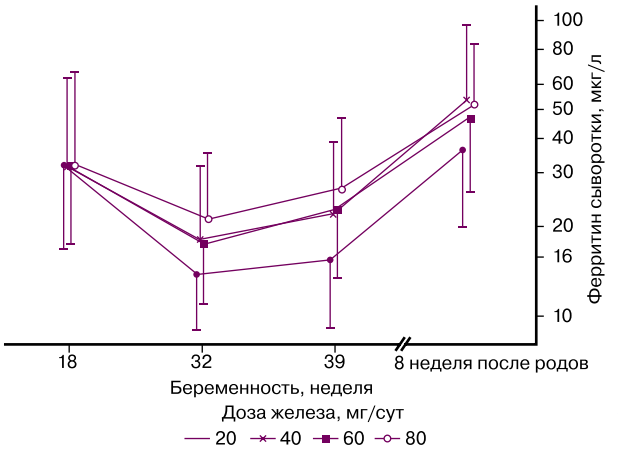


Biomika media

железа (суммарно 50 мг железа в расчете на химический элемент), и 1 микротаблетку фолатов (500 мкг фолиевой кислоты). Подобного рода технология приготовления капсулы необходима для того, чтобы поступление действующих веществ из микротаблеток осуществлялось постепенно, в течение 2–4 ч [22].

Таким образом, комбинация фумарата железа с фолиевой кислотой позволяет не только компенсировать дефицит железа, но и способствовать поддержке процессов эритропоэза, устранению гипергомоцистеинемии и профилактике фолатзависимых пороков развития плода (рис. 5).

Рис. 4. Уровни ферритина в сыворотке крови у беременных при дотациях фумарата железа в четырех различных дозировках (мг/сут в расчете на элементное железо) [19]



Заключение

Приведенные в настоящей работе результаты системно-биологического анализа показывают, что молекулярный синергизм фолатов и железа обусловлен важностью обоих микронутриентов для эритропоэза, а также для биосинтеза и осуществления биологических эффектов антиоксидантного трипептида глутатиона.

К преимуществам фармацевтической субстанции фумарата железа относятся высокая безопасность (практически полное отсутствие нежелательных эффектов – в первую очередь тошноты и рвоты, характерных для приема препаратов на основе сульфата железа), высокая биодоступность железа (фумарат железа обеспечивает более быстрое всасывание железа внутрь клеток) и доказанная эффективность в лечении ЖДА.

Комбинация фумарата железа с фолиевой кислотой позволяет не только компенсировать дефицит железа, но и способствовать поддержке процессов эритропоэза, устранению гипергомоцистеинемии и профилактике фолатзависимых пороков развития плода.

Рис. 5. О синергизме фумарата железа и фолиевой кислоты

Bionika media

Литература/References

1. *Громова О.А., Торшин И.Ю.* Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО; 2013. 693 с. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamins and minerals between Scylla and Charybdis: about misconceptions and other monsters. M.: MTsNMO, 2013. 693 p. (in Russian)].
2. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Томилова И.К.* Значение использования препаратов железа и его молекулярных синергистов для профилактики и лечения железодефицитной анемии у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 4: 85-94. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201515485-94. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Tomilova I.K. The significance of the use of iron preparations and its molecular synergists for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist. 2015; 4: 85-94. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201515485-94.
3. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Гришина Т.Р., Рудаков К.В.* Иерархия взаимодействия цинка и железа: физиологические, молекулярные и клинические аспекты. Трудный пациент. 2010; 3: 45-53. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Grishina T.R., Rudakov K.V. Hierarchy of interaction between zinc and iron: physiological, molecular and clinical aspects. Difficult patient. 2010; 3: 45-53. (in Russian)].
4. *Громова О.А., Ребров В.Г.* Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО. [Gromova O.A., Rebrov V.G. Vitamins, macro- and microelements. Educational Programs of the RSC of the UNESCO Microelement Institute. (in Russian)].
5. *Bielenberg J.* Folic acid and vitamin deficiency caused by oral contraceptives. Med. Monatsschr. Pharm. 1991; 14(8): 244-7.
6. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Ванчакова Н.П., Галустян А.Н., Кобалава Ж.Д., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Иловайская И.А., Коденцова В.М., Калачева А.Г., Лиманова О.А., Максимов В.А., Малявская С.И., Мозговая Е.В., Тапильская Н.И., Рудаков К.В., Семенов В.А.* Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020; 13(2): 146-63. https:/dx./doi.org/10.17749/20704909/farmakoekonomika.2020.021. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Vanchakova N.P., Galustyan A.N., Kobalava Zh.D., Grishina T.R., Gromov A.N., Ilovaiskaya I A., Kodentsova V.M., Kalacheva A.G., Limanova O.A., Maksimov V.A., Malyavskaya S.I., Mozgovaya E.V., Tapilskaya N.I., Rudakov K.V., Semenov V.A. Analysis of 19.9 million publications of the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to generalizing the accumulated data and the “fake news” phenomenon. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2020;13(2):146-63. (in Russian)]. https:,/doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021.
7. *Handy D.E., Zhang Y., Loscalzo J.* Homocysteine down-regulates cellular glutathione peroxidase (GPx1) by decreasing translation. J. Biol. Chem. 2005; 280(16): 15518-25. https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M501452200.
8. *Lan W., Guhaniyogi J., Horn M.J., Xia J.Q., Graham B.* A density-based proteomics sample fractionation technology: folate deficiency induced oxidative stress response in liver and brain. J. Biomol. Tech. 2007; 18(4): 213-25.
9. *Zitnik M., Leskovec J.* Predicting multicellular function through multi-layer tissue networks. Bioinformatics. 2017; 33(14): i190-i8. https://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btx252.
10. *Mi H., Huang X., Muruganujan A., Tang H., Mills C., Kang D., Thomas P.D.* PANTHER version 14: more genomes, a new PANTHER GO-slim and improvements in enrichment analysis tools. Nucleic Acids Res. 2019; 47(D1): D419-D426. https://dx.doi.org/10.1093/nar/gky1038.
11. *Szczepanek-Parulska E., Hernik A., Ruchala M.* Anemia in thyroid diseases. Pol. Arch. Intern. Med. 2017; 127(5): 352-60. https://dx.doi.org/10.20452/pamw.3985.
12. *Wang Y.P., Lin H.P., Chen H.M., Kuo Y.S., Lang M.J., Sun A.* Hemoglobin, iron, and vitamin B12 deficiencies and high blood homocysteine levels in patients with anti-thyroid autoantibodies. J. Formos. Med. Assoc. 2014; 113(3): 155-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2012.04.003.
13. *Garnes K.K., Elvebakk T., Salvesen O., Stafne S.N., Morkved S., Salvesen K.A., Moholdt T.* Dietary intake in early pregnancy and glycemia in late pregnancy among women with obesity. Nutrients. 2021; 14(1):105. https://dx.doi.org/10.3390/nu14010105.
14. *Louie J.C., Markovic T.P., Ross G.P., Foote D., Brand-Miller J.C.* Higher glycemic load diet is associated with poorer nutrient intake in women with gestational diabetes mellitus. Nutr. Res. 2013; 33(4): 259-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2013.02.008.
15. *Garland E.M., Shapiro R., Wehner J.M., Johnson L.S., Mattson B.J., Khachab M., Asamoto M., Cohen S.M.* Effects of dietary iron and folate supplementation on the physiological changes produced in weanling rats by sodium saccharin exposure. Food Chem. Toxicol. 1993; 31(10): 689-99. https://dx.doi.10.1016/0278-6915(93)90139-p.
16. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К.* Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике. Земский врач. 2010; 2: 1-8. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Khadzhidis A.K. Undesirable effects of ferrous sulfate in obstetric, pediatric and therapeutic practice. Country doctor. 2010; 2: 1-8. (in Russian)].
17. *Назаренко О.А., Громова О.А., Демидов В.И., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Алексахина Е.Л.* Сравнительная оценка хронической перегрузки железом при применении препаратов железа в субтоксических дозах. Фарматека. 2016; 18: 40-4. [Nazarenko O.A. Gromova O.A., Demidov V.I., Torshin I.Yu., Tomilova I.K., Aleksakhina E.L. Comparative evaluation of chronic iron overload with the use of iron preparations in subtoxic doses. Pharmateka. 2016; 18: 40-4. (in Russian)].
18. *Milman N., Byg K.E., Bergholt T., Eriksen L., Hvas A.M.* Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy--should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? Ann. Hematol. 2006; 85(9): 567-73. https://dx.doi.org/10.1007/s00277-006-0141-1.
19. *Milman N., Bergholt T., Eriksen L., Byg K.E., Graudal N., Pedersen P., Hertz J.* Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2005; 84(3): 238-47. https://dx.doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00610.x.
20. *Milman N., Byg K.E., Bergholt T., Eriksen L.* Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy--myth or reality? Acta Haematol. 2006; 115(1-2): 53-7. https://dx.doi.org/10.1159/000089466.
21. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., Гришина Т.Р., Башмакова Н.В., Керимкулова Н.В., Серова О.Ф., Крапошина Т.П., Косенко И.М.* Метаанализ клинических исследований по применению фумарата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. Гинекология. 2015; 17(5): 24-31. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Limanova O.A. et al. Meta-analysis of clinical studies on the use of ferrous fumarate for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. Gynecology. 2015; 17(5): 24-31. (in Russian)].
22. Регистр лекарственных средств, код EAN: 9088881253150, № П N013723/01, 2011-11- , Доступно по: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_609.htm [Register of Medicinal Products, EAN code: 9088881253150, No. P N013723/01, 2011-11-, Available at: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_609.htm. (in Russian)].

Поступила 12.12.2022
Принята в печать 19.12.2022
Received 12.12.2022
Accepted 19.12.2022

Bionika media

Сведения об авторах:
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия; ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, unesco.gromova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7663-710X, 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42.
Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., с.н.с. Института фармакоинформатики, ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия; ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-2659-7998, 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42.
Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., заведующая 2-м отделением акушерским патологии беременности, ФГБУ НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, n_tetruashvili@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9201-2281, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., доцент, Ученый секретарь, НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, s_pavlovich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Authors' information:
Olga A. Gromova, Dr. Med. Sci., Professor, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, Leading Researcher at the Department of Intellectual Systems, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, unesco.gromova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7663-710X, 119333, Russia, Moscow, Vavilova str., 42.
Ivan Yu. Torshin, PhD in Applied Mathematics, Institute of Pharmacoinformatics, Senior Researcher at the Department of Intellectual Systems, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, https://orcid.org/0000-0002-2659-7998, 119333, Russia, Moscow, Vavilova str., 42.
Nana K. Tetruashvili, Dr. Med. Sci., Head of the 2nd Obstetrics Department of Pathology of Pregnancy, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, n_tetruashvili@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Stanislav V. Pavlovich, PhD, Academic Secretary, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, s_pavlovich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Corresponding author: Olga A. Gromova, unesco.gromova@gmail.com

Bionika media

Ферретаб®

acino

ФУМАРАТ ЖЕЛЕЗА (50 МГ ЭЛЕМЕНТАРНОГО ЖЕЛЕЗА) + ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА 500 МКГ

ПРЕПАРАТ 3-го ПОКОЛЕНИЯ[1]

для профилактики и лечения железодефицитных состояний[2]

SMART-капсула пролонгированного действия[1,2]

- Минимально короткий интервал для поднятия уровня гемоглобина более 110 г/л – от 10 дней[3]
- Фумарат железа крайне редко вызывает нежелательные эффекты со стороны ЖКТ[3]
- Железо встроено в инертный матрикс мини-таблетки с постепенным высвобождением[1]
- При беременности защищает организм от действия тератогенных факторов[2]

1. Адаптировано. Громова О.А., Торшина И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье: руководство. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 672 с. : ил. – DOI: 10.33029/9704-5149-6-MNU-2019-1-672. с. 535
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ферретаб® комп. П N013723/01
3. Адаптировано. Торшин И.Ю. с соавт. Метанализ клинических исследований по применению фумарата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. Гинекология. № 5, 2015, с. 30

Торговое название: Ферретаб® комп. **Регистрационный номер:** П N013723/01. **МНН:** железа фумарат+фолиевая кислота. **Лекарственная форма:** капсулы пролонгированного действия. **Состав:** в 1 капсуле содержатся: 3 минитаблетки с железом фумаратом и 1 мини-таблетка с фолиевой кислотой. Активные вещества: железа фумарат 163,56 мг (эквивалентно 50 мг железа), фолиевая кислота 0,54 мг (эквивалентно 0,5 мг сухого вещества). **Фармакотерапевтическая группа:** железа препарат + витамин. Код АТХ B03 AD 02.
Показания к применению: лечение и профилактика железодефицитных состояний, вызываемых беременностью, нарушением всасывания железа из желудочно-кишечного тракта, длительными кровотечениями, несбалансированным и неполноценным питанием. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. Заболевания, сопровождающиеся накоплением железа в организме (апластическая гемолитическая анемия, талассемии, гемосидероз, гемохроматоз). Нарушение усвоения железа (сидероахрестическая анемия, свинцовая анемия, пернициозная анемия (недостаточность витамина B12). Анемии, которая не вызвана недостатком железа или фолиевой кислоты.
Способ применения и дозы: Ферретаб® комп. принимают внутрь по 1 капсуле в день натощак, обильно запивая жидкостью. При выраженном недостатке железа или фолиевой кислоты нужно увеличить дозу до двух или трех капсул в сутки. Поддерживающее лечение следует продолжать как минимум 4 недели после достижения нормального уровня гемоглобина для нормализации ферритина сыворотки, отражающего запасы железа в организме. **Побочные действия:** Ферретаб® комп. хорошо переносится пациентами. В отдельных случаях возможно временное неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт (чувство наполнения и неприятные ощущения в желудке, тошнота, рвота), аллергические реакции, запор.
Особые указания: возможно применение Ферретаб® комп. при беременности и в период грудного вскармливания при наличии показаний. **Форма выпуска:** капсулы пролонгированного действия.
Срок годности: 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Производитель готовой лекарственной формы:** «Г.Л. Фарма ГмбХ», Индустриштрассе, 1, А-8502, Ланнах, Австрия.

FER/RU/102022/503

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников.

Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей на территории РФ:
ООО «Ацино Рус», 129110, г. Москва, Олимпийский просп., д. 16, стр. 5, этаж 6, пом. 1
Тел. + 7 (495) 502-92-47, e-mail: quality_rus@acino.swiss, medinfo_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ

Pharmedia