

**ВИДИБОРЕЦЬ С.В.
ДЕРПАК Ю.Ю.**



**International Science Group
ISG-KONF.COM**



**ДОНАЦІЇ КРОВІ
І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА**

ISBN 979-8-88831-933-8

DOI 10.46299/979-8-88831-933-8

ВИДИБОРЕЦЬ С.В.
ДЕРПАК Ю.Ю.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

монографія

Boston: Published by Primedia eLaunch

2022

ББК 54.11я73
В14

Рецензенти:

в.о. директора ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
д.мед.н., ст.н.с. Н.В. Горяїнова
завідувач кафедри сімейної медицини
Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
д.мед.н., професор Л.В. Хіміон

Рекомендовано до видання експертною проблемною комісією
НУОЗ України імені П. Л. Шупика за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та
трансфузіологія
(протокол №2022.10.7 від 4 жовтня 2022 року).

Видиборець С.В., Дерпак Ю.Ю.

Донації крові і метаболізм заліза: монографія. - Boston: Published by Primedia
eLaunch. 2022. **137** р.

У монографії систематизовано дані вітчизняної і зарубіжної літератури присвяченої питанням донорства в Україні і світі. З сучасних позицій викладено дані щодо обміну заліза та його ролі у забезпеченні метаболічних процесів і кровотворення. Висвітлено питання проблеми залізодефіцитних станів у донорів крові. Наведено результати власних досліджень. Видання розраховане на науковців, студентів медичних університетів, слухачів кафедр системи післядипломної підготовки лікарів, викладачів медичних ВЗО, лікарів усіх спеціальностей практичної ланки охорони здоров'я, насамперед, трансфузіологів, гематологів, терапевтів, сімейних лікарів та всіх фахівців, яким доводиться займатися проблемами донорства, а також профілактики, діагностики та лікування залізодефіцитних станів.

ББК 54.11я73
В14

ISBN 979-8-88831-933-8

DOI 10.46299/979-8-88831-933-8

ЗМІСТ

	<i>Стор.</i>
Перелік умовних скорочень	5
Вступ	6
Розділ 1. ДОНАЦІЇ КРОВІ ТА ЇЇ КОМПОНЕНТІВ	9
1.1. Донорство крові та її компонентів: сучасне нормативно-правове забезпечення	9
1.2. Донорство крові у світі	12
1.3. Добровільне безоплатне донорство крові як основа безпечного і достатнього забезпечення компонентами крові	15
1.4. Перспективи розвитку добровільного донорство крові як основи безпечного і достатнього забезпечення компонентами крові	19
1.5. Проблеми залучення до добровільного донорства крові	23
1.6. Ускладнення донації	24
1.7. Система якості в донорстві крові	29
1.8. Законодавство України з питань забезпечення якості крові і її компонентів	31
Перелік використаної літератури до розділу 1	37
Розділ 2. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ ЩОДО МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ	42
2.1. Фізіологія метаболізму заліза	42
2.2. Абсорбція заліза у кишечнику та її регулювання	51
2.3. Внутрішні і зовнішні механізми регулювання гомеостазу заліза в організмі	60
2.4. Гепсидин як основний фактор підтримання гомеостазу заліза	74
Перелік використаної літератури до розділу 2	80
Розділ 3. ЕРИТРОПОЕЗ, СТРУКТУРА І ФУНКЦІЇ ЕРИТРОЦИТІВ	93
3.1 Короткий екскурс в процеси еритропоезу	93
3.2 Будова еритроцитів і їх метаболізм	94
Перелік використаної літератури до розділу 3	96
Розділ 4. ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ДОНАЦІЙ ЗА ДАНИМИ КОМПЛЕКСНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ, МОРФОЛОГІЧНИХ, БІОХІМІЧНИХ ТА БІОФІЗИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ КРОВІ ДОНОРІВ	98
4.1. Обстежені донори крові	98
4.2. Характеристика первинних донорів крові за даними комплексних клініко-лабораторних, морфологічних, біофізичних і біохімічних досліджень периферичної крові	101

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

4.3. Характеристика активних донорів крові з донорським стажем 2-5 років за даними комплексних клініко-лабораторних, морфологічних, біофізичних і біохімічних досліджень периферичної крові	108
4.4. Характеристика активних донорів крові з донорським стажем 6-9 років за даними комплексних клініко-лабораторних, морфологічних, біофізичних і біохімічних досліджень периферичної крові	114
4.5. Характеристика активних донорів крові з донорським стажем понад 10 років за даними комплексних клініко-лабораторних, морфологічних, біофізичних і біохімічних досліджень периферичної крові	119
4.6. Корекція виявлених порушень обміну заліза та енергетичного обміну в еритроцитах периферичної крові у активних донорів	127
4.7. Підведення підсумків	128
Перелік використаної літератури до розділу 4	130
Abstract	135
Конфлікт інтересів. Conflict of Interests.	136
Відомості про авторів	137

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДФ	–	аденозиндифосфорна кислота
АлАТ	–	аланінамінотрансфераза
АМФ	–	аденозинмонофосфорна кислота
АсАТ	–	аспартаміноттрансфераза
АТФ	–	аденозинтрифосфорна кислота
ДЗ	–	дефіцит заліза
2,3-	–	2,3-дифосфогліцерина кислота
ДФГ		
ЗДА	–	залізодефіцитна анемія
ЗДС	–	залізодефіцитні стани
ЗЕ	–	залізо еритроцитів периферичної венозної крові
ЗЗЗС	–	загальна залізовв'язуюча здатність сироватки
ЗС	–	залізо сироватки
КНТЗ	–	коефіцієнт насичення трансферину залізом
ЛДЗ	–	латентний дефіцит заліза
Нь	–	гемоглобін
НЗЗС	–	ненасичена (латентна) залізовв'язуюча здатність сироватки
МСН	–	середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті
МСНС	–	середня концентрація гемоглобіну в одному еритроциті
МСV	–	середній об'єм еритроцита
ПЕЕ	–	показник ефективного еритропоезу
ППМЕ	–	показник проникливості мембран еритроцитів
РЕОК	–	показник розподілу еритроцитів за об'ємом клітин
РЕЩ	–	показник розподілу еритроцитів за щільністю
ТФ	–	трансферин
ФН	–	феритин

ВСТУП

Служба крові і її соціальна складова – донорство мають бути пріоритетними напрямками державної політики, оскільки їх результати мають стратегічне значення. Головним завданням служби крові є забезпечення високої якості засобів для гемокомпонентної терапії. Якість компонентів крові - це відповідність заданих властивостей і характеристик компонента крові, що надається споживачеві. Суворий порядок дотримання затверджених нормативів і процедур є необхідним на всіх технологічних етапах та служить запорукою якості продуктів служби крові. Важливими для забезпечення якості в кінцевому результаті є всі заходи, що плануються і реалізуються, починаючи з планування донорства, і закінчуючи отриманням кінцевих продуктів і умовами їх зберігання.

Не зважаючи на збільшення впродовж останнього часу кількості наукових досліджень щодо збереження здоров'я донорів, проблема комплексного вирішення даного питання залишається відкритою. Вивчалися показники, що характеризують обмін заліза в організмі донорів та стан гліколітичних процесів в еритроцитах периферичної крові залежно від донорського стажу, вплив методів заготівлі та умов зберігання на якість свіжозамороженої плазми, стан здоров'я донорів на етапах донації плазми методом автоматичного плазмаферезу, питання оптимізації донорства та його медико-соціальні аспекти.

Зменшення резерву потенційних донорів негативно впливає на обсяги заготівлі донорської крові установами служби крові України. Скорочення донорського контингенту на фоні зростаючої потреби в компонентах і препаратах крові – актуальна проблема сучасної трансфузіології, оскільки кількість донорів у світі щорічно зменшується на 10 – 15%.

Серед основних причин зменшення кількості донорів крові вказують економічні та соціальні проблеми, зниження рівня здоров'я у популяції, ріст інфекційних захворювань, незацікавленість роботодавців щодо участі їх співробітників у донорстві на фоні відтоку працівників з державного сектору у приватні підприємства, слабку пропаганду донорства та нераціональне використання донорського потенціалу країни, зокрема відсутність обов'язкових соціальних та державних програм, що мали б допомагати стимулювати кровотворну функцію і обмін речовин в організмі донорів.

При порушенні регламентованої кількості донацій впродовж року і відсутності ретельного контролю за метаболічними процесами в організмі донорів, у останніх можуть відбуватися порушення макро- і мікроелементного, амінокислотного, білкового, вуглеводного обмінів, діяльності ферментних систем, що в кінцевому результаті призводить до формування залізодефіцитних станів у регулярних донорів крові та хворобливих станів. У першу чергу, за рахунок нерегламентованих донацій може порушуватися обмін заліза, а також мікроелементів, що забезпечують адекватний синтез гемоглобіну і еритропоез, функціонування систем металозалежних ензимів, пластичні процеси.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Біологічні функції еритроцитів забезпечуються цілою низкою макро- та мікроелементів. Найбільш важливими серед них залізо, мідь, кобальт, цинк. Різноманітність процесів, в яких беруть участь мікроелементи, забезпечується їх здатністю взаємодіяти з білками, амінокислотами, нуклеотидами, нуклеїновими кислотами та іншими органічними сполуками, суттєво впливаючи на діяльність гормонів, ензимів. Макро- і мікроелементи в процесі метаболізму дуже тісно пов'язані між собою, зміна рівня одного з них може провокувати порушення вмісту інших.

Патогенетичним фактором дефіциту заліза є негативний його баланс, зумовлений невідповідністю між резорбцією та вживанням або підвищеними втратами. Дефіцит заліза призводить до порушення транспортної функції еритроцитів (транспортування кисню та вуглекислого газу), скорочення періоду їх функціонування зі 120 до 56 днів, зменшення стійкості до різного роду фізичних та хімічних впливів. Зокрема, вплив на еритроцити від донорів з латентним дефіцитом заліза заморожування при ультра низьких температурах призводить до збільшення їх гемолізу, що перевищує 30 % при нормі не більше 2 – 5 %. Майже в 2 рази знижується кислотна стійкість еритроцитів (при використанні кислотних еритроцитограм основна маса еритроцитів руйнується в перші 8 хв, замість 15–16 хв). Напруженість еритропоезу при дефіциті заліза не супроводжується посиленням продукції еритроцитів, а призводить до їх метаболічних, функціональних та морфологічних змін, що має особливе значення для донорів крові, оскільки в середньому понад 5 % донорів відводяться саме через погіршення показників периферичної крові. Руйнування еритроцитів, пов'язане з їх метаболічними, функціональними та морфологічними змінами, призводить до перенавантаження системи макрофагів. Крім того, зазначені зміни у еритроцитах крові донорів безпосередньо призводять до зниження якості донорської крові та, відповідно, компонентів крові які містять еритроцити, що може негативно впливати на результати гемокомпонентної терапії та стан реципієнтів.

Поширений в службі крові України та законодавчо регламентований спосіб оцінки обміну заліза у донорів крові передбачає визначення показника гемоглобіну крові, який змінюється тільки на стадії явного дефіциту заліза. Виявлення установами служби крові погіршення показників периферичної крові у понад 5 % донорів є причиною відводу від донацій крові, при цьому дефіцит заліза виявляли у 25 – 50 % активних донорів.

Вивчення прихованих порушень метаболізму заліза, пов'язаних з ним змін фізичних властивостей еритроцитів, реологічних порушень і енергетичних процесів в еритроцитах у донорів крові та розробка методів корекції і профілактики зазначених змін є актуальною проблемою для служби крові держави. Не зважаючи на фундаментальну значимість перебігу енергетичних процесів в еритроцитах, їх вплив на функціональний стан еритроцитів периферичної крові в організмі активних донорів, проблема знаходиться на початковій стадії вивчення, що диктує нагальну необхідність як розробки методів діагностики означених змін так і їх корекції.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Все означене вище визначає важливу сучасну проблему трансфузіології – визначення ролі змін лабораторних, морфологічних, біохімічних та біофізичних характеристик еритроцитів донорської крові і патофізіологічне обґрунтування безпечності донацій, розв'язання якої сприятиме одержанню важливої інформації щодо патологічних станів, які патогенетично обумовлюють якісні морфологічні зміни еритроцитів при активному донорстві та визначення ранніх ознак таких порушень для своєчасної корекції. Для вирішення зазначеної проблеми необхідно розв'язати задачу – створити методологічну основу для доступної об'єктивної та простої у виконанні діагностики якісних і кількісних відхилень основних властивостей, що характеризують стан еритроцитів при активному донорстві.

Проте, проведені раніше в цьому напрямку дослідження не дали чіткої і однозначної відповіді щодо можливостей оцінки прихованих порушень лабораторних, морфологічних, біохімічних і біофізичних характеристик еритроцитів донорської крові та патофізіологічного обґрунтування безпечності донацій, зокрема, залежно від тривалості донорського стажу. Тож актуальним і своєчасним є проведення поглибленого дослідження в означеному напрямку, що зумовило проведення досліджень, визначило мету і завдання даної роботи.

Розділ 1 ДОНАЦІЇ КРОВІ ТА ЇЇ КОМПОНЕНТІВ

1.1 Донорство крові та її компонентів: сучасне нормативно-правове забезпечення

Донор – людина, яка добровільно дає кров, її складові компоненти або інші клітини, тканини чи органи для пересаджування хворим. Термін “донор” має походження від латинського “donare”, що в перекладі на українську мову значить “давати”, “дарувати”. Рада Європи (2006) дає наступне визначення: “донор – особа з нормальним здоров’ям і нормальним анамнезом, яка добровільно здає кров або плазму для терапевтичного застосування”. Близьким за змістом є визначення: “донор – здорова людина, яка добровільно дає кров або її компоненти для лікувальних цілей”. У відповідності до Закону України “Про донорство крові і її компонентів” (1995), донором може бути кожний дієздатний громадянин України віком від 18 років, що пройшов медичне обстеження і отримав дозвіл лікарської комісії на право здати кров, плазму, клітини крові.

Згідно Закону України “Про донорство крові і її компонентів” (1995) донори можуть бути безоплатними і платними.

Виділяють наступні категорії донорів: первинні донори – особи, які вперше в житті залучені до участі у донорстві; активні донори – особи, які звернулися в установи служби крові і регулярно (3 рази на рік і більше) здають кров і її компоненти; донори резерву – особи, які залучені до участі в донорстві і індивідуально чи в організованому порядку здають кров чи її компоненти нерегулярно (не більше 2 разів щорічно); донори-родичі – особи, які здають кров і її компоненти для близьких їм людей; контрактні донори – особи, які на взаємно вигідних умовах заключають договір (контракт) із лікувальною установою і зобов’язуються регулярно здавати кров саме у цій установі; чергові донори – особи із числа активних донорів, які стоять на особливому обліку і можуть здавати кров за викликом лікувальної установи; донори крові рідкісних груп – особи із числа активних донорів, які мають рідкісні групові антигени і антитіла, стоять на особливому обліку; донори клітин крові (зокрема, еритроцитів, гранулоцитів, тромбоцитів); донори плазми – особи, у яких методом плазмаферезу вилучають тільки плазму, а клітинні елементи повертають назад, у циркуляторне русло донора; донори стандартних еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів – особи, які мають високоактивні аглютиногени. Кров таких донорів використовують для виготовлення стандартних зразків (панелей), які застосовують для визначення груп крові; донори стовбурових клітин периферичної крові; донори імунної плазми – особи, які за їх згодою імунізовані стафілококовим анатоксином, антигенами системи резус тощо, завдяки чому в організмі виробляються специфічні антитіла (до групи імуних донорів належать і особи, в крові яких виявляються специфічні антитіла внаслідок перенесених інфекційних захворювань);

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

аутодонори – особи, які здали кров чи компоненти крові, що призначаються для наступної трансфузії чи іншого застосування виключно тій же людині.

Прийом донорів в установах служби крові проводиться за наявності посвідчення, що засвідчує особу: паспорта, а для військовослужбовців і співробітників МВС – військового квитка і посвідчення особи.

Облік донорів здійснюється відповідно до наказів і інструкцій, що затверджені МОЗ України. При заготівлі крові на підприємствах виїзною бригадою, допустимо заповнення облікової документації донорів на підставі списків, складених і завірених медичним працівником підприємства. Наявність комп'ютерного банку даних про донорів не звільняє від дублювання інформації на паперових носіях згідно встановлених вимог.

Згідно рекомендацій ВООЗ (1994) вербування і відбір донорів є вирішальними факторами успішного проведення програми заготівлі крові. Необхідно докладати всіх зусиль для забезпечення безпеки як донора, так і реципієнта. Процес відбору донорів є надійним за умови достовірності інформації, що від них поступає. Світовий досвід показує, що означена умова є найбільш вірогідною, коли здавання крові є безоплатним. Проблем із відбором донорів стає менше, коли діяльність служби крові базується на принципах добровільності і відсутності матеріальної зацікавленості. Якщо донори оплачуються, їх можуть використовувати частіше належного, що збільшує вірогідність передавання захворювань. Вербування в якості донорів членів сімей хворих ("сімейне" донорство) часто сприяє надмірному тиску з боку адміністрації лікувальних установ на такі сім'ї, що може викликати у останніх мотивацію найму за матеріальну винагороду інших людей замість справжніх родичів. Ризик при кроводачі і проведенні трансфузії, можливість передавання захворювань з компонентами і препаратами крові, створюючи нові проблеми для здоров'я, диктує необхідність точного дотримання стандартів організації донорства і впровадження суворого контролю якості за проведенням донації і наступними етапами роботи із отриманою кров'ю.

Визначення стану здоров'я донора, як для захисту його здоров'я, так і здоров'я реципієнта є основною метою відбору осіб для донації крові та компонентів крові. Всі донори підлягають скринінгу для визначення їх придатності для участі у донорстві. Тільки здорові люди можуть бути донорами крові та її компонентів.

Повне медичне і фізичне обстеження донорів практично не завжди є можливим. Доводиться покладатись на зовнішній вигляд донорів, їх відповіді на прості питання щодо їх медичного анамнезу, загальний стан здоров'я, спосіб життя та прості лабораторні тести. Особи, чия сексуальна поведінка становить високий ризик можливого зараження інфекційними захворюваннями, що можуть передаватися з кров'ю, повинні постійно утримуватись від донорства.

Стандартний об'єм гемоексфузії при заготівлі крові становить $450,0 \text{ мл} \pm 10\%$ без врахування крові, що береться для лабораторних досліджень (до 40 мл). У донорів, які мають масу тіла менше 50 кг і ріст менше 150 см, рекомендується на розгляд лікаря-трансфузіолога проводити гемоексфузію меншої кількості

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

крові – 4-6 мл/кг маси, але не більше 13 % ОЦК, який в нормі становить 6,5-7 % маси тіла. Донору вимірюють температуру тіла, яка повинна бути в межах 36,0⁰С – 37,0⁰С. Загальний огляд включає збір анамнезу, огляд шкірних покривів, слизових, склер, пальпацію лімфатичних вузлів, аускультацию органів грудної клітки, пальпацію органів черевної порожнини. Визначають частоту і ритмічність пульсу: в нормі він повинен бути ритмічним, доброго наповнення, від 60 до 80 уд/хв. Нормальні значення артеріального тиску у відповідності до вікових норм. Інтервал між гемоексфузіями повинен бути не менше 60 днів. Кількість кроводач на рік у чоловіків не повинен перевищувати 5, у жінок – 4 (у країнах ЄС – у чоловіків – 3-4, жінок – 2).

Дослідження донорської крові проводять в декілька етапів. До гемоексфузії лаборант у донора визначає вміст гемоглобіну і групу крові. У подальшому у стаціонарних лабораторних умовах проводять скринінг донорської крові за наступними параметрами: група крові за системою антигенів АВ0, резус-належність, серологічне дослідження на сифіліс, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), наявність HBs-антигену, визначають наявність антитіл до вірусу гепатиту С, ВІЛ-1 і ВІЛ-2.

У разі підвищення показника АлАТ, але менше ніж у два рази, донор відсторонюється від здавання крові на три місяці з наступним контрольним дослідженням, а при повторному підвищенні і збільшенні АлАТ у два і більше разів – на шість місяців і направляється на клініко-лабораторне обстеження. За наявності несприятливої епідеміологічної ситуації в регіоні по гепатитах, питання про допуск до участі в донорстві осіб з двохразовим підвищенням АлАТ повинен вирішуватися органами Держсанепіднагляду.

Додаткові дослідження донорської крові (білірубін, реакція Райта-Хеддельсона тощо) проводять із урахуванням епідеміологічної ситуації в регіоні. Особам, які регулярно беруть участь у донорстві, здаючи кров, плазму, клітини крові (активні донори), один раз на рік повинен проводитись клінічний аналіз крові, флюорографія органів грудної клітки. Активні донори надають довідку лікувально-профілактичної установи (поліклініки за місцем проживання або медсанчастини за місцем роботи), у якій мають бути відображені перенесені раніше захворювання (раз на рік або частіше – на розгляд лікаря-трансфузіолога) і довідку із центру Держсанепіднагляду за місцем проживання про відсутність захворювання або контакту по вірусним гепатитам (протягом трьох місяців – для гепатиту А і протягом шести місяців – для гепатитів В і С), а також іншими інфекційними захворюваннями – на один місяць. Донори-родичі і донори резерву означені довідки надають залежно від вимог лікаря-трансфузіолога донорського відділу. Термін дії довідок 7 діб. Донори-жінки, які регулярно беруть участь у донорстві (активні донори), надають щорічно довідку від акушер-гінеколога, яка має містити відомості про перенесені захворювання, вагітності, викидні, пологи, переливання крові і оперативні втручання.

З метою надання невідкладної медичної допомоги донорам (у разі виникнення у них реакцій і ускладнень) у відділеннях заготівлі крові,

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

плазмаферезу, виїзних бригадах необхідно мати набір медикаментів і оснащення згідно нормативним вимогам.

У разі виникнення явищ судинної недостатності, що проявились непритомністю, донора необхідно перевести в положення Тренделенбурга (голова нижче рівня ніг) та забезпечити наступні заходи: кисень, нашатирний спирт, в/м розчин кофеїну 2,0. При колапсі, донора переводять в положення Тренделенбурга та забезпечують наступні заходи: в/в струмінно вводять 200,0 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, в/м розчин кофеїну 2,0. У разі необхідності вводять в/в 90 мг преднізолону і 0,5 мл мезатону в 10,0 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. За будь-яких ускладнень одночасно із наданням невідкладної медичної допомоги необхідно викликати бригаду станції швидкої допомоги.

Щеплення після участі особи у донорстві допустимі не раніше, ніж через 10 днів.

Виділяють абсолютні і тимчасові протипокази до донорства крові і її компонентів, періоди після щеплень, а також стани, що потребують індивідуального оцінювання перед донацією.

Після перенесених інфекційних захворювань, звичайний період утримання від донацій становить, щонайменше, два тижні після зникнення симптомів. У випадку контакту зі збудником інфекційного захворювання, період утримання від донації повинен дорівнювати інкубаційному періоду, або, якщо захворювання невідоме, характер контакту і період утримання - повинні визначатись відповідальним лікарем.

Деякі інфекційні захворювання, можуть становити загрозу безпеці переливання крові. Аналіз ризиків/користі необхідно визначати у кожному випадку окремо. Політика відбору донорів, для усунення ризику, може включати утримання на достатній період часу для донорів, які перебували в географічних регіонах, де поширене конкретне захворювання.

Усі процедури (взяття крові у донорів, плазмаферез, цитаферез, імунізацію різними антигенами) та ведення відповідної документації здійснюють в установах служби крові відповідно до чинних інструкцій, що затверджені Міністерством охорони здоров'я України.

1.2 Донорство крові у світі

Донорство – добровільний акт допомоги хворому, що полягає в наданні своєї крові, її компонентів, інших клітин, тканин, органів для лікувальних цілей. Донорство відносять до важливіших розділів трансфузійної медицини, без динамічного розвитку якого неможливо успішно розвивати такі напрямки спеціалізованої медичної допомоги, як хірургія, нейрохірургія, серцево-судинна та торакальна хірургія, реанімація, гематологія, акушерство і гінекологія, онкологія, травматологія тощо.

В останній час спостерігають зростання потреб лікувальних установ в компонентах і препаратах крові, у зв'язку з чим зростає актуальність проблеми

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

донорства. Наразі донорство вийшло за межі вузької медичної проблеми і стало проблемою соціальною, яка відображає взаємостосунки в суспільстві. Всі громадяни мають рівне право на безплатне переливання компонентів і препаратів крові у випадку захворювання. Донорство розглядають як громадянський обов'язок і моральне зобов'язання здорових людей по відношенню до хворих.

Процедуру заготівлі крові або її компонентів від донора називають донацією. Принципи самодостатності добровільних та безоплатних донацій були рекомендовані та заохочувались Радою Європи. Вони визначені в статті 2 Рекомендації Ради Європи № R (95) 14 наступним чином: «Донація вважається добровільною та безоплатною, якщо особа віддає кров, плазму або клітинні компоненти за власним бажанням і не отримує за це платні, як у грошовій формі, так і в натуральній, що можна розглядати як заміну грошей. Це стосується також і звільнення від роботи на час, що перевищує необхідний, в розумних межах, для донації та проїзду. Невеликі подарунки, обіди та компенсації за прямі витрати на проїзд сумісні з добровільною безоплатною донацією». Вони були також затверджені Радою Європейських співтовариств в Директиві 2002/98/ЄС, в преамбулі (23) якої сказано «Визначення добровільної і безоплатної донації Ради Європи необхідно враховувати» і в Статті 20, параграфі 1 «Держави-учасниці заохочують добровільні і безоплатні донації крові для забезпечення, наскільки це можливо, кров'ю та компонентами крові з таких донацій». Згідно рекомендацій ВООЗ (1994), розрахунок необхідної для служби крові кількості донацій на рік здійснюють шляхом вирахування показника: 1) що становить 5% від населення конкретної країни або 2) множення на 7 кількості госпітальних ліжок, які зайняті «гострими» хворими. Стандартна донація становить 450 мл ± 10,5 мл, не враховуючи кількість антикоагулянту. Відомо, що в деяких країнах Європи, служби крові допускають кількість крові 500 мл ± 10 % в якості стандартної донації. Під час однієї донації цільної крові може бути взято не більше 13 % розрахункового об'єму крові. Об'єм крові може бути розрахованим із врахуванням статі/росту і маси тіла донора. Стандартна донація не застосовується до осіб з масою тіла менше, ніж 50 кг та зростом нижче 150 см. Згідно Закону України «Про донорство крові і її компонентів» (1995) до участі у донації можуть допущені здорові донори віком від 18 років.

Донація алогенна – кров і компоненти крові, які заготовлені від одної людини і призначаються для наступної трансфузії іншій людині, або для використання в медичних цілях чи слугують як початкова сировина для виробництва медичних препаратів.

Донація аутологічна - кров і компоненти крові, які заготовлені від одної людини і призначаються для наступної трансфузії чи іншого застосування виключно тій же людині.

Відповідно до результатів оцінки ВООЗ, донорство крові 1 % населення в цілому є мінімумом, необхідним для задоволення більшої частини основних потреб країни в компонентах крові; означені вимоги є більш високими в

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

країнах з більш розвиненими системами охорони здоров'я. Проте середня кількість донорів крові в країнах, що розвиваються в 15 разів нижче, ніж у розвинених. У 2006 р показник числа донорів крові в більш ніж 70 країнах світу становив менше 1% (10 донорів на 1000 жителів). У Африканському регіоні, відповідно до оцінки ВООЗ, потреби в донорах крові в 2006 р. становили приблизно 8 мільйонів доз, проте було заготовлено лише 3,2 мільйони доз – близько 41,5 % від потреби.

На Південно-Східну Азію припадає приблизно 25 % населення в світі, проте в цьому регіоні збирається лише 9 % світових поставок крові – 7 мільйонів доз на рік, у порівнянні з розрахунковою потребою в 15 мільйонів доз. Старіння населення і більш жорсткі критерії відбору ще більш скорочують число придатних донорів крові. В цілому у світі щорічно збирається понад 81 мільйона доз крові, проте лише 45 % з них збирається в країнах, що розвиваються, і країнах з перехідною економікою, де проживає 81 % всього населення світу.

Більшість країн з низькими показниками донорства крові в значній мірі залежать від крові, заготовленої від членів сімей або друзів пацієнтів, які потребують трансфузій компонентів крові, (донорів-родичів) або навіть від платних донорів. Вони зазвичай не мають структурованих програм з донорства крові та її компонентів і не можуть залучити достатню кількість донорів, щоб задовольнити потреби в компонентах крові в надзвичайних ситуаціях, для планової хірургії в акушерстві та гінекології тощо.

Як не дивно, проте незважаючи на явне неналежне постачання компонентами крові в багатьох країнах, часто здійснюються непотрібні трансфузії, коли доступність і використання більш простих і менш дорогих видів лікування могли б дати такі ж або кращі результати. Це не тільки ставить пацієнтів під загрозу ризику розвитку потенційно летальних трансфузійних реакцій, але і збільшує розрив між постачанням та попитом і сприяє дефіциту компонентів донорської крові для пацієнтів, які їх справді потребують.

Пандемія ВІЛ/СНІД привернула увагу всього світу до трансфузій компонентів донорської крові як важливого шляху передачі ВІЛ/СНІД. За різними оцінками, на трансфузії компонентів крові в 1980-х роках припадало 5-10 % інфікування ВІЛ, і воно продовжує сприяти значній частці нових заражень, особливо в країнах з високою поширеністю інфекцій, зокрема в Україні.

Ризик інфікування ВІЛ в результаті використання небезпечних компонентів крові залишається виключно високим (95–100 %), в порівнянні з іншими поширеними видами передачі ВІЛ, наприклад: 11–32 % для передачі від матері дитині і 0,1 % – 10 % для статевих контактів. В деяких регіонах світу гепатит В, гепатит С та інші трансфузійно-трансмисивні інфекції, такі як хвороба Шагаса, становлять ще більшу загрозу національним поставкам крові. В країнах, що розвиваються на вагітних та дітей припадає не пропорційне число інфікування ВІЛ та вірусними гепатитами через небезпечні компоненти крові, оскільки саме

вони є основними групами пацієнтів, які потребують трансфузій компонентів крові.

Запобігання передачі інфекції через небезпечні компоненти крові під час трансфузії є однією з основних стратегій профілактики ВІЛ/СНІД та насправді становить єдиний підхід до профілактики ВІЛ, який ефективний майже на 100 %. У більшості розвинених країн ризик передачі ВІЛ є дуже низьким внаслідок застосування комплексного підходу, заснованого на добровільному донорстві крові, суворих процедурах відбору донорів, скринінгу всієї донорської крові на наявність трансфузійно-трансмисивних інфекцій та застосування трансфузій лише у випадку відсутності адекватних альтернатив. Проте різні ступені ризику продовжують залишатися в багатьох частинах світу. Передача гепатиту та інших трансфузійно-трансмисивних інфекцій також підлягає профілактиці.

Поширеність інфекційних маркерів в дозах донорської крові не тільки є показником відносного ризику трансфузійно-трансмисивної інфекції, але і безпосередньо впливає на фактичну доступність компонентів крові. Так, наприклад, за позитивними результатами лабораторного тестування донорської крові на маркери трансфузійно-трансмисивних інфекцій в країнах Латинської Америки і Карибського басейну у 2005 р було знищено 240 000 доз крові, що призвело до збитку в сумі 13,4 мільйона дол. США, з розрахунку вартості однієї дози донорської крові в 56 дол. США.

1.3 Добровільне безоплатне донорство крові як основа безпечного і достатнього забезпечення компонентами крові

Кров та компоненти крові є унікальним і цінним національним ресурсом, оскільки вони можуть бути отримані тільки від осіб, які здають кров або її компоненти. Більшості країн для забезпечення стабільного постачання безпечною кров'ю та її компонентами в кількості, достатньої для задоволення національних потреб, терміново необхідно істотно збільшити число осіб, бажаючих або здатних здавати кров.

ВООЗ, Міжнародна федерація спілок Червоного Хреста та Червоного Півмісяця, Рада Європи, Міжнародне товариство з переливання крові, Міжнародна федерація організацій донорів крові та ряд інших міжнародних і національних організацій визначили добровільне безоплатне донорство крові в якості базового і керівного принципу. Основні принципи безоплатного донорства полягають у добровільності та безоплатності усіх донацій крові та її компонентів без примусу донорів до таких донацій.

Добровільний безвідплатний донор крові здає кров, плазму або клітинні компоненти керуючись своєю доброю волею і не отримує жодної плати - ні грошима, ні в жодній іншій формі, яку можна було б вважати заміною грошей, зокрема і час відсутності на роботі, ніж справді необхідний для донації крові та проїзду. Невеликі символічні подарунки, освіжаючі напої та відшкодування безпосередніх транспортних витрат вважаються сумісними з добровільним безоплатним донорством.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Донори-родичі (сімейні/замісні донори)- це особи, які здають кров, для забезпечення потреби в компонентах донорської крові члена їх сім'ї або організації. У більшості випадків співробітники лікарні просять родичів пацієнта здати кров, проте в деяких ситуаціях кожен пацієнт, який потребує трансфузії компонентів крові, зобов'язаний надати певну кількість донорів-родичів при наданні невідкладної допомоги в лікарні або перед плановим хірургічним втручанням. Незважаючи на те, що більшість донацій крові та її компонентів не оплачуються службою переливання крові або лікарнею, може існувати система прихованого платного донорства, відповідно до якої члени сімей пацієнта оплачують донації крові грошима або в іншій формі.

В деяких країнах пацієнти можуть віддати перевагу трансфузіям компонентів донорської крові, заготовлених від членами їх родин або друзів, ніж заготовлених від сторонніх осіб, оскільки вони вважають, що це виключить ризик передачі трансфузійно-трансмисивних інфекцій. Проте було виявлено, що показники поширеності трансфузійно-трансмисивних інфекцій, як правило, вищі серед донорів-родичів (сімейних/замісних донорів), ніж серед добровільних донорів.

Оплачувані, або комерційні, донори здають кров в обмін на оплату або інші вигоди, які задовольняють основні їх потреби або можуть бути продані, перетворені в гроші чи передані іншій особі. Часто вони здають кров регулярно і можуть навіть мати контракт з центром крові про донації крові за узгоджену винагороду. Вони також можуть продавати свою кров декільком центрам крові або звертатися до сімей пацієнтів і намагатися продати свої послуги, видаючи себе за донорів-родичів.

У 1975 р. Двадцять восьма сесія Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я в резолюції WHA28.72 закликала розвивати національні служби переливання крові на основі добровільного донорства крові, щоб забезпечити безпечні, адекватні і достатні поставки крові та захистити здоров'я донорів крові та її компонентів та реципієнтів. Через тридцять років ця резолюція була підтверджена в резолюції WHA58.13, в якій було відображено реальну ситуацію в трансфузійній медицині та науці з урахуванням економічних, етичних і соціальних факторів. Означена резолюція настійно закликає країни створити або зміцнити системи залучення та збереження добровільних і безоплатних донорів крові для забезпечення безпечних і адекватні поставок крові, а також справедливого доступу до безпечної крові та її компонентів.

Країни надають щорічні дані про безпеку та наявності крові в Глобальну базу даних ВООЗ з безпеки крові (GCBS), які свідчать, що 54 з 193 країн досягли стовідсоткового добровільного донорства крові; більшість з них (68 %) – розвинені країни, тоді як на країни з перехідною економікою і країни, що розвиваються припадає, відповідно, 23 % і 9 %. Середній показник донацій в країнах зі стовідсотковим добровільним донорством крові становить 31 на 1000 осіб, тоді як у країнах з рівнем добровільного донорства крові 50 % або менше середній показник донацій становить 9 на 1000 осіб.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Аналіз показує, що країни зі стовідсотковим добровільним донорством крові мають більш високе число регулярних донорів крові, причому такий стан речей спостерігається протягом декількох років. Крім того, в країнах, де відсоток добровільного донорства крові збільшився, спостерігалася також тенденція до підвищення відсоткового вмісту регулярних донорів крові. Це свідчить про те, що добровільні донори крові частіше, ніж інші, здають кров на регулярній основі. Реєстр безпечних добровільних донорів, які регулярно здають кров, надає можливість систематичного планування заготівлі крові для задоволення потреб в компонентах крові з урахуванням групової належності. Означене дозволяє службі переливання крові здійснювати регулярне та надійне постачання безпечних компонентів крові при необхідності кожної лікувальної установи, що здійснює трансфузії компонентів крові. Створення такого контингенту регулярних добровільних донорів крові є також ефективнішим, ніж залучення нових донорів, з точки зору витрат.

В системах, заснованих на добровільному донорстві крові, пацієнти мають в звичайних і надзвичайних ситуаціях кращий доступ до безпечних трансфузій компонентів крові, без яких їх одужання або якість життя були б поставлені під загрозу. Компоненти крові, які вони отримують, несуть в собі низький ризик інфекції, яка могла б ще більш погіршити їхнє здоров'я. Пацієнтів не змушують шукати донорів крові, щоб отримати лікування, і вони відчувають, що їм надано допомогу іншими людьми, яких вони ніколи не побачать. А це, в свою чергу, може мотивувати великодушність і бажання відповісти таким же добровільним пожертвуванням в майбутньому.

У добре організованих програмах добровільного донорства необхідність в крові під час стихійного лиха і в надзвичайних ситуаціях звичайно може бути задоволена за допомогою сформованої бази донорів. Регулярні донори, як правило, особливо чуйні на заклики про допомогу в періоди дефіциту компонентів крові або в надзвичайних ситуаціях, оскільки вони вже стали прихильниками добровільного здавання крові.

Донори-родичі (сімейні/замісні донори) не можуть задовольнити потреби суспільства в крові та компонентах крові, оскільки вони здають кров тільки для індивідуальних пацієнтів і тільки у разі потреби. Кров, яку здали для пацієнта, не обов'язково буде тієї ж групової належності або в потрібній кількості. Лікарні, які залежать від донорів-родичів, рідко здатні підтримувати запаси крові в кількості, достатній для задоволення потреби в трансфузіях для всіх пацієнтів, особливо в надзвичайних ситуаціях, а також для регулярних трансфузій або для обміну наявними запасами з іншими лікарнями.

Оплата донорам за здану кров підриває принцип добровільного безоплатного донорства крові. Там, де системи платного і добровільного безоплатного донорства існують одночасно, особи, які могли би здійснити добровільну безоплатну донорську крові та її компоненти, можуть віддати перевагу оплатній донорській, що знижує ефективність програм з добровільного донорства крові.

Добровільні донори крові, особливо регулярні донори, перебувають на першій лінії захисту від передачі ВІЛ, вірусів гепатитів та інших трансфузійно-

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

трансмисивних інфекцій. У ряді досліджень зареєстровано значно нижчу поширеність маркерів трансфузійно-трансмисивних інфекцій серед добровільних донорів, порівняно з іншими видами донорів, причому найнижчі рівні поширеності зареєстровані серед регулярних донорів.

Встановлено, що добровільні донори є найбільш безпечними, оскільки вони мають альтруїстичну мотивацію і бажання допомогти іншим людям, а також почуття морального обов'язку і соціальної відповідальності. У них немає підстав приховувати інформацію про свій спосіб життя або стани здоров'я, які можуть стати причиною відсторонення від донорства. На них не чинять тиск ні працівники лікарні, ні члени сім'ї, ні інші члени суспільства. Такі донори впевнені, що їх кров буде використана за призначенням, а не для конкретних пацієнтів. Єдина винагорода, яку вони отримують, – це особисте задоволення, самоповага і гордість. У добре організованій програмі з донорства крові донори, особливо регулярні, добре поінформовані про критерії відбору для допуску до донації і, швидше, самі відмовляться здавати кров, якщо вони більше не підходять для цього, що зменшує необхідність в тимчасовому чи постійному відстороненні. Це, в свою чергу, призводить до більш дбайливого використання донорської крові, включаючи зменшення всіх супутніх витрат внаслідок зменшення числа доз крові, які необхідно знищити за позитивними результатами тестування на трансфузійно-трансмисивні інфекції.

Донори-родичі зазвичай не поінформовані про умови, які можуть зробити їх непридатними для донації крові. Навіть якщо існує порядок відбору донорів для оцінки їх придатності для донорства, вони зазвичай не усвідомлюють значення деяких питань, що задаються під час опитування. Прагнучи в будь-якому випадку здати кров для порятунку життя коханої людини або ж через побоювання розчарувати або засмутити сім'ю пацієнта, такі донори можуть приховати інформацію про стан власного здоров'я чи спосіб життя. Це створює підвищений ризик передачі інфекції, що часто призводить до збільшення обсягів донорської крові, знищеної внаслідок виявлення маркерів трансфузійно-трансмисивних інфекцій.

Платні донори часто ведуть такий спосіб життя, який підвищує ризик їх зараження ВІЛ або іншими трансфузійно-трансмисивними інфекціями. Найбільшу поширеність трансфузійно-трансмисивних інфекцій, як правило, реєструють серед платних, або комерційних донорів. Особи, що приймають плату за свою кров, мотивовані, головним чином, можливістю отримати грошову винагороду, а не бажанням допомогти врятувати життя хворих. Необхідність забезпечити свій дохід за допомогою донорства крові ставить під сумнів чесність відповідей на питання, що задаються під час опитування донора, і вони навряд чи виявлять причини, з яких такі особи можуть бути відсторонені від донацій. Крім того, такі особи часто недостатньо харчуються, мають погане здоров'я і можуть здавати кров частіше, ніж рекомендується, що, у свою чергу, призводить до погіршення їх власного здоров'я.

1.4. Перспективи розвитку добровільного донорства крові як основи безпечного і достатнього забезпечення компонентами крові

Задоволення потреб країни в безпечній крові та її компонентах за допомогою донорства крові повинно ґрунтуватися на етичних принципах, що включають повагу особистості та її гідності, захист прав людини та її благополуччя, уникнення експлуатації та дотримання принципу не заподіяння шкоди. Платні донори уразливі для експлуатації та комерціалізації людського організму, оскільки вони зазвичай належать до бідніших верств суспільства і стають платними донорами крові через економічні труднощі. Будь-яка форма експлуатації донорів крові, включаючи плату за кров, примус і збір крові у донорів в спеціальних установах або в маргінальних групах суспільства, таких як ув'язнені в тюрмах, знижує справжню цінність донорства крові. Донорство крові – це «дар життя», який неможливо виміряти в грошовому вираженні. Комерціалізація донорства крові порушує фундаментальний принцип альтруїзму, на якому засновано добровільне донорство крові.

В системах, заснованих на донорстві від родичів, моральний обов'язок здати кров покладається скоріше на сім'ю пацієнта і його друзів, ніж на систему охорони здоров'я. На пацієнтів та їх сім'ї чиниться сильний тиск, і вони змушені шукати донорів крові та її компонентів, причому саме в той час, коли вони вже перебувають в стресовому внаслідок захворювання пацієнта. Родичі, які не бажають або не можуть здати кров і не можуть знайти відповідного замісного донора, можуть вдатися до оплати донорства інших людей, навіть незважаючи на те, що така практика може бути заборонена законом країни. Ця проблема є особливо гострою, коли пацієнтам необхідно регулярне переливання крові при деяких станах, причому кров необхідна щомісяця або навіть частіше. Пацієнти можуть виявитися також у несприятливій ситуації, якщо вони були направлені з віддалених лікувальних закладів і їх не супроводжують ні родичі, ні друзі.

Оплата медичної допомоги готівкою, в тому числі оплата донорам за донацію крові, може сприяти збільшенню катастрофічних витрат домашнього бюджету пацієнта і сприяти його зuboжінню. Необхідність оплати готівкою може також означати, що пацієнти взагалі не звертаються за допомогою, коли вона їм справді необхідна. Забезпечення безпечного і достатнього національного постачання кров'ю та її компонентами за допомогою добровільного донорства ефективно ліквідує одну з основних перешкод для загального і справедливого доступу до трансфузій компонентів крові.

Донорство крові та її компонентів від донорів-родичів також впливає на їх подальше використання. Пацієнти та їхні сім'ї, які надали донорів крові, очікують, що трансфузію буде зроблено, навіть якщо необхідність в ній відпала через зміну клінічного статусу пацієнта. На лікарів чиниться тиск, з тим щоб вони здійснили трансфузію певного числа доз компонентів крові, одержаних від донорів-родичів, незалежно від клінічної необхідності і можливих ризиків, пов'язаних з трансфузією.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Добровільні донори крові самі отримують користь в результаті надання медико-санітарної освіти і заохочення до здорового способу життя, а також регулярних обстежень здоров'я та направлення, в разі необхідності, до медичних фахівців. Якщо донори під час донації крові отримують належну увагу, вони відчують почуття задоволення і самоповаги, які, в свою чергу, породжують усвідомлення їх суспільно-корисної діяльності, а також визнання їх цінності в очах суспільства. Добровільні донори крові є ефективними пропагандистами донорства, залучають нових донорів і стають прихильниками зміцнення здоров'я. Дослідження показали, що використання в якості прикладу активних донорів крові є однією з ефективних стратегій для залучення донорів. Добровільні донори також відіграють важливу роль в якості активних пропагандистів зміцнення здоров'я; крім того, ведучи здоровий спосіб життя, вони допомагають зміцнювати здоров'я в суспільстві, впливаючи на оточуючих та на членів власних сімей. Навіть ті донори, які більше не можуть здавати кров через вік або за медичними показаннями, все ж можуть відігравати важливу роль у сприянні добровільного донорства крові у власних сім'ях, на роботі та в місцях проживання.

Інформація, надана національними органами охорони здоров'я в Глобальну базу даних ВООЗ з безпеки крові, виявляє цікаві особливості і різючі відмінності між країнами, які мають повністю добровільні системи донорства крові та високі показники донацій, і країнами, яким ще належить пройти довгий шлях до досягнення стовідсоткового добровільного донорства крові.

У 1998–1999 рр., коли були отримані перші дані для GDBS, 26 країн повідомили про те, що вони отримали всю донорську кров від добровільних донорів. Більшість з них були країнами з тривалою історією добровільного донорства крові. Це число виросло до 39 в 2001–2002 рр. і до 50 в 2004–2005 рр. У 2006 р. ще 4 країни досягли стовідсоткового добровільного донорства крові. В 2013 р. кількість таких країн становила 60.

Дані GDBS допомагають визначити завдання, які необхідно вирішити в невідкладному порядку в країнах з низькими показниками добровільного донорства крові, наведені нижче. Подібно до цього, досягнення країн, що мають успішні програми з добровільного донорства, вказують стратегії, які були ефективними для переходу від залежності від донорів-родичів і платного донорства до справді добровільних систем, навіть в країнах з обмеженими ресурсами.

Прихильність і підтримка урядом ефективної національної програми з донорства крові є обов'язковою умовою досягнення стовідсоткового добровільного донорства. Без конкретного визнання служб крові в якості невід'ємної частини системи охорони здоров'я навряд чи будуть надані інфраструктура, а також кадрові та фінансові ресурси, необхідні для забезпечення доступності та постачання безпечної крові та її компонентів у обсягах, що відповідають потребам.

Розробка національної політики щодо служби крові в якості частини загальної національної політики охорони здоров'я не обов'язково відображає ступінь або

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

якість її здійснення, але часто може бути попередньою умовою ефективної програми дій. Ефективні плани необхідні для того, щоб продемонструвати загальний напрямок і конкретні кроки, які зробить уряд для досягнення стовідсоткового добровільного донорства. Країни не зможуть досягти цієї мети до того часу, коли уряди не продемонструють відданість і підтримку відповідності розробки і здійснення національної політики та плану дій з донорства крові виділеним ресурсам для зміцнення інфраструктури, а також кадровим і фінансовим ресурсам.

Фрагментарні системи служб крові, яким не вистачає координації, особливо в країнах, що розвиваються, рідко мають можливості або необхідні ресурси для створення ефективних програм просвіти донорів; без просвіти донорів можливості для залучення належного і постійного контингенту добровільних донорів та скорочення використання системою охорони здоров'я донорів-родичів залишаються обмеженими. Таким роз'єднаним системам бракує також більш широкої інфраструктури, яка дозволяє здійснювати обмін кров'ю та її компонентами між лікувальними установами або переміщати їх в ті частини країни, де їх не вистачає. Дослідження в 15 країнах Американського регіону показали, що погані інфраструктура і функціонування банків крові, а також недостатня увага до донорів є головними перешкодами як для добровільного донорства, так і для збереження донорів.

Як і інші елементи системи охорони здоров'я, служба переливання крові не може ефективно функціонувати без належного, стабільного фінансування. Часто вважається, що програми з донорства крові вимагають мінімальних витрат, крім витрат на контейнери для заготівлі крові, оскільки донори здають кров безвідплатно.

В результаті при розподілі коштів вони часто мають більш низький пріоритет, ніж інші галузі, такі як скринінг крові. Проте без чітко визначеного бюджету програма з донорства крові не може охопити всіх донорів. Також занадто часто програми з донорства крові свідчать, що вони не мають достатніх коштів для повторного залучення донорів або обслуговування транспортних засобів і проведення виїзних донорських сесій.

Якщо кров заготовлюється від донорів-родичів в невеликих лікарняних банках крові, досить часто через відсутність іншого персоналу процедуру венепункції виконує технік-лаборант. Для захисту донорів і донорської крові кров не повинна збиратися в пунктах, де немає достатньої кількості персоналу з необхідною кваліфікацією, рівнем підготовки та досвіду для безпечного виконання цієї процедури.

Більш поширеною проблемою є відсутність фахівців із спеціальними навичками з маркетингу і комунікацій, які необхідні для успішного інформування, просвіти та мотивації донорів. Медсестри, які проводять донорські сесії, можуть мати досвід публічних виступів, але вони рідко мають час або досвід для розробки ефективних плакатів і брошур або для організації кампаній в засобах масової інформації. Подібно до цього, повідомлення та консультивання донорів, особливо тих, які інфіковані ВІЛ або вірусами

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

гепатитів, вимагають кваліфікованого і підготовленого персоналу з належними навичками міжособистісного спілкування, здатного проявляти чуйність, підтримку і допомогу.

Розробка стратегій ефективних комунікацій з донорами і просвітніх матеріалів тісно пов'язана з питаннями належного фінансування і укомплектування штатами. Навіть якщо центр переливання крові є привабливим і зручно розташований, тільки найвірніші донори будуть відвідувати його без додаткових стимулів. А такі стимули потребують часу і грошей.

Без інформації більшість людей просто не знатимуть про наявність служби переливання крові та про необхідність здавати кров. Без освіти та мотивації лише небагато осіб будуть досить мотивовані для того, щоб самим знайти спосіб здати кров. Комунікації є головним елементом успішної та надійної програми добровільного донорства крові. Вони пронизують всі області і передбачають не тільки надання інформації і просвітництво донорів, а й пропаганду та налагодження зв'язків з усіма зацікавленими учасниками.

Комунікації часто сприймаються як просте відправлення звернень, однак насправді вони більше пов'язані з доданням сенсу певним речам; з цієї причини значення звернення полягає не стільки в тому, що саме надіслано, а в тому, як це звернення сприйнято його одержувачами. Тому комунікації вимагають широкого визнання службами переливання крові в якості професійної дисципліни, що вимагає спеціально виділеного бюджету і підготовленого персоналу для проведення досліджень, планування, інформування та освіти донорів і для оцінки результатів.

Населення повинно довіряти власній службі переливання крові. Без довіри до ділової етики, ефективності та безпеки її процедур небагато людей приймуть рішення здавати свою кров. Така довіра набувається протягом тривалого періоду, але може бути підірвана дуже швидко, що може привести до негативного впливу на лояльність і постійну підтримку окремих донорів крові, всього суспільства і партнерських організацій.

Навіть в необґрунтованих випадках негативне сприйняття служби переливання крові населенням може привести до нездатності залучити добровільних донорів і, в гіршому випадку, до швидкої втрати донорів. Ряду країн довелося долати потенційно руйнівну реакцію населення на такі проблеми, як неправильні дії окремих співробітників, помилкове використання контейнерів для заготівлі крові, непопулярна політика чи нові критерії відбору донорів. Засоби масової інформації зазвичай добре ставляться до служб переливання крові, але їх участь у негативних ситуаціях може зробити сильний вплив, особливо якщо вважається, що служба переливання крові може нанести шкоду здоров'ю донорів або відповідальна за передачу інфекції.

Глобальна стратегія дій, запропонована ВООЗ та Міжнародною федерацією спілок Червоного Хреста та Червоного Півмісяця передбачає чотири головні цілі та 20 конкретні стратегії, спрямовані на подолання основних перешкод і вирішення задач для досягнення стовідсоткового добровільного донорства крові.

1.5 Проблеми залучення до добровільного донорства крові

Робота по залученню донорів вимагає колосальних зусиль: прямого залучення (рекрутингу), взаємодії з роботодавцями, органами державної влади всіх рівнів, підтримання постійного контакту з донорами, підтримання донорських баз. Це величезна праця. Світовий досвід свідчить, що установи і заклади служби крові не можуть самостійно впоратися з таким обсягом роботи.

З іншого боку, в Україні наявні багато громадських і волонтерських об'єднань, молодіжних організацій, просто активних громадян, які готові стати добровільними помічниками в справі залучення нових донорів, проте не знають з чого почати, куди звертатися, як це зробити максимально ефективно.

Наразі більшість фахівців, задіяних у сфері організації, розвитку та пропаганди добровільного донорства крові, солідарні в тому, що в Україні вкрай необхідно підняти значення інституту донорства крові. Допомогти у вирішенні цього завдання покликані безцінні помічники служби крові – спеціально підготовлені рекрутери. На сьогоднішній день гостро визначилося протиріччя між усвідомленням ролі рекрутерів донорів крові та недостатньою розробленістю змісту їх роботи, а також технологій їх підготовки.

Мета залучення донорів крові – формування достатнього і постійного контингенту добровільних донорів. Тому завдання організацій, що займаються залученням донорів, передбачає не тільки залучення нових донорів крові, але і підтримку контактів з регулярними донорами, залучення їх до акцій і заходів.

Для досягнення поставленої мети необхідно відмовитися від закликів кризового донорства (заклик до донорства після аварій та катастроф) і нагнітання непотрібного ажіотажу. Але при цьому направити зусилля на надання адресної допомоги лікувальним установам, залучення донорів необхідної групи крові для конкретних цільових груп, розвиток безоплатного регулярного донорства. Рекрутеру важливо мати інформацію від лікувально-профілактичних установ про кількість необхідних компонентів крові на поточний рік. Організація, що займається залученням донорів крові, при формуванні планів роботи обов'язково повинна взаємодіяти з фахівцями станцій переливання крові.

Залучення донорів в значній мірі залежить від ефективних форм і методів пропаганди донорства. Велике значення має організація простих для сприйняття форм пропаганди, адресованих конкретним групам населення. Кінцевим результатом такої роботи повинно стати залучення до донорства тих верств населення, які не зацікавлені в грошовій компенсації, а беруть участь у донорстві безоплатно, з моральних міркувань.

Сама назва «рекрутер» походить від слова «рекрут», яким раніше називали осіб, що добровільно йдуть служити в армію. Отже, рекрутер – той, хто займався підбором таких осіб. В даний час рекрутерам називають фахівців, до сфери діяльності яких входить підбір кадрів, а в сфері донорства крові – підбір донорських кадрів. Сама діяльність називається рекрутингом. Рекрутер донорів своїм переконанням створює у потенційних донорів моральну мотивацію до

здавання крові, проводить інформаційно-роз'яснювальну роботу з питань, що стосуються донорства крові.

Рекрутера донорів крові можна назвати менеджером або консультантом з підбору донорів. І в цій царині він не один: він повинен задовольнити потреби як установ служби крові, так і потенційних донорів. Для установ служби крові рекрутер здійснює пошук здорових донорів крові. Для донорів крові він надає виняткову можливість здати власну кров заради порятунку життя іншої людини. Мільйони людей зобов'язані своїм життям тим, кого вони ніколи не бачили – донорам, які добровільно дають кров. Саме рекрутер донорів робить так, щоб зустрілися ті люди, які шукають один одного – донор, фахівці служби крові та реципієнти, для яких компоненти донорської крові життєво необхідні.

Наразі в Україні інститут рекрутингу, як складової частини роботи по залученню осіб до добровільного безоплатного донорства перебуває на етапі формування – наявні окремі напрацювання регіональних центрів крові, які потребують удосконалення. Важливим аспектом удосконалення є обмін досвідом з представниками служб крові держав, що мають успіх у розвитку добровільного донорства.

1.6 Ускладнення донації

Кожна донація викликає певні зміни в організмі донора. Частина із них мають компенсаторно-приспосувальне значення, а можуть перебігати як патологічні стани і навіть загрожувати життю донора.

Існує тісний генетичний зв'язок процесів руйнування еритроцитів і їх регенерації. В організмі людини постійно відбувається руйнування еритроцитів і їх заміщення новими. Процес розпаду еритроцитів супроводжується вивільненням цілого ряду складних хімічних речовин білкового характеру, які стимулюють еритропоез, що в подальшому призводить до відновлення кількості еритроцитів і показника концентрації гемоглобіну до початкових значень, а іноді, і його перевищує.

У 30-40 роки минулого століття розпочато широкий напрямок досліджень з вивчення безпосереднього впливу донацій на організм донорів. Перш за все були добре вивчені зміни, що відбувалися в організмі донорів після кровопускань залежно від дози кровопускання і їх частоти. Досліджували морфологічний склад крові, пульсу, частоти дихання, тиску крові, температури, маси тіла і загального стану.

Характерними змінами були падіння показників концентрації гемоглобіну і кількості еритроцитів, причому - пропорційно кількості вилученої крові. При вилученні середніх доз крові показник концентрації гемоглобіну знижується від 2 до 10 %. Його падіння прогресує до 5 діб, потім повільно відновлюється до 30 доби. Зменшення кількості еритроцитів починає зменшуватися з перших годин після гемоексфузії і становить від 300 тис. до 1 млн. максимум зниження також визначали на 5 добу. До початкових значень показник кількості еритроцитів

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

повертався на 15-30 добу, а при вилученні великих доз (до 1000 мл) – не раніше 2,5-3 міс.

Кількість ретикулоцитів значно зростає починаючи з 3 доби, досягаючи максимуму на 13-15 добу, повертаючись на початковий рівень на 27 добу. У донорів, які давали кров декілька разів, спостерігали постійне збільшення кількості ретикулоцитів до 10-20 %, що свідчило про постійне подразнення мієлоїдного паростка кровотворення.

Дослідниками того часу встановлено, що швидкість і повноцінність відновлення до норми показників крові залежать від багатьох причин, мають значення доза вилученої крові, вік, стать, конституція донора, умови побуту і харчування.

Детальне вивчення питання про дози донації без негативних для здоров'я наслідків представлено в роботах багатьох дослідників. В перших дослідженнях про регенерацію крові у донорів встановлено, що при ексфузії крові 200-300 мл повне відновлення показників через 25-30 діб (Багдасаров А.А., Месик Р.Є., Федорова Є.М., 1931). На такі ж терміни вказували і інші дослідники (Іргер Ю.М. і Дубрискіна Р.Ю., 1934; Федоров Н.А., 1935; Барулін К.І. та співавт., 1944). Більш стислі терміни відновлення червоної крові (від 7 до 14 днів) спостерігали інші вчені (Нещадименко І.П., Матвєєва В.В., 1947; Тумановська Г.В., 1948; Мішеніна С.Д., Гундман О.Я., 1948). За даними тих же авторів, при ексфузії крові 500 мл повне відновлення показників спостерігали через 30-50 діб. Дослідженнями Чуканової З.І. і співавт. (1934) продемонстровано, що масивні (1000 мл) кровопускання далеко не байдужі для донорів. Встановлено зв'язок між дозою кровопускання і швидкістю її регенерації, та збільшення побічних ефектів із зростанням обсягів донації.

На подразнюючий ефект на мієлоїдний паросток кровотворення від повторних гемоексфузій вказували Богданов Б.А. і співавт. (1934). Вони вперше продемонстрували, що в результаті регулярних кровопускань впродовж 10-12 міс, вміст гемоглобіну зростає, в середньому, на 7 %.

Досвід військового часу показав, що регенераторні властивості червоної крові залежать від початкових параметрів перед донацією. Встановлено сповільнене відновлення параметрів червоної крові залежно від регулярної участі в донорстві під час Великої Вітчизняної війни (Шерман С.І., Д'яконович С.І., 1947).

Аналогічні дані наводила Нусінова А.Б. (1948), показавши, що відновлення червоної крові залежать від початкових параметрів перед донацією.

При кровопусканнях спостерігають гідремію (до 15 % від початкових значень), що відбувається за рахунок притоку тканинної рідини в циркуляторне русло. Має місце постгеморагічний лейкоцитоз за рахунок нейтрофільозу і перерозподілу поліморфноядерних нейтрофільних лейкоцитів.

Вплив гемоексфузій на стан кісткового мозку найдетальніше описано Климовою К.Н. (1954). Одночасними дослідженнями кісткового мозку в терміни через 2, 5, 7 і 30 добу після взяття крові встановлено, що картина

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

еритроїдного паростку змінюється. Так, на другу добу після взяття 250-400 мл крові мало місце пригнічення, а до 30 доби відновлення функції еритроїдного паростка. Зміни інших паростків були менш виразними. Порівняння даних кістково-мозкового кровотворення із змінами периферичної крові в динаміці, дало підстави зробити висновок про перебудову роботи кісткового мозку і зміну всіх фаз кровотворення – проліферації, дозрівання і виходу зрілих елементів в периферичний кровотік, а також розвитку компенсаторних механізмів в кістковому мозку.

Вивчення морфологічних і біохімічних параметрів після гемоексфузії також проведено рядом дослідників того часу. Установлено, що безпосередньо за кровопусканням розвиваються аутолітичні процеси. Про їх інтенсивність можна судити за змінами білків і деяким іншим біохімічним зрушенням. Виявили, що показник загальної кількості білків крові після кровопускань зменшується незалежно від кількості кроводач. Зменшення відбувається за рахунок глобулінових фракцій. За даними Климової К.Н., Калінової Є.С. (1951), через добу після гемоексфузії зменшення показника загальної кількості білків крові зменшувався на 0,4 %, а на 7-8 добу повертався на початкові значення.

При визначенні кількості цукру в крові донорів у різні терміни після кроводачі більшість авторів відмічали його підвищення. Гіперглікемія настає швидко і триває декілька діб. Так, за даними Чуканової З.І., Логінової Ф.І. (1934), впродовж перших трьох годин рівень цукру зростав на 25 % відносно початкових значень і нормалізувався впродовж 5-10 діб. За даними Альохіної Л.С. гіперглікемію спостерігали у всіх донорів незалежно від донорського стажу. В той же час у регулярних донорів не виявляли порушення тесту толерантності до глюкози.

Стосовно електролітних зрушень у плазмі крові після донації, то в найближчі години спостерігали несуттєве підвищення рівня калію, і відсутність змін вмісту кальцію, натрію, магнію.

Багато дослідників надавали велике значення впливу статі, віку, донорського стажу на показники регенерації периферичної крові. Але дотепер в цьому питанні немає одностайної думки. Згідно статистичних даних жінки краще від чоловіків переносять процедуру гемоексфузії. Щодо статі, то переважна більшість авторів вважають оптимальним віком для донорства 20-40 років.

Стосовно донорського стажу, то у регулярних донорів швидше, ніж у первинних, відбувалась регенерація периферичної крові (Белоусов А.П. і співавт., 1940).

Нервова система як соматична, так і вегетативна реагують на гемоексфузію легким збудженням, яке більш виражене у первинних донорів і при великих обсягах кровопускання. Суб'єктивно це супроводжується появою веселого припіднятого настрою, підвищенням апетиту, легкістю прийняття рішень, надмірною рухливістю тощо.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Пізнішими дослідженнями було деталізовано, що рівень гемоглобіну знижується впродовж п'яти днів на 2-10 % від початкового і відновлюється впродовж місяця, а кількість еритроцитів із перших годин і протягом 5 наступних днів на $3-5 \times 10^5$ /л. Повне відновлення показників крові відбувається на 15-30 день після донації. Кількість ретикулоцитів збільшується з третього дня, максимально зростаючи на 10-15 день, а на 27-30 день їх число нормалізується. У регулярних донорів після постійних донацій спостерігають постійний ретикулоцитоз, який обумовлений подразненням кісткового мозку повторними втратами кров'ю.

Повернення до нормальних значень кількості лейкоцитів відбувається у два етапи: спочатку зменшується число лейкоцитів і збільшується лімфоцитів, потім – зростає число лейкоцитів із збільшенням кількості сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів. Число тромбоцитів, вміст протромбіну, фібриногену, індекс ретракції згустка крові, показник рекальцифікації плазми нормалізуються протягом 6-9 днів.

Реакція на донацію включає гіпоальбумінемію, підвищення глюкози, калію, зміни азотистого обміну між кров'ю і тканинами. Мобілізується тканинний білок, збільшується кількість амінного азоту в формених елементах крові. Нормалізація обмінних порушень настає впродовж 7-10 днів.

Кожна донація супроводжується суттєвими втратами (близько 270 мг) функціонального пулу заліза організма донора. Кадрові донори мають високу частоту латентного дефіциту заліза як серед жінок, так і чоловіків. Лозунг радянських часів про те, що здавати кров не тільки не шкідливо, а навіть корисно, очевидно, базувався на аналізі таких параметрів як показник концентрації гемоглобіну, еритроцитометричні індекси, однак, вони патофізіологічно змінюються лише на стадії явного дефіциту заліза. Сучасними ферокінетичними дослідженнями доведено, що за одну повну донацію крові (420-450 мл), донор втрачає з функціонального пулу заліза близько 250-270 мг. Означене стосується і аферезних методів заготівлі еритроцитів. Переважна більшість протоколів заготівлі аферезних еритроцитів завбачує заготівлю однієї (від 180 до 200 мл) або двох доз еритроцитів, залежно від потреб реципієнта. Неважко підрахувати, що з урахуванням того, що 1 мл еритроцитів містить 1 мг заліза, втрати останнього при аферезних методах заготівлі еритроцитів будуть аналогічними тим, що при донаціях цільної крові, або, навіть їх перевищувати. Можна стверджувати, що при регулярній участі у донорстві, донор крові втрачає від 500 до 1000 мг заліза щорічно. З огляду на фізіологічні особливості жіночого організму, жінки-донори крові є більш уразливими щодо формування у них залізодефіцитних станів.

По мірі накопичення даних про поширеність залізодефіцитних станів, поглибилось розуміння негативного впливу цього порушення на організм. На сьогодні вивчені деякі аспекти метаболізму заліза в організмі, зміни в органах при нестачі заліза в раціонах харчування, розроблені методи лабораторної діагностики анемії та визначення рівня заліза в організмі, деталізовані клінічні прояви його нестачі та фрагментарно висвітлено шляхи корекції порушень

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

обміну як самого заліза, так і тих чинників, що його супроводжують. На сьогодні гостро стоїть питання щодо запобігання розвитку залізодефіцитних станів (латентного дефіциту заліза (ЛДЗ) та залізодефіцитної анемії (ЗДА)) у відповідь на регулярну втрату функціонального заліза з еритроцитами у активних донорів. Кількість і частота донацій повинні бути чітко регламентовані показниками базисного рівня заліза в організмі. В останні роки значно зріс інтерес до етичних проблем донорства та безпеки регулярних донацій для донорів.

Донація до 300 мл не впливає на працездатність, але у осіб, які здали 400-500 мл крові, спостерігали м'язеву слабкість, збільшення відсотку помилок при вирішенні задач. Небезпечні професії або вподобання звичайно передбачають інтервал не менше 12 годин між донацією та поверненням до професії або вподобання. Приклади таких небезпечних професій або вподобань включають роботу пілота, водія автобуса чи потяга, роботу на підйомному крані, сходження по драбинах чи будівельних лісах, польоти на планері, сходження на гору та пірнання у воду.

Наразі не існує загальноприйнятої міжнародної класифікації і визначення ускладнень донації. Необхідна розробка звичайних посадових інструкцій для обслуговуючого персоналу, щоб можна було швидко справитись із легкими реакціями у донорів. Донора, у якого зафіксовано побічні реакції, необхідно розмістити у окремому приміщенні, де б легко можна надати йому відповідну лікарську допомогу.

Легкі реакції при донації є доволі поширеним явищем і, за звичай не причиняють шкоди здоров'ю. Гіпервентиляція у схвильованого донора може супроводжуватися зменшенням рівня вуглекислоти і, як наслідок, може виникнути гіпервентиляційна тетанія. Корисним у такому випадку може бути пропозиція подихати донору в целофановий чи паперовий пакет.

Втрата свідомості або вазовагальний синдром можуть спровокуватися загальним видом крові, особливо під час першої донації. Шкіра за рахунок спазму периферичних судин стає холодною на дотик, надмірно вологою, кров'яний тиск знижується. Якщо реакція викликана психогенними факторами, її проявами можуть бути надмірна пітливість, слабкість, млосність, втрата свідомості, конвульсії і, навіть, невимушена дефекація або сечовиділення. За даними Гольдинберга Б.М. (2003), на початку ексфузії крові в 99,5 % донорів спостерігають тахікардію, яка в 31,5 % перевищує 100 ударів за хвилину. На висоті ексфузії тахікардія зберігалась в 24,5 % донорів. В цей же період у 8 % донорів спостерігали гіпотонію, причому виразну – у 0,5 % випадків. У 2 % донорів відмічали втрату свідомості (синкопальний стан).

В патогенезі втрати свідомості провідною ланкою є раптове зменшення мозкового кровотоку до рівня за якого ауторегуляторні механізми не в змозі компенсувати недостатнє забезпечення кров'ю мозку киснем і глюкозою. В останні роки для позначення втрати свідомості перевага надається терміну "синкопальний стан", як такому, що дає більш широке розуміння

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

патогенетичних механізмів виникнення цих станів, а не тільки ішемічно-гіпоксичне походження.

Основними причинами виникнення нейрогенних реакції вважають: емоційний стрес, емоційну напругу, больовий фактор, недотримання медичної деонтології, втому, ортостатію і незручні положення тіла під час донації, задушливе приміщення, неприємні запахи в приміщенні.

У разі виникнення справжніх конвульсій, терміново викликають лікаря, а донору розміщують невеликий валик із бинта між зубами, щоб уникнути прикусування язика. У разі можливості, донора розміщують на кушетку чи ліжко, забезпечують адекватний доступ свіжого повітря.

Якщо під час донації виникає гематома, джгут терміново знімають із руки донора і сильно притискують декілька стерильних марлевих прокладок до місця гематоми на 10 хв., а руку розміщують вище рівня серця. Ефективним є прикладання поверх накладеної марлевої пов'язки ємкості з льодом. Якщо є підозра на прокол артерії, терміново виймають голку, з силою притискують місце проколу на 10 хв. і накладають тугу пов'язку. Контролюють пульс на променевій артерії.

1.7 Система якості в донорстві крові

Заклади служби крові заготовляють і переробляють кров на її компоненти та забезпечують ними пацієнтів, які потребують надання гемотрансфузійної допомоги. В ході даного загального процесу заклади служби крові задовольняють потреби цілого ряду клієнтів, а саме: донорів, забір і переробка крові яких здійснюється у даних закладах; працівників, які виконують дані дії; регулюючі органи, що забезпечують відповідність даного процесу певним правилам; трансфузіологу, що призначає переливання крові пацієнту чи пацієнту, який очікує покращення стану свого здоров'я в результаті гемотрансфузії.

Якість нашої роботи, а також якість нашої продукції повинні повністю відповідати очікуванням наших клієнтів.

Якість також можна визначити як відповідність певним вимогам, придатність для використання, відповідність очікуванням або перевершення очікувань клієнтів, а також постійне вдосконалення. При використанні наведених визначень якості до опису стану продуктів та компонентів крові, відповідність вимогам може означати відповідність технічним вимогам і нормативам та цілковиту придатність. Придатність для використання пов'язується з поняттям безпеки крові, а також з забезпеченням очікуваної ефективності при переливанні.

Забезпечення якості також приносить користь безпосередньо закладам служби крові, які, за рахунок внесення елемента забезпечення якості в усі робочі процеси організації, отримують можливість звести до мінімуму кількість помилок, підвищити ефективність, більш раціонально використовувати наявні

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

ресурси, зменшити витрати, підняти моральний дух співробітників і закріпити свою добру репутацію серед клієнтів.

Управління якістю – концепція, що охоплює всі фактори, які впливають на якість крові та її компонентів. Вона розповсюджується на всі матеріальні засоби, інші види ресурсів, правила та порядок роботи, процеси і процедури, використання яких пов'язане із забезпеченням належної якості та відповідності призначеному застосуванню всіх компонентів крові. Управління якістю включає планування заходів з забезпечення якості, контроль якості, реалізацію заходів з забезпечення якості та її поліпшення.

Управління якістю ґрунтується на семи принципах, що впливають з ISO 9000, 9001 та пов'язаних з ними стандартів управління якістю ISO. Даними принципами є: орієнтація на потреби клієнта; лідерство; залучення працівників; діяльність як процес; поліпшення діяльності; прийняття рішень на основі фактичних даних; управління системою взаємовідносин.

Європейський Союз (ЄС) вимагає впровадження положень «Керівництва з належної практики роботи закладів служби крові і лікарняних банків крові» з метою досягнення відповідності вимогам Директиви ЄС 2005/62/PE «Нормативи та технічні характеристики системи якості в закладах служби крові Європейської спільноти». Відповідно до вищезгаданого Керівництва з належної практики (КНП) вимагається створення і забезпечення функціонування системи контролю якості в кожній установі служби крові на засадах, визначених в «Належній виробничій практиці (НВП) ЄС» Директиви 2003/94/ЄС та у відповідності до вимог, визначених у Директиві 2005/62/PE. Система якості є «формалізована система, яка допомагає координувати і спрямовувати діяльність закладу служби крові на задоволення потреб клієнта та нормативних вимог, а також забезпечувати покращення ефективності та продуктивності роботи закладу на тривалій основі» (ASQ). В КНП вказується, що заклади служби крові і лікарняні банки крові повинні мати чітко визначену і документально оформлену систему контролю якості, зміст якої викладено, як правило, у посібнику – керівництву з якості. Даний посібник містить загальний опис системи якості і визначає обов'язки керівного персоналу щодо управління нею. Ключовими елементами системи якості є управління якістю, забезпечення якості, контроль якості, постійне поліпшення якості, персонал, приміщення та обладнання, документація, заготівля, тестування і переробка, зберігання і розподіл, відклик компонентів крові, внутрішній і зовнішній аудит, контрактна діяльність, невідповідності і самоконтроль. Система контролю якості складається з заходів щодо визначення критично важливих процесів, процедур та критичних контрольних точок; чітко визначеної організаційно-штатної структури, яка також включає, наприклад, систему підзвітності, розподіл повноважень і функціональних обов'язків; свідчення про зобов'язання та підтримку даної діяльності з боку вищого керівництва. Посібник з якості також містить «Положення про порядок забезпечення якості» в закладі служби крові та банку крові лікарні, в якому викладені загальні наміри і напрямки діяльності організації, пов'язані з якістю, наприклад, заява про наміри здійснення

контролю якості, план забезпечення якості з описом шляхів та засобів її забезпечення, значимість та місце контролю якості в основній діяльності організації, а також врахування питань якості в контексті задоволення потреб клієнтів. Посібник – керівництво з якості розглядається як програма впровадження системи якості в окремому закладі. Всі співробітники повинні знати, підтримувати і реалізовувати всі пункти даного положення щодо забезпечення якості, оскільки це є обов'язком кожного з них.

План забезпечення якості містить опис організаційно-штатної структури установи служби крові або банку крові лікарні, разом з функціональними обов'язками, відповідальністю і повноваженнями осіб, що забезпечують контроль і функціонування системи якості в закладі. План забезпечення якості містить опис кожного з елементів даної системи у вигляді загальних правил та порядку забезпечення на рівні всієї організації. Детальний опис конкретних правил і порядку дій з забезпечення якості в кожному окремому відділенні організації в загальний план не входять, оскільки вони розробляються і зберігаються безпосередньо у відділеннях.

Система якості – це певна організаційно-штатна структура та сукупність правил, процесів, процедур і матеріальних ресурсів, необхідних для забезпечення певної якості продукції та послуг, що стосуються наявності і безпеки донорської крові для всіх пацієнтів, які потребують гемотрансфузійну допомогу. Впровадження системи якості має важливе значення для успішної діяльності будь-якого закладу служби крові або лікарняного банку крові, оскільки вона дає можливість підвищити ефективність і продуктивність роботи, свідчить про відповідність нормативним вимогам, піднімає моральний дух співробітників, і водночас забезпечує задоволення потреб та перевищення очікувань клієнтів.

1.8 Законодавство України з питань забезпечення якості крові і її компонентів

Розвиток донорства крові та її компонентів є важливою соціальною необхідною справою держави. Основне завдання служби крові полягає в ефективному та відповідному потребам системи охорони здоров'я будь-якої країни забезпеченні оптимальної діяльності лікувальних установ максимально якісними і безпечними для пацієнтів донорською кров'ю, її компонентами та препаратами.

Відносини, пов'язані з розвитком донорства крові та її компонентів, забезпеченням комплексу соціальних, економічних, правових і медичних заходів щодо організації донорства в Україні та задоволенням потреб охорони здоров'я в донорській крові, її компонентах і препаратах регулює Закон України «Про донорство крові та її компонентів» від 23.06.1995 № 239/95-ВР.

Закон України «Про донорство крові та її компонентів» (надалі – Закон) визначає: основні принципи організації донорства крові та її компонентів; права та обов'язки донорів крові та (або) її компонентів (далі – донорів),

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

закладів охорони здоров'я, підприємств, установ, організацій у сфері донорства крові та її компонентів; порядок затвердження та фінансування державних цільових та місцевих програм розвитку донорства крові та її компонентів; порядок діяльності установ, закладів охорони здоров'я та підприємств, що здійснюють взяття, переробку, зберігання та застосування донорської крові та її компонентів, реалізацію їх та виготовлених з них препаратів; порядок організації та здійснення контролю за якістю крові, її компонентів, препаратів, що виготовляються з них, та консервуючих розчинів; порядок забезпечення споживачів донорською кров'ю, її компонентами та препаратами; порядок обміну донорською кров'ю, її компонентами, препаратами та вивезення їх за межі України.

Відповідно до Закону до компетенції Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України) належать питання, пов'язані із забезпеченням безпеки та якістю донорської крові та її компонентів: встановлення порядку взяття крові та її компонентів у донорів (частина 1 ст. 16); встановлення порядку медичного обстеження донорів крові та її компонентів (частина 1 ст. 16); визначення величини разової максимально допустимої дози крові та її компонентів, що можуть бути взяті у донора (Частина 2 ст. 16); встановлення переліку показників безпеки та якості з метою запобігання поширенню інфекційних хвороб через застосування крові, її компонентів та препаратів у медичних цілях, виникненню пов'язаних з цим інших негативних наслідків для здоров'я реципієнтів (частина 1 ст. 18); проведення обов'язкового контролю крові, її компонентів і препаратів та відповідних консервуючих розчинів (частина 2 ст. 18); порядок обов'язкового контролю крові, її компонентів і препаратів та відповідних консервуючих розчинів (частина 2 ст. 18); встановлення порядку ведення реєстрів донорів спеціалізованими установами і закладами переливання крові та відповідними підрозділами закладів охорони здоров'я, що належать до сфери управління центрального органу виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я, інших державних органів та органу виконавчої влади Автономної Республіки Крим у сфері охорони здоров'я, обласних, Київської, Севастопольської міських державних адміністрацій, обміну даними між ними та порядок виключення донорів із зазначених реєстрів (частина 4 ст. 18); Забезпечення ведення Національного реєстру донорів крові та її компонентів (частина 5 ст. 18).

Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 25.03.2015 № 267 «Про затвердження Положення про Міністерство охорони здоров'я України» до компетенції МОЗ України належать питання: затвердження порядку медичного обстеження донора, умови взяття крові та (або) її компонентів, їх заготівлі, величини разової максимально допустимої дози крові та (або) її компонентів, яка може бути здана донором, умов і строку зберігання крові та (або) її компонентів (пункт 4, підпункт 8, абзац 27); здійснення контролю за якістю крові, її компонентів і препаратів та відповідних консервуючих розчинів (пункт 4, підпункт 9, абзац 3); затвердження порядку ведення реєстрів донорів крові та її компонентів, обміну даними між ними і порядок виключення донорів із

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

зазначених реєстрів (пункт 4, підпункт 8, абзац 27); ведення Національного реєстру донорів крові та її компонентів. (пункт 4, підпункт 9, абзац 4).

Дотримання вимог Закону щодо визначення протипоказань до донорства крові та її компонентів врегульовано «Порядком медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженим наказом МОЗ України від 01.08.2005 № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів» (zareєстровано в Міністерстві юстиції України 16.08.2005 за № 896/11176).

Дотримання вимог Закону щодо встановлення порядку взяття крові та її компонентів у донорів врегульовано «Інструкцією з донорського плазмаферезу», затвердженою наказом МОЗ України від 05.07.1999 № 164 «Про затвердження інструкцій регламентуючих діяльність служби крові України» та наказом МОЗ України від 17.12.2013 № 1093 «Про затвердження Інструкції з виготовлення, використання та забезпечення якості компонентів крові» (Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 13.01.2014 за № 30/24807).

Дотримання вимог Закону щодо встановлення порядку взяття крові та її компонентів у донорів врегульовано «Інструкцією з визначення груп крові за системою АВО та резус», затвердженою наказом МОЗ України від 05.07.1999 № 164 «Про затвердження інструкцій регламентуючих діяльність служби крові України» та «Порядком медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженим наказом МОЗ України від 01.08.2005 № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів» (zareєстровано в Міністерстві юстиції України 16.08.2005 за № 896/11176).

Дотримання вимог Закону щодо визначення величини разової максимально допустимої дози крові та її компонентів, що можуть бути взяті у донора врегульовано «Інструкцією з донорського плазмаферезу», затвердженою наказом МОЗ України від 05.07.1999 № 164 «Про затвердження інструкцій регламентуючих діяльність служби крові України» та наказом МОЗ України та «Порядком медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженим наказом МОЗ України від 01.08.2005 № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів» (zareєстровано в Міністерстві юстиції України 16.08.2005 за № 896/11176).

Дотримання вимог Закону щодо встановлення переліку показників безпеки та якості з метою запобігання поширенню інфекційних хвороб через застосування крові, її компонентів та препаратів у медичних цілях, виникненню пов'язаних з цим інших негативних наслідків для здоров'я реципієнтів врегульовано наступними нормативно-правовими документами: наказом МОЗ України від 20.06.1994 № 106 «Про обстеження донорів на гепатит С»; наказом МОЗ України від 10.12.1998 № 353 «Про забезпечення безпеки та якості донорської крові, її компонентів та виготовлених з них препаратів»; «Інструкцією з контролю стерильності консервованої крові, її компонентів, препаратів, консервованого кісткового мозку, плазмозамінних та консервуючих розчинів, умов їх заготівлі» затвердженою наказом МОЗ України від 05.07.1999 № 164 «Про затвердження інструкцій регламентуючих діяльність служби крові України»; наказом МОЗ України та АМН України від 01.02.2001 № 37/5 «Про

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

посилення заходів щодо забезпечення інфекційної безпеки донорської крові в Україні»; наказом МОЗ України від 07.06.2004 № 286 «Про удосконалення дермато-венерологічної допомоги населенню України»; наказом МОЗ України від 02.06.2005 № 247 «Про затвердження документів з питань контролю якості препаратів крові»; наказом МОЗ України від 26.07.2005 № 375 «Про затвердження документів з питань контролю якості препаратів крові»; наказом МОЗ України від 26.07.2005 № 376 «Про затвердження документів з питань контролю якості препаратів крові»; наказом МОЗ України від 01.08.2005 № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів» (zareєстровано в Міністерстві юстиції України 16.08.2005 за № 896/11176); наказом МОЗ України від 14.12.2010 № 1112 «Про затвердження Положення для установи переливання крові (щодо організації управління системою якості і безпеки донорської крові та її компонентів)» (zareєстровано у Міністерстві юстиції України 12.03.2011 за № 310/19048); наказом МОЗ України від 21.12.2010 № 1141 «Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкцій щодо їх заповнення» із змінами, внесеними наказом МОЗ України від 17.09.2012 № 718; наказом МОЗ України від 19.02.2013 № 134 «Про затвердження Порядку скринінгу донорської крові та її компонентів на гемотрансмісивні інфекції» (zareєстровано в Міністерстві юстиції України 06.03.2013 за № 365/22897).

Дотримання вимог Закону щодо проведення обов'язкового контролю крові, її компонентів і препаратів та відповідних консервуючих розчинів врегульовано наступними нормативно-правовими документами: наказом МОЗ України від 10.12.1998 № 353 «Про забезпечення безпеки та якості донорської крові, її компонентів та виготовлених з них препаратів»; «Інструкцією з визначення груп крові за системами АВ0 та резус», «Інструкцією з фракціонування донорської крові на її компоненти (плазма, еритроцити, тромбоцити, лейкоцити) та їх консервування», «Інструкцією з контролю стерильності консервованої крові, її компонентів, препаратів, консервованого кісткового мозку, плазмозаміщуючих та консервуючих розчинів, умов їх заготівлі», затверджених наказом МОЗ України від 05.07.1999 № 164 «Про затвердження інструкцій регламентуючих діяльність служби крові України»; наказом МОЗ України від 02.06.2005 № 247 «Про затвердження документів з питань контролю якості препаратів крові»; наказом МОЗ України від 26.07.2005 № 375 «Про затвердження документів з питань контролю якості препаратів крові»; наказом МОЗ України від 26.07.2005 № 376 «Про затвердження документів з питань контролю якості препаратів крові»; наказом МОЗ України від 09.03.2010 № 211 «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів» (zareєстровано в Міністерстві юстиції України 08.06.2010 за № 368/17663); наказом МОЗ України МОЗ України від 14.12.2010 № 1112 «Про затвердження Положення для установи переливання крові (щодо організації управління системою якості і безпеки донорської крові та її компонентів)» (zareєстровано у Міністерстві юстиції України 12.03.2011 за

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

№ 310/19048); наказом МОЗ України від 17.12.2013 № 1093 «Про затвердження Інструкції з виготовлення, використання та забезпечення якості компонентів крові» (ареєстровано в Міністерстві юстиції України 13.01.2014 за № 30/24807).

До основних нормативно-правових документів МОЗ України, що стосуються питань забезпечення якості та безпеки донорської крові, її компонентів та препаратів належать: наказ МОЗ України від 14.12.2010 № 1112 «Про затвердження Положення для установи переливання крові (щодо організації управління системою якості і безпеки донорської крові та її компонентів)»; наказ МОЗ України від 17.12.2013 № 1093 «Про затвердження Інструкції з виготовлення, використання та забезпечення якості компонентів крові»; наказ МОЗ України від 09.03.2010 № 211 «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів»; наказ МОЗ України від 01.08.2005. №385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів»; наказ МОЗ України від 21.12.2010. №1141 в редакції наказу від 17.09.2012 р. №718 «Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкцій щодо їх заповнення»; наказ МОЗ України від 19.02.2013 №134 «Про затвердження Порядку скринінгу донорської крові та її компонентів на гемотрансмісивні інфекції».

Мета наказу МОЗ України від 14.12.2010 № 1112 «Про затвердження Положення для установи переливання крові (щодо організації управління системою якості і безпеки донорської крові та її компонентів)» – запобігання поширенню інфекційних хвороб через застосування крові, її компонентів і препаратів у медичних цілях, виникненню пов'язаних з цим інших негативних наслідків для здоров'я реципієнтів.

Наказ встановлює: стандарти та специфікації організації управління системою якості та безпеки з метою попередження розповсюдження хвороб через кров та її компоненти; принципи управління якістю, забезпечення її постійного вдосконалення; вимоги до персоналу; вимоги до приміщень, обладнання та документації; вимоги до взяття, тестування і переробки, зберігання та транспортування крові та її компонентів; вимоги до контролю якості, відкликання компонентів крові при їх невідповідності встановленим критеріям, самоконтролю, внутрішнього і зовнішнього аудиту.

Мета наказу МОЗ України 17.12.2013 № 1093 «Про затвердження Інструкції з виготовлення, використання та забезпечення якості компонентів крові» – забезпечення спеціалізованих закладів охорони здоров'я, які забезпечують взяття, тестування, переробку і зберігання донорської крові та її компонентів, реалізацію їх та виготовлених з них препаратів, системою принципів щодо приготування, використання та дотримання належної якості компонентів донорської крові.

Наказ встановлює вимоги до виготовлення компонентів крові: заготівля донорської крові; виготовлення компонентів крові; зберігання компонентів крові; транспортування компонентів крові; вимоги до використання крові та її

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

компонентів: заходи, які передують переливанню крові та її компонентів; переливання крові та її компонентів: заходи безпеки, клінічне спостереження; вимоги до забезпечення якості компонентів крові: система якості; валідація; система управління змінами; персонал; приміщення; обладнання; реагенти та матеріали; стандартні операційні процедури та документування; комп'ютерні системи; методи контролю; відкликання продукції.

Мета наказу МОЗ України від 09.03.2010 № 211 «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів» – запобігання поширенню інфекційних хвороб через застосування крові, її компонентів та препаратів у медичних цілях, виникненню інших негативних наслідків для здоров'я реципієнтів. Донорська кров, її компоненти не можуть використовуватися або передаватися для реалізації до того часу, доки вони не пройдуть зазначеного контролю та відповідного маркування.

Наказ встановлює: вимоги до реєстрів донорів та захист інформації; вимоги до безпеки та якості донорської крові та її компонентів: номенклатуру компонентів крові, показники якості донорської крові та її компонентів, умови зберігання донорської крові та її компонентів, бактеріологічний контроль; скринінг маркерів трансфузійної-трансмисивних інфекцій; аутологічне донорство; систему ідентифікації кожної донації крові та кожної одиниці її компонентів; контроль за взяттям, обстеженням, переробкою, збереженням, транспортуванням крові та її компонентів, оперативний контроль та відстеження інформації за їх рухом: вимоги до контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів; контроль якості – ретроспективне дослідження показників безпеки та якості консервованої донорської крові, її компонентів та препаратів; реалізація контролю шляхом створення фахового підрозділу, відділу або групи; відповідальна особа за контроль якості та показники безпеки; в основі системи якості повинні бути принципи належної виробничої практики (GMP) та належної лабораторної практики (GLP); наявність аналітично-нормативної документації на компоненти крові.

Мета наказу МОЗ України від 01.08.2005 №385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів» – підвищення рівня інфекційної безпеки донорської крові, її компонентів та препаратів, що заготовлюються та випускаються закладами переливання крові.

Наказ встановлює: порядок карантинізації донорської плазми; порядок медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів: класифікацію донорів, інформаційні вимоги до донора, медична таємниця; прийом та облік донорів, анкета донора; медичне обстеження донорів; загальні положення, перелік захворювань, протипоказань до донорства і форм ризикованої поведінки, інтервали між видами донорства, показники периферичної крові та біохімічні дані у донорів при лабораторному обстеженні; медичне обстеження донорів крові; медичне обстеження донорів плазми; медичне обстеження донорів клітин крові; медичне обстеження донорів аутологічної крові.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Наказ МОЗ України від 21.12.2010 р. №1141 в редакції наказу від 17.09.2012 №718 «Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкцій щодо їх заповнення» визначає: види скринінгових досліджень; проведення підтверджувальних досліджень; проведення обстеження пацієнтів при взятті на диспансерний облік; взяття крові та оформлення направлень для проведення досліджень; вимоги до тест-систем, їх зберігання та використання; дотримання вимог щодо проведення тестування; правила дотримання санітарно-протиепідемічного режиму роботи лабораторії; облікову та звітну документацію.

Мета наказу МОЗ України від 19.02.2013 р. №134 «Про затвердження Порядку скринінгу донорської крові та її компонентів на гемотрансмісивні інфекції» – забезпечення безпеки донорської крові та її компонентів на наявність маркерів гемотрансмісивних інфекцій.

Наказ визначає послідовність дій, спрямованих на виявлення маркерів гемотрансмісивних інфекцій з метою забезпечення їх інфекційної безпеки, а саме: перелік маркерів гемотрансмісивних інфекцій, що підлягають обов'язковому скринінгу, методи скринінгу, вимоги до лабораторій, тест-системи, реагенти, контролю, калібратори, витратні матеріали, обладнання; скринінгові дослідження; вимоги до тест-систем та їх зберігання; контроль якості проведення досліджень; відбір, приготування та транспортування зразків крові для проведення серологічних та молекулярно-генетичних досліджень; тактику щодо донора; первинну облікову документацію.

Перелік використаної літератури до розділу 1

1. Weiss, G, Ganz, T, Goodnough, LT. (2019) Iron metabolism and its disorders. Anemia of inflammation. *Blood*, 133(1), 40-50. doi:10.1182/blood-201806-856500
2. Derpak, YY, Vydyborets, SV. (2019) Pattern of active blood donors donating for more than 10 years based on the results of laboratory, morphologic, biochemical and biophysical tests of peripheral blood. *Wiad. Lek. tom. LXXII, nr.12, cz.I*, pp. 2344-2347. DOI: 10.36740/Wlek201012144
3. Derpak, YY, Vydyborets, SV. (2019) Pathophysiological substantiation of donations safety based on donors' clinical, laboratory, morphologic, biochemical and biophysical blood test results. In: *Counties: Comparative Analysis: Collective monograph*. Riga: Izdevnieciba "Baltija Publishing", pp. 62-88.
4. Muliarchuk, Oksana, Vydyborets, Stanislav (2021) Characteristics of blood donors, according to the results of complex laboratory tests of peripheral blood. *Scientific Journal of Polonia University Peridyk Naukowy Akademii Polonijnej*. Czestochowa, 48 (5), 189-197. DOI: <https://doi.org/10.23856/4824>

5. Видиборець, С, Борисенко Д. (2019) Гепсидин, трансферин, феритин: фізіологічна роль як центральних регуляторів обміну заліза в організмію Science Review. – 2019. - №10 (27), – С. 8-15. ISSN 2544-9346, DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30122019/6862
6. Vydiborets, SV, Andriiaka, AO. (2017) Fiziologichna rol hepsidinu jak zentralnogo regulatora meabolizmu zaliza (oglyad literatury) [The physiological role of hepcidin as a central regulator of iron metabolism (literature review). Simejna medyzyna. Family medicine, 1(69), 154-157. [in Ukrainian]
7. WHO, Blood safety and availability (2020). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>
8. Михайленко, МГ, Сулейманова, ЕУ, Тимченко, АС, Дерпак, ЮЮ, Видиборець, СВ. Трансферин: клінічне значення та лабораторна діагностика порушень. Perspectives of development of science and practice: Abstract of XIII International Scientific and Practice Conference. Prague, 14-17 December, Czech Republic. Pp.287-292. DOI: 10.46299/ISG.2021.II.XIII
9. Михайленко, МГ, Сулейманова, ЕУ, Тимченко, АС, Дерпак, ЮЮ, Видиборець, СВ. Фізичні властивості і морфологічні зміни еритроцитів активних донорів. Topical tendencies of science and practice: Abstract of XIII International Scientific and Practice Conference. Edmonton, 07-10 December, Canada, 2021. pp. 274-280. DOI: 10.46299/ISG.2021.II.XII
10. AABB Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 30th edition — AABB Press: Bethesda, Maryland, 2016. — 120 p.
11. AABB Technical Manual / editor Fung Mark K. — 18th ed. — AABB Press: Bethesda, Maryland, 2014. — 1044 p.
12. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components: Recommendation No. R (95) 15. — 20th Edition. — European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare: Strasbourg, 2020. — 436 p.
13. Закон України від 23.06.1995 р. № 239/95-ВР «Про донорство крові та її компонентів» / Верховна Рада України: офіційний веб-портал: Законодавство України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/239/95-%D0%B2%D1%80>
14. Замковий А.Д. Особливості забезпечення гемотрансфузійними засобами військово-лікувальних закладів під час надзвичайних ситуацій / А.Д. Замковий // Сімейна медицина. – 2017. — № 2 (70). – С. 134-137.
15. Замковий А.Д. Трансфузиологическая помощь в военно-лечебных учреждениях во время вооруженных конфликтов / А.Д. Замковий // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2017. — Т. 3, № 2. – С. 156-157.
16. К стопроцентному добровольному донорству крові: Глобальна стратегія дій / Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011 / Всесвітня організація охорони здоров'я: офіційний веб-портал [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.who.int/bloodsafety/publications/d173.pdf>.

17. Конституція України, Закон від 28.06.1996 р. № 254к/96-ВР / Верховна Рада України: офіційний веб-портал: Законодавство України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80>.
18. Контроль якості донорської крові та її компонентів. Монографія / А.М. Чугрієв, О.К. Толстанов, П.М. Перехрестенко [та ін.] – Житомир: Полісся, 2011. – 368 с.
19. Любчак В.В. Обеспечение клиник Сумской области качественными компонентами и белковыми препаратами плазмы крови / В.В. Любчак, А. С. Тимченко // Рецепт. – 2014. — № 2 (94). – С. 39-46.
20. Любчак В.В. Оптимізація виробничої діяльності центру служби крові для забезпечення якості компонентів та препаратів плазми крові: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.31 «Гематологія та трансфузіологія» / В.В. Любчак. – К., 2015. – 22 с.
21. Любчак В.В. Підвищення якості компонентів та білкових препаратів плазми крові шляхом введення менеджменту якості за принципами GMP та ISO 9001 в закладах служби крові з бенчмаркінгом ефективності / В.В. Любчак, А. С. Тимченко, В.П. Любчак // Медичні перспективи. – 2014. - № 3. – С. 112-116.
22. Менеджмент якості в службі крові / Д. Стенлі, О. Волок, С. Гайдукова [та ін.]. – К.-Вашингтон, Б.в., 2016. – 284 с.
23. Слабкий Г.О., Видиборець С.В., Шатило В.Й., Чугрієв А.М. Організація системи управління запасами компонентів крові: методичні рекомендації (123.16/222.16). – К.: МОЗ України, 2016. – 29 с.
24. Видиборець С.В., Михайличенко Б.В. Основи законодавчого забезпечення діяльності фахівців в службі крові та гематології: керівництво для лікарів. — Видання друге, стереотипне. — К.: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2014. — 588 с.
25. Потапнев М.П. Ресурсы обеспечения организаций здравоохранения компонентами донорской крови // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2015. - № 1 (01). – С. 16-21.
26. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion / A. Shander, M. Javidroozi, S. Naquvi [et al.] // Transfusion. – 2014. – Vol. 54. – P. 2688-2696.
27. Goodnough L.T. Patient blood management / L.T. Goodnough, A. Shander // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 6. – P. 1367-1376.
28. Blood donor counselling: WHO-CDC-IFRC Implementation guidelines, 2014 / Всесвітня організація охорони здоров'я: офіційний веб-портал [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.who.int/bloodsafety/voluntary_donation/Blooddonorcounselling.pdf.

29. Blood donor selection: Guidelines on assessing donor suitability for blood donation, 2012 / Всесвітня організація охорони здоров'я: офіційний веб-портал [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.who.int/bloodsafety/publications/guide_selection_assessing_suitability.pdf.
30. Blood services in south-eastern Europe: current status and challenges / Всесвітня організація охорони здоров'я, 2007: офіційний веб-портал [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/blood-safety/publications2/2007/blood-services-in-south-eastern-europe-current-status-and-challenges-2007>.
31. Global database (GDBS) on blood safety: Summary report 2004–2005 / Всесвітня організація охорони здоров'я: офіційний веб-портал [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.who.int/bloodsafety/global_database/GDBSReport2004-2005.pdf.
32. Global database (GDBS) on blood safety: Summary report 2008 / Всесвітня організація охорони здоров'я: офіційний веб-портал [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.who.int/bloodsafety/global_database/GDBS_Summary_Report_2008.pdf.
33. Global database (GDBS) on blood safety: Summary report 2009 / Всесвітня організація охорони здоров'я: офіційний веб-портал [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.who.int/bloodsafety/global_database/GDBS_Summary_Report_2009.pdf.
34. Global database (GDBS) on blood safety: Summary report 2011 / Всесвітня організація охорони здоров'я: офіційний веб-портал [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.who.int/bloodsafety/global_database/GDBS_Summary_Report_2011.pdf.
35. List of countries reported collection of blood from 100% (or almost 100%) voluntary non-remunerated blood donors (in alphabetical order), 2011 (Updated in June 2013) / Всесвітня організація охорони здоров'я: офіційний веб-портал [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.who.int/campaigns/world-blood-donor-day/2013/blood_donor_countries.pdf.
36. South-eastern Europe Health Network. Current status and future strategies in safe blood and blood components transnational availability for medical emergencies and special circumstances in South-eastern Europe / Всесвітня організація охорони здоров'я, 2011: офіційний веб-портал [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/blood-safety/publications2/2011/current-status-and-future-strategies-in-safe-blood-for-emergencies-in-south-eastern-europe>.

37. WHO-CDC Inter-regional workshop on blood donor selection and donor counselling for priority countries in the African and Eastern Mediterranean regions, June 2011, Nairobi, Kenya / Всесвітня організація охорони здоров'я: офіційний веб-портал [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.who.int/bloodsafety/WHO-CDC_ReportDonorSelectionCounsellingWorkshopKenya2011.pdf.

Розділ 2.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ ЩОДО МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

2.1. Фізіологія метаболізму заліза

Залізо належить до розряду облігатних біометалів, без яких неможливе нормальне функціонування різноманітних біологічних систем. Беручи участь в тканинному диханні, воно підтримує життєздатність клітин, у комплексі з порфірином входить до складу білків-хромопротеїдів, що забезпечують процеси біологічного окиснення, є компонентом гема – структурної одиниці гемоглобіну – універсальної молекули, що здійснює зв'язування, транспорт і перенесення кисню до акцепторних клітин і тканин. Залізо впливає на клітинний та неспецифічний імунітет, бере участь у процесах мітозу, біосинтезу колагену, тирозину, катехоламінів і ДНК [Сергієнко О.В., (2006)].

У той же час, існуючи в клітинах у різних редокс-станах (Fe^{2+} та Fe^{3+} , відповідно феро- і фері-іон), залізо каталізує реакції, в яких генеруються вільні радикали кисню ($Fe^{2+} + O_2 \rightarrow Fe^{3+} + O_2^-$ і $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow OH + OH^- + Fe^{3+}$), що порушують синтез ДНК, і впливають на активність ряду ферментів, що спричиняють перекисне окиснення поліненасичених ліпідів клітинних мембран.

Дефіцит заліза загрожує розвитком анемії, що спостерігається у 25% населення Земної кулі. Перенасичення організму залізом і накопичення його в різних органах здатні індукувати ряд важких розладів: фіброз печінки; міопатію; рефрактерну серцеву недостатність, для корекції якої у ряді випадків доводиться вдаватися до трансплантації серця; посилювати кісткову патологію (перешкоджати кальцифікації остеїду, перевантажувати остеобласти, пригнічувати синтез кальцитріолу).

Оскільки у людини відсутня пасивна екскреція заліза, у процесі еволюції сформувався тонкий механізм підтримки балансу заліза, що забезпечує надходження необхідної кількості в організм і запобігає його надлишку.

В організмі дорослої людини міститься 4,5–5,5 г заліза, більша частина якого наявна у клітинах: 2,6 г (57%) у гемоглобіні, 0,4 г (9%) у міоглобіні, 1,5 г припадає на негемові запаси – феритин (Фр) і трансферин (Тф). У сироватці крові і лімфі залізо практично повністю зв'язане з білками і загальна його кількість не перевищує 7 мг.

Транспорт і депонування заліза здійснюються Тф, трансфериним рецептором (ТфР) і Фр [Видиборець С.В., Сергієнко О.В., (2006а, 2006б)]. До позаклітинних сполук заліза належать також лактоферин, близький за структурою до Тф, і зв'язуючий гем білок – гемопексин.

Лактоферин, уперше виділений М. Sorensen і S. Sorensen з коров'ячого молока у 1939 р., а пізніше виявлений у жіночому грудному молоці [Johansson В., 1960], є поліпептидним ланцюжком з молекулярною масою 80 кДа, що утворює 2 сфери, здатні зв'язувати один іон заліза. Гомологічність коров'ячого

і людського лактоферину (bLf і hLf) досягає 69%. Окрім грудного молока лактоферин виявляється в багатьох біологічних рідинах – сльозах, слині, жовчі, секреті підшлункової залози, у поліморфноядерних лейкоцитах.

Зв'язуючи у середовищі залізо, лактоферин пригнічує ріст бактерій [Bullen J.J., Rogers H.J., Griffiths E. (1978), Bullen J.J. (1981)], підвищує активність секреторних IgA, перешкоджає адгезії бактерій до клітинних мембран (наприклад, *Helicobacter pylori* до епітеліальних клітин шлунка) [Tomita M., Bellamy W., Takase M., et al. (1991), Wada T. Aiba Y., Shimizu K., et al. (1999)], зв'язує вільні радикали кисню [Britigan B.E., Serody J.S., Cohen M.S. (1994)], пригнічує продукцію моноцитами прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 1 і 6 та фактору некрозу пухлини – альфа) [Cook J., Dassenko S. (1992)]. Але за здатністю транспортувати залізо він дуже поступається Тф.

Тф являє собою одноланцюжковий глікопротеїн з молекулярною масою 79,6 кДа, що синтезується у печінці і періодом напіврозпаду від 8 до 12 днів. Кожна молекула Тф може зв'язувати 2 молекули Fe^{3+} , що відповідає 1,14 мкг Fe на 1 мг Тф. Для запобігання гідролізу місць контакту одночасно з Fe відбувається зв'язування бікарбонату, що утворює прошарок між залізом і білком.

Поряд з описаним варіантом Тф, у плазмі крові наявний апотрансферин, а також С- і N-термінальні фрагменти молекули Тф, які взаємодіють з одним атомом заліза. Ізоваріанти Тф окрім крові виявлені в інтерстиціальній та спинномозковій рідинах.

Основна функція Тф полягає у перенесенні заліза з місць зберігання до потребуючих його клітин. Зв'язуючи залізо, Тф одночасно запобігає і охороняє дії активних радикалів кисню на клітини, а також гальмує зростання штамів мікробів, що потребують заліза. Ген Тф локалізований на хромосомі 3 і транскрипція мРНК Тф збільшується при нестачі заліза в організмі. Важливим джерелом трансферинового заліза є фагоцитовані еритроцити, з яких залізо вивільняється під дією гемоксигенази макрофагів.

Залізо досить міцно зв'язане з Тф і надходження комплексу Fe–Тф у клітину здійснюється за допомогою ТфР. Останній є трансмембранним глікопротеїном, що складається з двох ідентичних поліпептидних ланцюгів, що нараховують 760 амінокислотних залишків, сполучених дисульфідними містками. Молекулярна маса кожного ланцюга дорівнює 95 кДа. Позаклітинна частина рецептора складається з 3 а-доменів. Із одним з них (а3) нековалентно асоційований β 2-мікроглобулін, що стабілізує структуру ТфР [Видиборець С.В., Сергієнко О.В. (2006а)].

Зв'язування Тф з ТфР є рН-залежним, оборотним і контролюється вмістом заліза у Тф. Надходження заліза у клітину за участю двовалентного Тф, що має найбільшу спорідненість до ТфР, відбувається шляхом ендцитозу у складі ендосом, в яких за рахунок протонної помпи рН знижується до 5,4, що призводить до розпаду залізо-білкового комплексу. Залізо виділяється у внутрішньоклітинний пул, ТфР включається у клітинну мембрану, а вільний Тф повертається у плазму [Harris D.C., Aisen P., (1989)]. Внутрішньоклітинний

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

вільний пул заліза регулює проліферацію клітини, синтез гемінових білків, експресію ТфР. У еритроїдних клітинах залізо, що вивільняється з ендосом, переноситься у мітохондрії і використовується для синтезу гема. Еритробласт може одночасно приєднувати 100 000 молекул Тф і отримувати 200 000 молекул заліза. У нееритоїдних клітинах частина заліза, що не використовується, зберігається у вигляді Фр [Видиборець С.В., Сергієнко О.В. (20066)].

ТфР експресуються на усіх клітинах, які потребують заліза, за винятком високодиференційованих. 80% ТфР локалізовано на поверхні еритроїдних попередників, що містяться у кістковому мозку. Велика кількість ТфР експресована на клітинах плаценти і клітинах, що діляться (як здорових, так і уражених патологічним процесом).

Частина ТфР у вигляді мономерів з молекулярною масою 19 000 Да надходить у циркуляцію, утворюючи розчинні ТфР, здатні зв'язувати Тф. У нормі концентрація розчинних ТфР становить 5,6 мг/л, але збільшується при залізодефіцитній анемії, дозволяючи оцінювати стан еритропоезу [Thorstensen K., Romslo I., (1993)]. Вміст розчинних ТфР у сироватці крові збільшується і при перебігаючих проліферативних, у тому числі і пухлинних процесах, надаючи визначенню рівня ТфР діагностичного значення [Kohgo Y., Nishisato T., Kondo H., et al. (2006), Видиборець С.В., Сергієнко О.В. (2006a)].

У разі перевантаження залізом кількість клітинних і розчинних рецепторів зменшується. При сидеропенії експресія ТфР збільшується і одночасно знижується кількість внутрішньоклітинного Фр. Чим вище щільність експресованих ТфР, тим більш виражена проліферативна активність клітини.

Експресія ТфР контролюється взаємодією регуляторного клітинного білка (iron regulatory proteins – IRPs) з мРНК ТфР, що має залізочутливий елемент (iron responsive element – IRE). IRPs при високому вмісті заліза в клітині включають кристали Fe₄S₄ і стають нездатними реагувати з залізо чутливим елементом мРНК (IRE) ТфР. При дефіциті заліза відбувається дисоціація Fe₄S₄, IRPs втрачають аконітазну активність і взаємодіють із специфічною петлеподібною структурою мРНК, на якій розташований IRE.

Зв'язування IRE з IRPs стабілізує мРНК і посилює синтез ТфР та внутрішньоклітинне надходження заліза. При надлишку заліза у клітині мРНК ТфР деградує швидше і синтез рецепторів припиняється [Pan B.T., Johnstone R. (1984)]. IRP1 і IRP2 контролюють також синтез феритину і ТфР. Здатність збільшувати синтез ТфР має і еритропоетин як через активацію IRP1 [Weiss G., Houston T., Kastner S., et al. (1997)], так і через збільшення транскрипції відповідного гена [Ponka P., (1999)].

мРНК Фр містить тільки один IRE у 5'-UTR (нетрансльованій області), а мРНК Тф - 5 IRE у 3'-UTR, які зв'язують IRP1 і IRP2 [Eisenstein R.S., (2000)]. Зв'язування IRE мРНК Фр з IRP репресує трансляцію мРНК і зменшує синтез Фр, у той час як IRE мРНК ТфР, взаємодіючи з IRPs, підвищує стабільність мРНК, синтез ТфР і, у підсумку, сприяє поглинанню заліза клітиною (табл. 1).

Регулювання внутрішньоклітинного заліза (за J.L. Spivac, 2002).

	Внутрішньоклітинне залізо	
	високий вміст	низький вміст
IRP1	не зв'язується з IRE	зв'язується з IRE
IRP2	деградація	зв'язується з IRE
синтез феритину	активується	репресується
синтез ТфР	знижується	збільшується

Аналогічний механізм діє і в макрофагах, а в еритроїдних попередниках наявний механізм, здатний пригнічувати IRE-IRP-залежний контроль експресії ТфР [Iacopetta V.J., Morgan E.H., Yeoh G.C., (1982)]. У них, як і в активованих В- і Т-лімфоцитах, високий рівень експресії ТфР підтримується транскрипційно. Ген ТфР, як і ген Тф, локалізований на хромосомі 3 [Huebers H.A., Finch C.A. (1987)].

Здатністю до взаємодії з комплексом Тф–Fe володіє не тільки класичний ТфР1, але і нещодавно відкритий ТфР2 [Kawabata H., Yang R., Hirama T., et al., (1999)].

ТфР2 має меншу спорідненість до Тф і експресується переважно у тканині печінки. На відміну від ТфР1 транскрипт ТфР2 не містить IRE у 3'-нетрансльованій області (UTR) і на його експресію не впливає вміст внутрішньоклітинного заліза [Fleming R.E., Migas M.C., Holden C.C., et al. (2000), Kawabata H., Germain R.S., Ikezoe T., et al. (2001)].

Зазначений рецептор має пряме відношення до накопичення заліза у тканині печінки. У мишей з точковою мутацією гена ТфР2, які отримують звичайний раціон, виявлено багаторазове збільшення вмісту заліза у клітинах печінки та підвищення насичення Тф. Персистування печінкової експресії ТфР2 у цьому випадку, незважаючи на перенасичення залізом, відповідає моделі спадкового гемохроматозу у мишей з генетичною відсутністю білка гемохроматозу (Hfe), при якій кількість ретикулоцитів, еритроцитів та рівень гемоглобіну не перевищують ці значення у не мутантних (wild - type) тварин [Fleming R.E., Ahmann J.R., Migas M.C., et al. (2002)].

У людини, як правило, розрізняють три типи спадкового гемохроматозу (НН). НН 1 типу обумовлений гомозиготною мутацією гена НН (HFE) і його перші клінічні ознаки виявляються в осіб віком понад 40 років. При НН типу 2 хвороба проявляється в юнацькому віці. Мутація ТфР2 клінічно ідентична до HFE-асоційованого НН та позначається як НН типу 3.

Таким чином, у людини і тварин мутація ТфР2 викликає [спричиняє] гемохроматоз.

Феритин (Фр) являє собою макромолекулу (молекулярна маса 440 кДа), що складається з білкової сфери (апоферитин, 24 субодиниці) з внутрішнім діаметром 70 Å, порами діаметром 10 Å і ядра, яке містить приблизно 2 500

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

іонів Fe^{3+} у вигляді кристалів FeO_2H . Іони Fe^{2+} проникають через пори і окиснюються до Fe^{3+} [Видиборець С.В., Сергієнко О.В. (2006б)].

Фр звичайно утворює стабільні олігомери, надлишок яких відкладається у вигляді аморфних кристалів у лізосомах клітин печінки і селезінки та мікроскопічно ідентифікується як гемосидерин. Субодиниці апоферитину поділяються на легкі і важкі (L і H). У той час як збереження запасів заліза належить до прерогативи L субодиниць, H субодиниці беруть участь у детоксикації іонізованого заліза [Treffry A., Harrison P.M., Luzzago A., Cesareni G. (1989)]. У різних органах співвідношення легких (слабколужних) і важких (кислих) субодиниць різне, що зумовлює мікрогетерогенність Фр.

За допомогою ізоелектрофокусування показано, що Фр печінки і селезінки має лужні властивості, Фр серця і нирок має декілька кислих валентностей, Фр плаценти і пухлин містить в основному кислі валентності.

За тривале зберігання заліза відповідальні лише лужні ізоферитини. Кислі ізоферитини міокарда, плаценти і новоутворень характеризуються низьким вмістом заліза і, окрім участі у детоксикації іонізованого заліза, є посередниками у транспорті заліза [Видиборець С.В., Сергієнко О.В. (2006б)].

Фр виконує функції збереження Fe не тільки у людини, але і у інших ссавців, птахів, рослин і бактерій. Мобілізується залізо з Фр у двовалентній формі за участю супероксидрадикалів, що утворюються в активованих лейкоцитах. Фр синтезується багатьма видами клітин, але переважно клітинами печінки та селезінки, які є основними депо заліза в організмі. Швидкість синтезу Фр регулюється внутрішньоклітинним вмістом заліза, а частина утвореного Фр шляхом активної секреції або зворотного ендоцитозу потрапляє у циркуляцію, причому кількість Фр, що циркулює у крові відповідає запасам заліза (Фр та гемосидерину).

Концентрація Фр у сироватці крові становить у середньому 100 нг/мл, але у жінок дітородного віку – 30 нг/мл, що свідчить про більш низький вміст заліза в організмі і пояснює частоту розвитку у жінок залізодефіцитної анемії.

Фр плазми крові лужний. За допомогою дозованого кровопускання встановлено, що у 1 мл Фр плазми крові у фізіологічних умовах міститься 120 мкг заліза на 1 кг маси тіла. При пошкодженні клітин печінки це співвідношення порушується внаслідок надмірного синтезу або вивільнення (цитолізу) Фр. Високий рівень Фр у сироватці крові спостерігається також при лейкозах, коли лейкомічні клітини незалежно від внутрішньоклітинного заліза синтезують великі кількості Фр. Крім участі у метаболізмі заліза, Фр відіграє певну роль в імунологічних процесах, маскуючи поверхню рецепторів субпопуляції Т-лімфоцитів [Видиборець С.В., Сергієнко О.В. (2006б)].

Набори для радіоімунного визначення Фр повинні містити антитіла в основному до лужних ізоферитинів.

За винятком медикаментозного заліза, яке призначається перорально або внутрішньовенно, залізо надходить в організм людини з їжею; надходження залежить від характеру їжі (у вегетаріанців нижче, ніж у "м'ясоїдів") та її калоражу (6 мг елементарного Fe всмоктується з 1 000 калорій).

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Для відновлення втраченого заліза споживання елементарного Fe повинно становити для чоловіків 1,0 мг/добу і для жінок, які менструють – 1,4 мг/добу. У той же час у США середнє споживання заліза становить 15 мг/добу, зокрема, у жінок – 11 мг/добу. Оскільки, як уже згадувалося, у людини відсутній механізм пасивної елімінації Fe, основним регулятором балансу заліза є процеси абсорбції біометалу в травному тракті. При дефіциті в організмі абсорбція заліза збільшується, а при надлишку - знижується. Всмоктування заліза відбувається у тонкому кишечнику і особливо інтенсивно у дуоденальних ентероцитах.

Склад їжі та медикаменти істотно впливають на процеси всмоктування. Так, аскорбінова кислота підвищує всмоктування Fe³⁺ і у меншій мірі - Fe²⁺, фосфати і фітати знижують абсорбцію на 50%. У тварин, які одержують раціон з низьким вмістом фосфору, абсорбція заліза збільшується у 6 раз [Bothwell T.H., Charlton R.W., Cook J.D., Finch C.A. (1979)]. Здатність зменшувати всмоктування заліза мають і фосфатзв'язуючі гелі, що призначаються для контролю гіперфосфатемії хворим з хронічною нирковою недостатністю [O'Neil-Cutting M.A., Crosby W.H. (1986), Cook J., Dassenko S. (1991)].

Залізо, що знаходиться в різних продуктах, має біодоступність, яка відрізняється. Порівняно з лікарськими препаратами Fe²⁺ біодоступність заліза овочів становить 1/20, заліза курячих яєць – 1/8, а заліза печінки і гемоглобін у – від 1/2 до 2/3.

Ще недавно вважали, що у клітинах кишечника існує трансфериноподібна система, що здійснює транспорт харчового заліза у кров. На даний час виявлено декілька раніше невідомих білків, 2 з яких – мобілферин і b3-інтегрин – полегшують всмоктування Fe³⁺ [Conrad M.E., Umbreit J.N., Moore E.G., et al. (1990), Conrad M.E., Umbreit J.N., Moore E.G., Rodning C.R. (1992), Conrad M.E., Umbreit J.N., Peterson R.D., et al. (1993), Conrad M.E., Umbreit J.N., Moore E.G., et al. (1993), Conrad M.E., Umbreit J.N., Moore E.G., Heiman D. (1996), Umbreit J.N., Conrad M.E., Moore E.G., et al. (1996)], а дивалентний транспортер металів (divalent metal transporter, DMT-1) – Fe²⁺. Стимулятор транспорту заліза (stimulator of iron transport, SFT) полегшує абсорбцію обох сполук заліза [Gunshin H., Mackenzie B., Berger U.V., et al. (1997), Gutierrez J.A., Yu J., Rivera S., Wessling-Resnick M. (1997), Yu J., Wessling-Resnick M. (1998)]. Ці білки забезпечують надходження заліза в ентероцити. Надходження заліза у кров з клітин кишечника здійснюється базолатеральним транспортером заліза, гефестином, що є гомологом церулоплазміну [Vulpe C.D., Kuo Y.M., Murphy T.L., et al. (1999)] та комплексом ТфР з білком спадкового гемохроматозу [Roy C.N., Enns C.A. (2000)]. Значені переносники заліза присутні не тільки в ентероцитах, але і у нуклейованих клітинах інших органів [Parmley R.T., Barton J.C., Conrad M.E. (1984), Hodgson L.L., Quail E.A., Morgan E.H. (1994), Umbreit J.N., Conrad M.E., Moore E.G., Latour L.F. (1998)].

Процес всмоктування заліза починається з міграції поліпотентних клітин-попередників, що перебувають всередині кишкових крипт, на ворсинки. Одночасно клітини сприймають потреби організму в залізі та програмується в

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

процесі розвитку на прискорення або уповільнення абсорбції заліза [Roy C.N., Enns C.A.(2000), Fleming R.E., Sly W.S. (2001)]. На заключному етапі клітини-попередники перетворюються на зрілі ентероцити, здатні до транспорту заліза.

З їжею в організм залізо надходить у вигляді феро- (Fe^{2+}) і переважно фері-іона (Fe^{3+}), причому тривалентне залізо розчинне у кислому середовищі шлунка. При надходженні шлункового вмісту в кишечник рН хімусу підвищується і Fe^{3+} утворює нерозчинні солі. За цих умов тільки муцин, хелатуючи залізо, здатний підтримати Фері-іон у розчинному стані.

На мембрані ентероцитів комплекс муцин-залізо- β 3-інтегрин взаємодіє з мобілферином, що знаходиться у цитоплазмі люмінальних клітин (клітин просвіту кишечника).

Мобілферин – мономерний білок з молекулярною масою 56 кДа, гомологічний до кальретикуліну, зв'язується з карбокситермінальним фрагментом альфа-ланцюга інтегрину. По ланцюжку муцин-інтегрин-мобілферин залізо надходить у клітину.

Іншою можливістю зберегти розчинність солей тривалентного (окисного) заліза є відновлення Fe^{3+} у його закисну (Fe^{2+}) форму за допомогою ферроредуктази щіточкової облямівки [Reidel H.D., Remus A.J., Fitscher V.A., Stremmel W. (1995)]. У подальшому DMT-1 транспортує закисне залізо та інші двовалентні метали (кобальт, мідь, цинк, кадмій, свинець тощо) з просвіту кишечника в ентероцит. Експресія DMT-1 регулюється запасами заліза в організмі, а також аліментарним залізом. Обидва шляхи всмоктування заліза незалежно локалізовані на поверхні ентероцита, але, очевидно, комплексуються внутрішньоклітинно у параферитин [Umbreit J.N., Conrad M.E., Simovich M., et al. (2000)].

При нормальному вмісті заліза в організмі DMT-1 з труднощами візуалізується на поверхні ентероцитів, тоді як при дефіциті заліза зміст DMT-1 білка у дуоденальних клітинах збільшується у сотні разів. В аналогічних умовах утримання мобілферину на поверхні клітин не збільшується, а він виявляється позаклітинно в асоціації з муцином [Simovich M., Hainsworth L.N., Fields P.A., et al. (2003)]. У цьому відношенні мобілферин, здатний взаємодіяти з карбогідратними ланцюгами муцину та з інтегрином поверхні ентероцитів, схожий на кальретикулін, з яким мобілферин має високий ступінь гомологічності. Механізм, за допомогою якого позаклітинний мобілферин проникає через двошарову ліпідну оболонку клітини, залишається не уточненим.

Гефестин і базолатеральний транспортер заліза, як згадувалося, є білками, що забезпечують перенесення заліза в плазму крові.

У добовому раціоні мешканців розвинених країн 1/3 харчового заліза є гемовим. Гем вивільняється з гемоглобіну і міоглобіну під впливом ферментів підшлункової залози, а продукти деградації глобіну полегшують всмоктування негемового заліза. У ентероцити гем "входить" ендосомальним шляхом, як і Тф; всередині ентероцита порфіринове кільце розщеплюється гемоксигеназою, вивільняючи неорганічне залізо [Parmley R.T., Barton J.C., Conrad M.E., et al.

(1981), Wyllie J.C., Kaufman N. (1982)]. Всмоктування гема збільшується при дефіциті заліза і при гемохроматозі.

Гемовое залізо всмоктується полегшеним шляхом, проте його точні механізми не встановлені. Відомо, що гемовое залізо розчинне при дуоденальному рН і на його всмоктування не впливають компоненти їжі.

Відсутність точних уявлень про механізми полегшеного всмоктування гемового заліза не стало перешкодою для створення на його основі високоефективного препарату для перорального застосування.

Так, у комплексі, що складається з поліпептиду і заліза гема (ГЖП, НІР), порфіринове кільце є ключовим місцем, що забезпечує абсорбцію заліза. НІР одержується при такому гідролізі бичачого гемоглобіну, при якому пептиди субодиниць гемоглобіну залишаються ковалентно зв'язаними з кільцем гему, підвищуючи розчинність комплексу при низькому рН.

У волонтерів біодоступність НІР виявилася у 10 разів вищою, ніж негемового заліза [Hallberg L., Hulten L., Gramatkowski E. (1997), Seligman P., Moor G., Schleicher R. (2000)]. У пілотному дослідженні у хворих, які перебували на хронічному гемодіалізі, застосування перорального НІР дозволило істотно зменшити число інфузій заліза і знизити дозу рчЕРП при збереженні стабільного гемоглобіну [Nissenson A., Dickmeyer J., Nielsen J., et al. (2001)].

В іншому відкритому мультицентровому дослідженні внутрішньовенне уведення Fe було відмінено і хворі протягом півроку отримували перорально НІР. Показники метаболізму заліза у цих хворих відповідали рекомендаціям KDOOI, а рівень гемоглобіну зберігався стабільним. Диспептичні явища, що викликали необхідність відміни препарату, спостерігалися лише у 3 хворих [Nissenson A., Berns J., Sakiewicz P., et al. (2003)].

Повертаючись до обговорення механізмів абсорбції заліза слід згадати, що на базолатеральній мембрані абсорбтивних клітин кишечника виявлено ТФР, за допомогою якого абсорбтивні клітини, як вважають [Umbreit J.N., Conrad M.E., Moore E.G., Latour L.F. (1998)], отримують інформацію про стан метаболізму заліза і регулюють мукузальне поглинання заліза.

"Депо-регулятор" реагує тільки на загальний вміст заліза в організмі. При зниженні запасів заліза у печінці, селезінці, кістковому мозку, м'язах нижче критичного рівня "депо-регулятор" сприяє накопиченню в організмі аліментарного негемового заліза зі швидкістю 1 мг на добу. У разі перевантаження всмоктування заліза зменшується.

Протягом декількох днів після проходження хімуса через тонкий кишечник абсорбтивні ентероцити резистентні до додаткового поглинання заліза. Цей "мукузальний блок" на теперішній час вважають другим регулятором всмоктування заліза.

Хворі на залізодефіцитну анемію здатні підвищувати абсорбцію заліза до 20–40 г на добу. Аналогічне підвищення всмоктування заліза спостерігається при таласемії, дизеритропоетичній анемії і сидеробластичній анемії, при яких руйнування еритроцитів відбувається у кістковому мозку (неефективний

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

еритропоез). Припускають, що еритроцити які розпадаються вивільняють розчинний еритроїдний регулятор, здатний підвищувати всмоктування заліза у шлунково-кишковому тракті, у той час як сам еритропоедин такої здатності не має. Еритроїдний регулятор не реагує на стан запасів заліза в організмі, не збільшує його всмоктування при посиленому еритропоезі.

Таким чином, запаси заліза в організмі (депо-регулятор), аліментарний регулятор та еритроїдний регулятор визначають всмоктування заліза відповідно до його потреб в організмі [Finch C. (1994)], проте не слід переоцінювати можливості регуляторів абсорбції. При надлишку харчового або медикаментозного заліза, незважаючи на зменшення його всмоктування у відсотковому відношенні, розвивається перевантаження залізом, наслідки якої клінічно яскраво маніфестують при гемолітичних станах, частих геотрансфузіях [Marcus R.E., Huehns E.R. (1985)] та у хворих з гемохроматозом.

На закінчення ще раз простежимо метаболічний цикл заліза у людини.

Після абсорбції у шлунково-кишковому тракті залізо за допомогою Тф транспортується до клітин різних органів і тканин і надходить внутрішньоклітинно шляхом взаємодії зі специфічним мембранним ТфР, причому спорідненість Тф до ТфР на багато разів перевищує спорідненість апотрансферину. Найбільша кількість ТфР знаходиться на поверхні еритробластів (300 000–400 000 на одну клітину). Період напіввиведення комплексу Тф-Fe не перевищує 60–90 хв і більша частина заліза, що транспортується Тф, надходить у кістковий мозок. При посиленому еритропоезі період напіввиведення комплексу скорочується до 10–15 хв, у протилежній ситуації він подовжується до декількох годин.

Після взаємодії з лігандом комплекс Fe-Тф-ТфР інтерналізується у цитоплазму еритроїдних попередників через цитоплазматичні заглиблення, вистелені клатрином. У ендосомах клітини в умовах кислого рН залізо дисоціює з комплексу і мобілізується доставляється у мітохондрії, де включається у порфіринове кільце гема. Гем включається у гемоглобін і в складі нового еритроцита залізо залишає кістковий мозок.

Залізо, не утилізоване еритроїдними клітинами, запасється у селезінці, печінці та кістковому мозку у вигляді Фр. Внаслідок цього зрілі циркулюючі еритроцити містять тільки слідові кількості Фр.

Тф переносить і звільняється від заліза 10–20 разів на добу. При концентрації заліза у плазмі крові 80–100 мкл/дл кількість заліза, що переноситься Тф становить 20–24 г на добу. Гостре запалення супроводжується різким зменшенням вивільнення заліза з депо у ретикулоендотелій і зменшує проліферативну відповідь еритроїдних попередників на еритропоедин, створюючи парадоксальну ситуацію, коли запаси заліза у депо збільшуються, що документується підвищенням рівня Фр, а зниження плазмового заліза і відсотка насичення Тф свідчать про дефіцит заліза.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Щодня у дорослої людини оновлюється 0,8% циркулюючих еритроцитів. У кожному 1 мл крові міститься 1 мг елементарного заліза. Виходячи з цих цифр, щодоби реутилізується 16–20 мг заліза.

У травному тракті реабсорбується всього 1-1,5 мг заліза щодоби. Таким чином, основна потреба в залізі задовольняється за рахунок реутилізації заліза з еритроцитів, що розпадаються, підтримуючи сталість балансу заліза в організмі, причому процеси реутилізацію перебігають досить інтенсивно. Якщо тваринам ін'єкційно увести пошкоджені нагріванням еритроцити, то ^{59}Fe цих еритроцитів, зв'язане з Тф, з'являється в циркуляції вже через 10–15 хв після введення, а 80–85% заліза з еритроцитів, що постаріли і розпадаються, повертається у кістковий мозок протягом 2 тижнів [Adams J.W. (1999)].

В умовах стимульованого еритропоезу потреби у залізі збільшуються у 6–8 разів. При гемолітичних процесах ця зростаюча потреба легко задовольняється, але при кровотечах і при лікуванні еритропоетином продукція еритроцитів обмежується швидкістю мобілізації заліза та його перенесення з депо у кістковий мозок. І хоча ця швидкість зростає, вона залишається нижче необхідної у 2–2,5 рази. Внаслідок цього під час лікування еритропоетином хворим необхідно уводити додаткові кількості заліза.

2.2. Абсорбція заліза у кишечнику та її регулювання

Здатність заліза приєднувати або віддавати електрони зробила його есенціальним елементом для більшості форм життя, оскільки воно відіграє вирішальну роль у ряді процесів, таких як транспорт кисню, продукція енергії і синтез ДНК. Проте, така окисно-відновна активність може також призвести до продукування вільних радикалів кисню, які можуть пошкоджувати різні клітинні компоненти. З цієї причини організм повинен міцно регулювати свої рівні заліза для достатнього забезпечення потреб власних клітин без розвитку токсичності, пов'язаної з його надлишком. На відміну від багатьох інших нутрієнтів, організм не має визначеного механізму активної екскреції заліза, внаслідок чого рівні заліза в організмі повині регулюватися рівнем абсорбції у проксимальному відділі тонкої кишки. Внаслідок важливості ролі, яку відіграє залізо у здоров'ї людини та її захворюваннях, абсорбція заліза тонким кишечником та його регулювання були в центрі інтенсивного дослідження протягом багатьох десятиліть. Проте, лише в останні декілька років, разом із виявленням великої кількості ключових молекул, залучених у кишечний транспорт заліза, ми почали розуміти процес на молекулярному рівні. Ряд сучасних оглядів про імпорт заліза зосереджується на новітніх відкриттях і забезпечує розуміння того, яким чином вони збільшують наше знання про гомеостаз заліза в організмі. Даний огляд коротко розглядає абсорбцію заліза із зосередженням на деяких найбільш важливих нових відкриттях. Ми також розглянемо значення одержаних даних з особливою увагою на тому, яким

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

чином вони стосуються запропонованої нової моделі регулювання абсорбції заліза, також як і основні моменти, на які ще необхідно буде дати відповідь.

Абсорбція харчового заліза, яке представлене у формі гемату або негемативній формі, здійснюється зрілими ворсинками ентероцитів дванадцятипалої кишки та проксимальними відділами голодної кишки. Наше знання про абсорбцію гемативного заліза елементарні, тому даний огляд зосередиться на абсорбції негемативного заліза (детальніше див. Chung J, Wessling-Resnick M. (2003)). Першим етапом у процесі абсорбції є поглинання заліза ентероцитом через апікальну мембрану із просвіту тонкої кишки. Це опосередковується двовалентним транспортером металів 1 (divalent metal transporter 1 – DMT1) щіткової облямівки, що, як випливає з його назви, транспортує залізо у закисній – феро-формі. Проте, більша частина заліза, яка надходить у просвіт дванадцятипалої кишки з їжею перебуває у окисній або фері-формі, і тому повинна бути відновлена перед поглинанням ентероцитами. Відновлення заліза, імовірно, здійснюється ферментативним шляхом, за допомогою фері-редуктази щіткової облямівки і Dcytb – недавно описаного вагомого претендента на цю роль. Внутрішньоклітинний рух заліза в середині ентероцита, від мембрани щіткової облямівки до базолатеральної мембрани, зрозумілий погано. Залізо у клітині може зв'язуватись з супровідною молекулою (шапероном) для забезпечення власного розчинного стану, але на даний час жодну з таких молекул не виявлено. Залізо, що не передане організму, включається у склад феритину – молекули зберігання заліза і втрачається, коли клітина у кінцевому рахунку злущується на верхівці ворсинки. Витік заліза через базолатеральну мембрану і у кров опосередковується транспортним білком фероportiном-1 (ferroportin 1), який також залучений у його експорт з інших типів клітин, включаючи макрофаги [Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, and Andrews NC. (2005)]. Крім фероportiну 1 витік заліза через базолатеральну мембрану з ентероцита додатково потребує ферооксидази гепгестину (hephaestin). Не зважаючи на те, що роль цього білка не було остаточно визначено, його здатність окиснювати двовалентне залізо у тривалентне виявлено, що важливе для його функції.

Кількість кількості заліза, яку абсорбують ентероцити, залежить від впливу різноманітних факторів, зокрема від рівнів його запасів у організмі, зміни швидкості еритропоезу, гіпоксії, запалення та вагітності. Зазначені фактори ведуть до змін деоденальної експресії головних молекул транспорту заліза ентероцитів, зокрема DMT1, Dcytb і ferroportin 1, як на рівні mRNA, так і на білковому рівні. Яким чином організм регулює експресію зазначених молекул для зміни абсорбції заліза у відповідь на стимул є центром уваги поточного дослідження в даному питанні.

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

пряма роль, яку вона відіграє у регулюванні абсорбції заліза стала очевидною з виявленням регулюючого залізо гормону гепсидину [Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, and Vaulont S. (2001)]. Цей малий антибактеріальний пептид секретується гепатоцитами у кров, де він діє як інгібітор абсорбції заліза та вивільнення з макрофагів і клітин інших типів. Продукція гепсидину знижувалась під впливом стимулів, відомих як збільшуючі абсорбцію заліза (наприклад, дефіцит заліза або підвищений еритропоез) і збільшувалася в умовах, коли абсорбція знижувалася (наприклад, завантаження залізом та запалення) [Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, and Vaulont S. (2002), Ganz T. (2003)]. Недавно було показано, що гепсидин взаємодіє безпосередньо з феропортином-1 на поверхні клітин HEK-293, призводячи до його інтерналізації і розпаду [Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, McVey Ward D, Ganz T, and Kaplan J. (2004)]. Якщо зазначене також відбувається і на базолатеральній мембрані ентероцита, тоді це може пояснити пригнічення абсорбції заліза гепсидином у вигляді редукції феропортину-1, що буде зменшувати переміщення заліза в організм. Проте, деталі цього шляху ще повинні бути вирішеними. Наприклад, чому зміни абсорбції заліза, пов'язані зі змінами у mRNA феропортину-1, такіж як і у білку? Імовірно, що зв'язування гепсидину і феропортину-1 перетворюється на сигнал, що знижує регулювання експресії mRNA феропортину 1, на додачу до спричинення інтерналізації і розпаду білка. Також можуть існувати інші рецептори гепсидину.

Механізм, за допомогою якого регулюються компоненти поглинання заліза щіткової облямівки DMT1 і Dcytb не достатньо зрозумілий. Припущення, що гепсидин здатний змінювати експресію цих молекул безпосередньо, видається малоімовірним. Ми [Chen H, Su T, Attieh ZK, Fox TC, McKie AT, Anderson GJ, and Vulpe CD. (2003), Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Murphy TL, Vulpe CD, McKie AT, and Anderson GJ. (2003)] попередньо показали, що експресія і DMT1 і Dcytb перебуває під прямим впливом концентрації заліза у ентероциті, тоді як системні сигнали від організму, як здається, переважно модулюють експорт заліза через базолатеральну мембрану. Це спонукало нас висунути припущення, що системні сигнали до зміни абсорбції заліза спочатку діють на базолатеральний експорт заліза, що веде до змін рівнів заліза в ентероциті та, у подальшому, до змін у експресії компонентів поглинання щіткової облямівки. Вплив гепсидину на експресію феропортину-1 співпадає із цією моделлю. Залізоалежне регулювання DMT1 може відбуватися при посередництві залізорегулюючих протеїнів (iron regulatory proteins) – IRPs. Ці молекули зв'язуються із залізочутливими елементами (iron responsive elements – IREs) в mRNA-транскриптах різних генів і впливають на їх експресію. Таке зв'язування залежить від рівнів внутрішньоклітинного заліза. Головний варіант зв'язування DMT1, експресованого в ентероцитах, містить мотив IRE і зв'язування IRPs з mRNA DMT1, при низьких рівнях внутрішньоклітинного заліза, здається, стабілізує цей сигнал, збільшуючи рівень білку DMT1. Оскільки Dcytb регулюється

рівнями внутрішньоклітинного заліза у тому ж напрямку, як і DMT1, сигнал Dcytb не містить мотив IRE і не може регулюватись безпосередньо впливом IRP. Потрібні подальші дослідження для визначення регулюючих механізмів, залучених у абсорбцію заліза щіточковою олямівкою.

Іншим наслідком відкриття гепсидину став переконливий доказ проти існуючої тривалий час гіпотези про регулювання абсорбції заліза запрограмованими криптами. З 60-х років минулого століття було висунуто гіпотезу, що сигнали організму, які змінюють абсорбцію заліза були визначені в ентероцитах, що народжуються у криптах дванадцятипалої кишки, запрограмованих до збільшення або зменшення абсорбції заліза після їх дозрівання [Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, and Andrews NC. (2005)]. Дана гіпотеза базувалась на наявності періоду затримки між сигналом до зміни абсорбції заліза та фактичною її зміною протягом кількох днів. Період затримки інтерпретували як час, необхідний для програмованого дозрівання клітин крипт та перетворення в абсорбуючі ентероцити мікроворсинок. На моделі щурів із стимульованим еритропоезом продемонстровано [Frazer DM, Inglis HR, Wilkins SJ, Millard KN, Steele TM, McLaren GD, McKie AT, Vulpe CD, and Anderson GJ. (2004)], що зазначений період затримки відображає час, необхідний організму для визначення потреби у зміні абсорбції і зміні експресії гепсидину, і як тільки це відбувається зазначені зміни настають швидко. Справді, уведення гепсидину мишам призводить до зменшення рівнів заліза у сироватці крові протягом 4 годин [Rivera S, Liu L, Nemeth E, Gabayan V, Sorensen OE, and Ganz T. (2005)]. Також було продемонстровано [Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Vulpe CD, McKie AT, Trinder D, and Anderson GJ. (2002)] близькі часові зв'язки між експресією гепсидину і дуоденальних транспортерів заліза у щурів, переведених з харчового раціону переповненого залізом на раціон, збіднений на залізо, без виявлення доказів наявності кількадечного періоду затримки. Демонстрація того, що гепсидин є основною молекулою регулювання абсорбції [Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C. (2002)] і виявлення його взаємодії з феропортином-1 [Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, McVey Ward D, Ganz T, and Kaplan J. (2004)], експресованим тільки на зрілих ентероцитах, забезпечила прямий доказ того, що сигнали від організму можуть сприйматися тільки зрілими ентероцитами мікроворсинок. Усі разом зазначені дані забезпечують переконливий доказ того, що клітини кишкових крипт не відіграють головуючу роль у регулювання абсорбції заліза.

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

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Першим з них був описаний HFE, видозмінений при гемохроматозі – найбільш загальній формі порушень завантаження заліза [Fleming RE, Britton RS, Waheed A, Sly WS, and Bacon BR. (2004)]. Хворі мали збільшену абсорбцію заліза, незважаючи на адекватні або високі запаси заліза в організмі, що вказувало на нездатність до належного обмеження абсорбції. Таке спостереження, у поєднанні з широкою підтримкою моделі запрограмованості крипт, спонукало більшість дослідників зосередитись на кишкових криптах як місці дії HFE. Проте, у 2003 році, дослідниками було повідомлено [Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DHG, Subramaniam VN, Powell LW, Anderson GJ, and Ramm GA. (2003)], що мутації HFE призводять до недоречно низьких рівнів гепсидину як у людей, так і у мишей, висловлюючи припущення, що HFE включений у регулювання експресії гепсидину. Оскільки експресія гепсидину істотно обмежується печінкою, це забезпечило незаперечний доказ того, що HFE виявляє свій ефект у клітинах печінки, а не у інтестинальних криптах. Крім того, Nicolas et al. (2003) показали, що завантаження заліза у HFE-нульових мишей могло бути відкоректованим конститутивним експресуванням гепсидину, підтверджуючи, що на шляху регулювання заліза HFE діє на рівні вищому, ніж гепсидин і що печінка є найбільш імовірною ділянкою активності HFE. Подальші дослідження показали, що HFE, як і гепсидин, найбільш стійко експресований у гепатоцитах, що наводить на думку про те, що гепатоцити є саме тими клітинами, в яких HFE виявляє свій вплив на експресію гепсидину [Zhang A, Xiong S, Tsukamoto H, and Enns CA. (2004)].

Рецептор трансферину 2 (TfR2) також стійко експресований у гепатоцитах. Цей білок є гомологом класичного TfR1 і може також акцептувати з крові залізо, зв'язане із трансферином, шляхом опосередкованого рецептором ендцитозу. Хоча мутації TfR2 поширені набагато менше, ніж мутації HFE, проте вони спричиняють захворювання перевантаження залізом із симптомами дуже подібними до симптомів при гемохроматозі, пов'язаному із мутаціями HFE [Frazer DM and Anderson GJ. (2003)]. Подальші дослідження показали, що руйнування TfR2 призводять до таких же неналежно низьких рівнів гепсидину, пов'язаних із руйнуванням HFE, наводячи на думку про те, що TfR2 і HFE є частиною одного і того ж шляху регулювання [Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, Ganz T, and Camaschella C. (2005)].

Зовсім недавно виявлено ще одного представника цієї регулюючої мережі – гемоювелін. Його молекула експресована на гепатоцитах і зруйнована у більшості випадків ювенільного гемохроматозу – рідкому стані, який призводить до швидкого завантаження залізом більш серйозного ступеня ніж те, що пов'язане з мутаціями HFE або TfR2 [Pietrangelo A, Caleffi A, Henrion J, Ferrara F, Corradini E, Kulaksiz H, Stremmel W, Andreone P, and Garuti C. (2005)]. Пацієнти з ювенільним гемохроматозом не продукують рівні гепсидину, які можна виявити, незважаючи на їх високе завантаження залізом, що наводить на думку про те, що гемоювелін абсолютно необхідний для продукції гепсидину і,

разом з HFE і TfR2, перебуває на шляху регулювання гомеостазу заліза на більш вищому рівні, ніж гепсидин.

Яким чином зазначені молекули контролюють потреби організму в залізі і прямо регулюють експресію гепсидину поки ще не відомо. Будь-який шлях регулювання повинен дозволяти гепатоцитам визначати події, що відбуваються у віддалених ділянках організму, такі як зміна потреби у залізі еритроїдних клітин, що розвиваються у кістковому мозку. Насичення трансферину спочатку розглядали як регулятор абсорбції заліза, і останні дослідження наводять на думку, що трансферин в крові може передавати сигнал про потребу організму в залізі назад до печінки. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Vulpe CD, McKie AT, Trinder D, and Anderson GJ. (2002), Ganz T. (2003) показано пряму кореляцію між рівнем трансферину та експресією mRNA гепсидину печінки у щурів після гемолізу або переведення від контрольного харчового раціону до раціону, збідненого на залізо. Рівні циркулюючого трансферину можуть бути ідеальним індикатором потреби організму у залізі, оскільки білок переважно захоплюють клітини, що потребують його. Тому, коли потреби клітин у залізі зростають, рівні трансферину знижуються і навпаки.

Недавно було запропоновано механізм виявлення трансферину, що включає і HFE і TfR2 на плазменій мембрані гепатоцита [Frazer DM and Anderson GJ. (2003)]. HFE і трансферин зв'язують паралельні ділянки TfR1. Наша модель пропонує, що трансферин перемагає HFE у зв'язуванні TfR1 так, що високі рівні трансферину привзведуть до збільшення кількості вільного HFE на поверхні клітин. Свідчення про таку конкуренцію було недавно повідомлено використовуючи мічені HFE конструкції трансфектовані (внесені) у лінії клітин [Giannetti AM and Björkman PJ. (2003)]. При нормальних умовах, HFE було виявлено як на плазматичній мембрані, так і у TfR1-вмісних ендосомах; проте, коли здійснювали обробку ліній клітин трансферином, HFE було виявлено тільки на плазматичній мембрані, що свідчить перемогу трансферину над HFE у конкуренції за зв'язування TfR1. Нами висунуто припущення, не зв'язаний HFE на поверхні клітини здатний стимулювати шлях сигнальної трансдукції що веде до збільшення експресії гепсидину. Це може пояснити зменшення експресії гепсидину, що має місце при гемохроматозі, коли HFE зруйнований.

TfR2 може відігравати подібну роль у регулюванні експресії гепсидину у відповідь на рівні циркулюючого трансферину. Проте, у цьому випадку наявне свідчення, яке припускає, що білок TfR2 стабілізується шляхом зв'язування трансферину [Johnson MB and Enns CA. (2004)]. Якщо сигнал збільшення експресії гепсидину продукується TfR2, стабілізація цієї молекули трансферином буде підтримувати цей сигнал. Зниження рівнів трансферину буде знижувати цей сигнал, зменшуючи експресію гепсидину та збільшуючи абсорбцію заліза.

Печінкові запаси заліза також можуть брати участь у регулюванні гепсидину шляхом зміни поверхневої експресії TfR1 у гепатоцитах [Frazer DM and Anderson GJ. (2003)]. Низькі рівні внутрішньоклітинного заліза збільшують рівень експресії TfR1 на поверхні клітини, роблячи цю молекулу більш

доступною до взаємодії з HFE. Підвищені рівні TfR1 можуть також ефективно перемагати TfR2 у конкуренції за зв'язування з трансферином, оскільки TfR2 має спорідненість до трансферину приблизно у 25 разів меншу, ніж TfR1. Поєднаний ефект виражається зменшенням сигналу до продукування гепсидину, коли запаси заліза у гепатоцитах низькі. Протилежне відбувається коли запаси заліза високі і експресія TfR1 на поверхні клітини знижена. Тому, експресія гепсидину, буде регулюватися шляхом поєднаного ефекту рівнів трансферину, які визначають використання заліза організмом та його запаси у гепатоцитах.

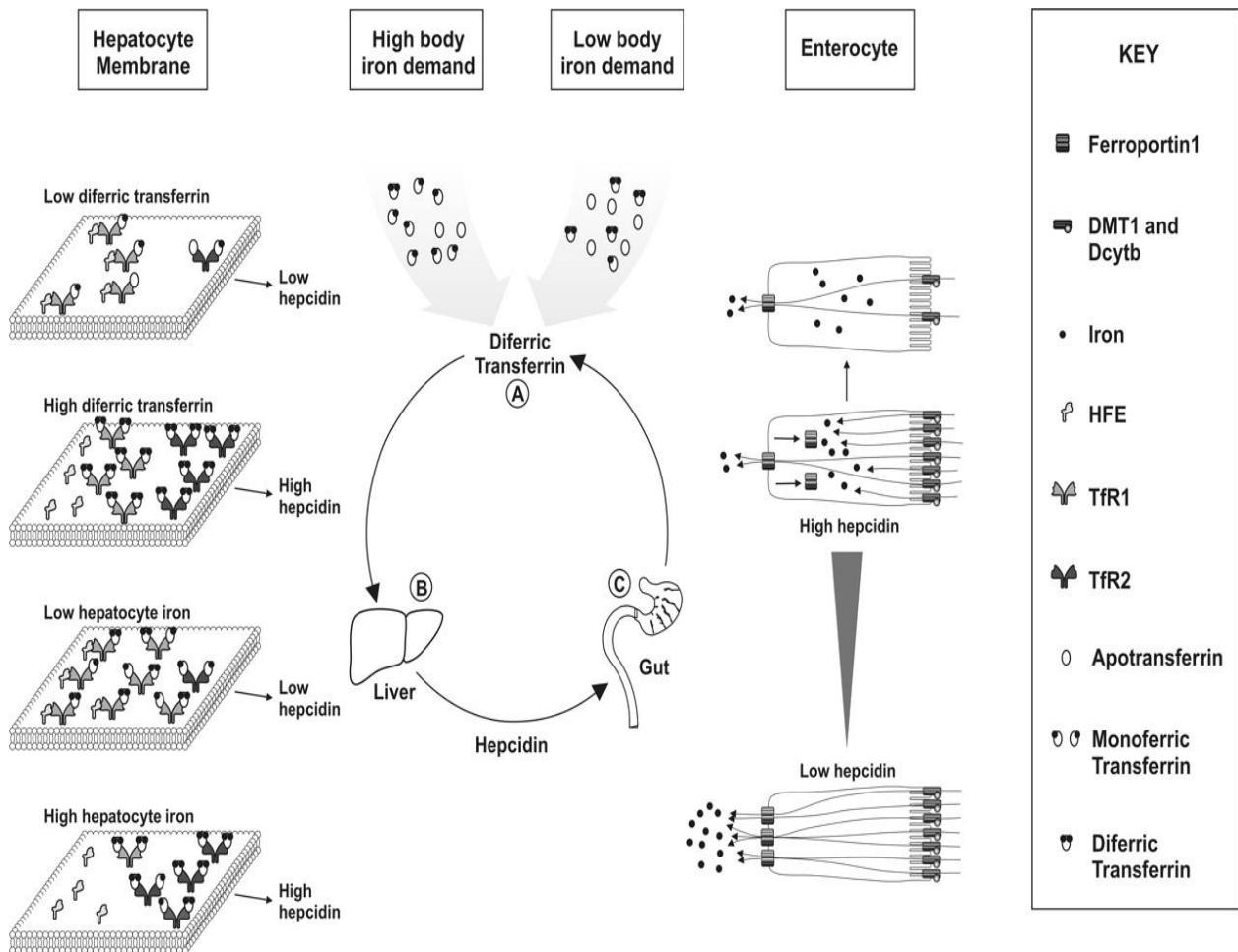
Наявність двох паралельних шляхів (один потребує HFE, а інший TfR2) для регулювання експресії гепсидину пояснює фенотипи, що спостерігалися при руйнуванні різних молекул. Мутації у HFE або TfR2 спричиняють порівняно м'яке перевантаження залізом, з рівнями гепсидину нижчими, ніж очікувані, але які можливо виявити. Дослідження [Ajioka RS, Levy JE, Andrews NC, and Kushner JP. (2002)] уражених мишей показало, що тварини із зруйнованим HFE зберігали здатність до регулювання абсорбції заліза, хоча рівень абсорбції був недоречно високим для місць зберігання у них заліза. Це залишкове регулювання також було виявлено у людей і може опосередковуватись шляхом, який залишився непошкодженим, що дозволяє відбутися деякому регулюванню гепсидину. Мутації гемоювеліну призводять до набагато більшого завантаження заліза, при якому абсорбція заліза не може бути зниженою, розуміючи, що гемоювелін є необхідним для продукції гепсидину. На основі означеної моделі дослідники раніше передбачали [Frazer DM and Anderson GJ. (2003)], що мутації як HFE, так і TfR2 призводять до більш серйозних змін фенотипу, подібних до виявлених при мутаціях гепсидину або гемоювеліну. Нещодавно було повідомлено про пацієнта з ювенільним гемохроматозом внаслідок мутацій як HFE, так і TfR2, що підтвердило нашу гіпотезу [Pietrangelo A, Caleffi A, Henrion J, Ferrara F, Corradini E, Kulaksiz H, Stremmel W, Andreone P, and Garuti C. (2005)].

Роль, яку відіграє гемоювелін у регулюванні гепсидину є більше ніж теоретичною. Несподіванкою стала дуже висока експресія у скелетних м'язах та серці, хоча не виявлено специфічного дефекту у цих тканинах у пацієнтів зі зруйнованим гемоювеліном [Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald MLE, Franchini PL, Dubé MP, Andres L, MacFarlane J, Sakellaropoulos N, Politou M, Nemeth E, Thompson J, Risler JK, Zaborowska C, Babakaiff R, Radomski CC, Pape TD, Davidas O, Christakis J, Brissot P, Lockitch G, Ganz T, Hayden MR, and Goldberg YP. (2004)]. Більш низькі рівні були виявлені у печінці і, очевидно, саме тут гемоювелін діє як регулятор експресії гепсидину. Більшість того, що ми знаємо про гемоювелін ми дізнаємося з досліджень класу білків, управляючих відштовхуванням молекул (repulsive guidance molecule (RGM) family of proteins), до яких він належить (також відомий як RGMc). Таким чином гемоювелін, принаймні у моделях клітинних культур, є зв'язаним з мембраною GPI-протеїном, що розташований на її зовнішній поверхні [Niederkofler V, Salie R, Sigrist M, and Arber S. (2004)]. Недавнє дослідження

[Samad TA, Rebbapragada A, Bell E, Zhang Y, Sidis Y, Jeong S, Campagna JA, Perusini S, Fabrizio DA, Schneyer AL, Lin HY, Brivanlou AH, Attisano L, and Woolf CJ. (2005)] показало, що гемоювелін може взаємодіяти з кістковими морфогенетичними білковими рецепторами і посилювати сигнал, що виробляється зв'язуванням ліганду, до чого здатні інші члени групи RGM. Малоімовірно, що гемоювелін відіграє таку роль у природних умовах (*in vivo*), подібно до кісткових морфогенетичних протеїнів, залучених у процес ембріонального розвитку, і немає жодного доказу, про порушення цього у пацієнтів з ювенільним гемохроматозом. Це однак збільшує імовірність того, що гемоювелін виконує подібну функцію у гепатоцитах шляхом ініціювання або посилення шляху трансдукції сигналу, регулюючи гепсидин у відповідь на рівні трансферину, безпосередньо взаємодіючи з HFE, TfR1 або TfR2.

На підставі нових даних, можливо представити робочу гіпотезу щодо регулювання абсорбції заліза кишечником (рис. 1), проте на багато питань ще необхідно надати відповіді. Наприклад, чи трансферин є первинним фактором повідомлення гепатоцитів про потребу організму у залізі? Яким чином HFE, TfR2 та гемоювелін на поверхні гепатоцитів впливають на рівень експресії гепсидину у ядрі? Яким чином зв'язування гепсидину з феропортином-1 призводить до зменшення рівня mRNA феропортину-1? Проте окреслена модель є відправною точкою від якої можна звернутися до цих питань.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА



Рисунк 1. Модель регулювання абсорбції заліза кишечником.

Оскільки молекула трансферину вибірково захоплюється клітинами, що потребують заліза, зміни використання заліза організмом змінюють її кількість у крові (A). Зміну концентрації трансферину визначає рецептор трансферину (TfR)2 та білок гемохроматозу (HFE)/TfR1 на плазменій мембрані гепатоцитів що призводить до змін експресії гепсидину (B). Запаси заліза гепатоцитів також впливають на вироблення неспидину шляхом зміни кількості TfR1 на плазменій мембрані. Циркулюючий гепсидин взаємодіє з феропортином-1 на базолатеральній мембрані ворсинок ентероцитів тонкої кишки, спричиняючи інтерналізацію транспортера заліза, його розпад та зниження експорту заліза (C). Накопичення заліза у клітині зменшує експресію транспортеру двовалентних металів-1 (DMT1) і Dcytb щіткової облямівки. Будь-які зміни абсорбції заліза впливають на рівні трансферину, завершуючи таким чином петлю негативного регулювання гомеостазу заліза в організмі.

2.3. Внутрішні і зовнішні механізми регулювання гомеостазу заліза в організмі

Залізо – важливий есенціальний метал, необхідний як кофактор білків, що бере участь у процесі передачі електронів та кисневому обміні. До недавнього часу на молекулярному рівні не було зрозуміло, яким чином тканини організму ссавців вирішують проблему накопичення адекватної кількості заліза без ризику токсичного ефекту його надлишку. Сучасні знання про фізіологію і гомеостаз заліза у ссавців представлені загальними уявленнями, які ще повинні бути деталізовані. Даний огляд підсумовує прогрес останнього часу щодо визначення ключових транспортних білків і молекул, що регулюють їх активність.

Хоча усі клітини потребують невеликої кількості заліза, клітини-попередники еритропоезу для продукції гемоглобіну потребують значних його кількостей. У зв'язку із цим анемія є головним проявом дефіциту заліза. Клітини інших типів також мають спеціалізовані функції, важливі для розгляду при складанні системної моделі гомеостазу заліза. Ентероцити, екстраембріональні вісцеральні ендодермальні клітини та синцитіотрофобласти плаценти слугують для набуття заліза із зовнішнього середовища. Серед них найбільш зрозуміле перетворення заліза ентероцитами. Гепатоцити печінки виконують функцію депо, видалення надлишку заліза з циркулюючої плазми та безпечного зберігання його до часу, коли воно стане необхідним. Тканинні макрофаги розпізнають і поглинають (фагоцитують) старі та пошкоджені еритроцити, відновлюють їх залізо для повторного використання і зберігання. Функції кожного типу цих клітин повинні координуватися молекулярними сигналами. На сьогодні не описано ефективний, регульований механізм екскреції заліза, який би підкреслював важливість регулювання його набуття та розподілу.

Ссавці абсорбують залізо з їжі за допомогою дуоденального епітелію тонкої кишки, організованого у ворсинчасті структури для максимального збільшення їх поглинаючої поверхні [Gitlin D., Cruchaud A. (1962), Muir A., Norfer U. (1985)]. Попередники ентероцитів знаходяться у криптах на основі ворсинок, мігруючи вгору по осі ворсинок в міру своєї диференціації. Розширення мембран на апікальній поверхні ентероцитів формують щіточкову облямівку, що збільшує площу абсорбуючої поверхні. Зрілі ентероцити живуть лише 1–2 дні. Залізо, що накопичується в них втрачається організмом при злуценні старіючих ентероцитів у просвіт кишечника.

Білки, що беруть участь у поглинанні заліза гему та неорганічного заліза знаходяться на щіточковій облямівці ентероцита (рис. 2). Більшість не гемового заліза у їжі представлено у окисній (Fe^{3+}) формі. Двовалентний транспортер металу-1 (*Divalent Metal Transporter 1 – DMT1*), також відомий як Nramp2, DCT1 і SLC11A2, який має 12 трансмембранних сегментів є головним переносником, залученим у клітинний імпорт негемового заліза [Gruenheid S, Cellier M, Vidal S, Gros P. (1995), Fleming MD, Trenor CC, 3rd Su MA, Foernzler

D, Beier DR, Dietrich WF, Andrews NC. (1997), Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. (1997)]. Як свідчить назва, DMT1 також переносить інші двовалентні метали, в тому числі Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} і Zn^{2+} [Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. (1997)]. DMT1 активний у середовищі із низьким рН, яке притаманне дванадцятипалій кишці, оскільки потребує протонного котранспорту [Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. (1997)]. Необхідність участі DMT1 у кишковому всмокуванні заліза підтверджено на тваринних моделях із спонтанними та індукованими мутаціями [Donovan A, Brownlie A, Dorschner MO, Zhou Y, Pratt SJ, Paw BH, Phillips RB, Thisse C, Thisse B, Zon LI. (2002), Fleming MD, Trenor CC, 3rd Su MA, Foernzler D, Beier DR, Dietrich WF, Andrews NC. (1997), Fleming MD, Romano MA, Su MA, Garrick LM, Garrick MD, Andrews NC. (1998), Gunshin H, Fujiwara Y, Custodio AO, Drenzo C, Robine S, Andrews NC. (2005)]. DMT1 транспортує виключно двовалентні метали, потребуючи перетворення Fe^{3+} у Fe^{2+} у просвіті кишки. McKie et al. ідентифіковано імовірну кишкову редуктазу заліза – дуоденальний цитохром b (Dcytb; також відомий як Cybrd1) [McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, Mudaly M, Richardson C, Barlow D, Bomford A, Peters TJ, Raja KB, Shirali S, Hediger MA, Farzaneh F, Simpson RJ. (2001)]. Експресія цього ймовірного трансмембранного білка індукується у слизовій оболонці кишечника мишей з підвищеною кишковою абсорбцією заліза внаслідок анемії, дефіциту заліза або гіпоксії [McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, Mudaly M, Richardson C, Barlow D, Bomford A, Peters TJ, Raja KB, Shirali S, Hediger MA, Farzaneh F, Simpson RJ. (2001)]. Проте, недавнє повідомлення, що руйнування гена Dcytb у мишей істотно не змінює кишкову абсорбцію заліза у нормальних умовах свідчить про те, що інші редуктази кишечника можуть замінити Dcytb або ж миші мають ефективний механізм редукції заліза без участі фермента [Gunshin H, Starr CN, Drenzo C, Fleming MD, Jin J, Greer EL, Sellers VM, Galica SM, Andrews NC. (2005)].

Кишечник також абсорбує залізо гему з їжі. Вивчення клітинних культур кишечних клітин лінії Caco-2 свідчить, що абсорбція гему – насичуваний, опосередкований переносниками процес [Worthington MT, Cohn SM, Miller SK, Luo RQ, Berg CL. (2001)]. Інші дослідження описують рецептор гему на мембранах дуоденальної щіткової облямівки та еритролейкемічних клітинах [Grasbeck R, Majuri R, Kouvonen I, Tenhunen R. (1982), Galbraith RA, Sassa S, Kappas A. (1985)]. Недавно було описано, що імпортер гему ентероцитів, імовірно, опосередковує поглинання гему [Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, Khan Y, Warley A, McCann FE, Hider RC, Frazer DM, Anderson GJ, Vulpe CD, Simpson RJ, McKie AT. (2005)]. Ця молекула, названа білоком-переносником гему-1 (*Heme Carrier Protein 1 – HCP1*), нагадує бактеріальні білки, що транспортують метал-тетрациклінові комплекси. Вона не має власних гомологів серед ссавців. Після надхоження гему в епітеліальну клітину кишечника, він, імовірно, розщеплюється

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

внутрішньоклітинною гемоксигеназою 1 для вивільнення заліза [Raffin SB, Woo CH, Roost KT, Price DC, Schmid R. (1974)]. У подальшому, залізо гему, імовірно, приєднується до того ж внутрішньоклітинного пулу, як і негемове залізо. Два інші протеїни – FLVCR та Vsrp, функціонують як клітинні експортери гему, проте не було показано їх участі у транспорті заліза в кишечнику [Krishnamurthy P, Ross DD, Nakanishi T, Bailey-Dell K, Zhou S, Mercer KE, Sarkadi B, Sorrentino BP, Schuetz JD. (2004), Quigley JG, Yang Z, Worthington MT, Phillips JD, Sabo KM, Sabath DE, Berg CL, Sassa S, Wood BL, Abkowitz JL. (2004)].

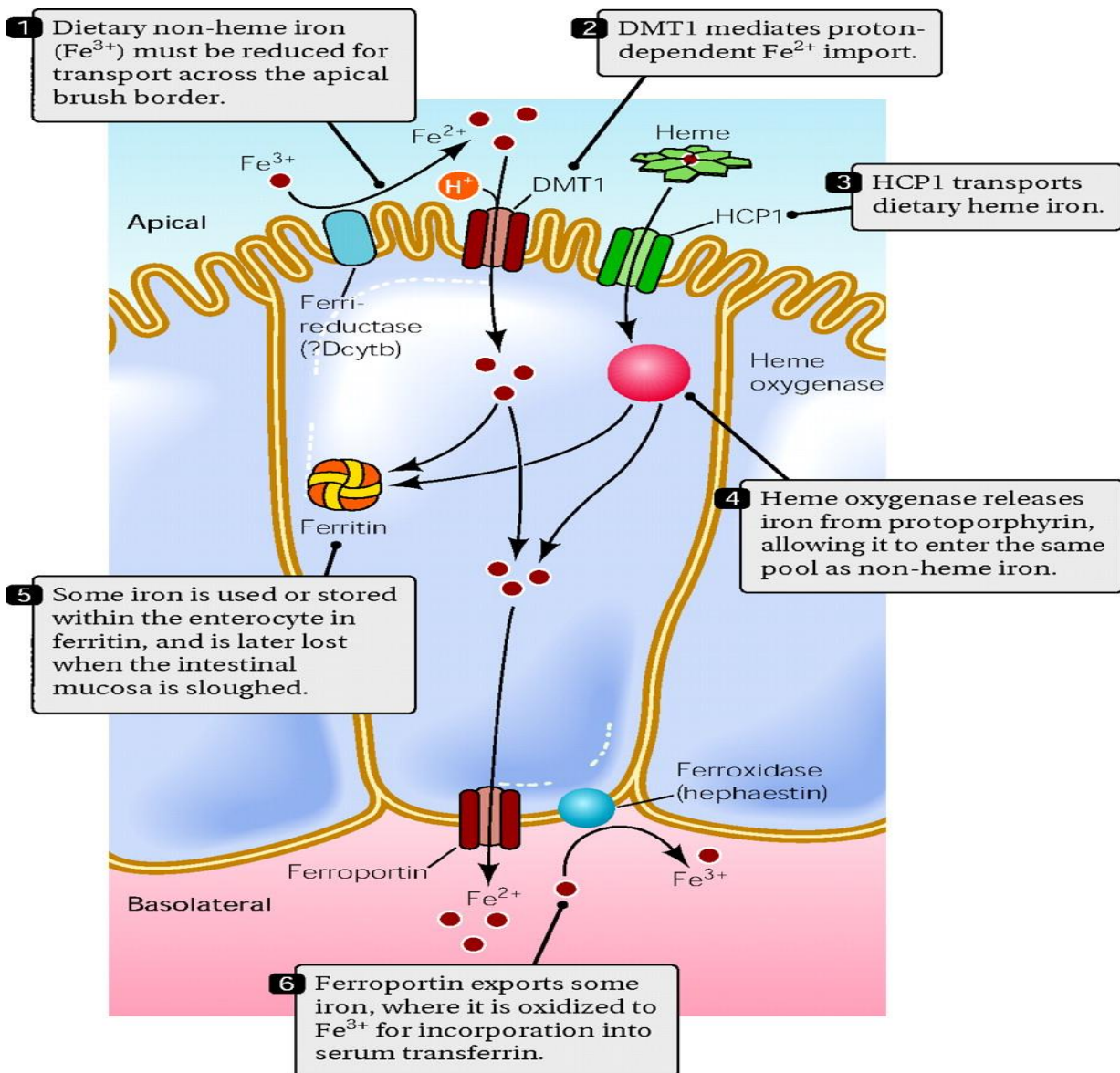


Рисунок 2. Абсорбція заліза кишечником.

Зображено одиничний ентероцит. Не гемове залізо їжі (Fe^{3+}) повинно бути редукованим для транспорту через щітчасткову облямівку апікальної поверхні ентероциту. DMT1 опосередковує протон-залежне надходження Fe^{2+} . Залізо гему їжі транспортується за допомогою HCP1. Після того, як у клітині гемоксигеназа звільняє залізо з протопорфірину, воно, імовірно, потрапляє у такий же пул, як і не гемове залізо. Частина заліза використовується або зберігається у феритині ентероцитів. Пізніше це залізо втрачається організмом, при злущуванні слизової оболонки кишечника. Інша частина заліза експортується через мембрану за допомогою феропортину і окиснюється до Fe^{3+} для включення у трансферин сироватки.

Внутрішньоклітинне залізо ентероцитів може зберігатися у білку феритині або транспортуватися через базолатеральну мембрану ентероцита у кровообіг [Torti FM, Torti SV. (2005)]. Феропортин, також відомий як IREG1, MTP1 та SLC40A1, що відрізняється наявністю 10–12 трансмембранних

сегментів, був переконливо ідентифікований як базолатеральний транспортер заліза [Abboud S, Haile DJ. (2000), Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, Paw BH, Drejer A, Barut B, Zapata A, Law TC, Brugnara C, Lux SE, Pinkus GS, Pinkus JL, Kingsley PD, Palis J, Fleming MD, Andrews NC, Zon LI. (2000), McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, Miret S, Bomford A, Peters TJ, Farzaneh F, Hediger MA, Hentze MW, Simpson RJ. (2000)]. У відповідь на дефіцит заліза та гіпоксію зростає експресія мРНК феропортину в кишечнику і кількість білка [McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, Miret S, Bomford A, Peters TJ, Farzaneh F, Hediger MA, Hentze MW, Simpson RJ. (2000)]. Селективна інактивація гену феропортину в інтестинальних клітинах мишей недавно показала, що він є головним, якщо не виключним, експортером заліза у кишечнику [Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC. (2005)]. Феропортин, імовірно, також вибірковий для Fe^{2+} . Полімідвмісна оксидаза, яка окиснює Fe^{2+} у Fe^{3+} , також відіграє роль у транспортуванні заліза через базолатеральну мембрану. Спонтанні мутанти мишей і пов'язана із статтю анемія (*sex-linked anemia – sla*), що обмежують абсорбцію заліза та накопичення заліза в дуоденальних ентероцитах, зумовлені мутацією гена, який кодує гепгестин [Bannerman RM, Cooper RG. (1966), Pinkerton PH. (1968), Vulpe CD, Куо YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, Gitschier J, Anderson GJ. (1999)]. Цей фенотип подібний, але менш виражений, до фенотипу, який спостерігався у мишей з інтестинально-специфічною інактивацією феропортину [Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC. (2005)]. Гепгестин (*hephaestin*) – це зв'язаний з мембраною ентероцита гомолог церулоплазміну, полімідвмісної оксидази сироватки [Harris ZL, Durley AP, Man TK, Gitlin JD. (1999)]. Сучасна модель передбачає, що гепгестин окиснює Fe^{2+} , вивільнене феропортином, полегшуючи його включення у трансферин – основний білок-переносник заліза сироватки. Анемія мишей, пов'язана із статтю (*sla*), зникає після неонатального періоду, що свідчить про те, що гепгестин перш за все необхідний для передачі заліза під час накопичення первинних запасів і що пізніше його може замінювати церулоплазмін сироватки.

Залізо циркулює зв'язаним з трансферином (*TF*) – глікопротеїном сироватки з молекулярною масою 80 кДа, який має дві високоафінні ділянки для зв'язування заліза. TF зв'язується з високоспецифічним TF-рецептором (*TFR1*), дозволяючи поглинання клітиною шляхом опосередкованого рецептором ендоцитозу. Рецептори збираються у вкритих клатрином заглибинах і сприяють інтерналізації трансферину в ендоцитозні пухирці. Ендосоми окиснюються, імовірно внаслідок дії $Na^+-H^+-ATPase$ -азної ($Na^+-H^+-ATPase$) помпи [Nishi T, Forgac M. (2002)]. При досягненні ендосомами рН 5.5, окиснення та зміни конформації білка спричиняють відокремлення заліза від TF [Dautry-Varsat A, Ciechanover A, Lodish HF. (1983)]. Fe^{3+} редукується у Fe^{2+} , імовірно, за допомогою ендосомальної редуктази Steap3, для подальшого

транспортування з ендосоми у цитоплазму за допомогою транспортера DMT1 [Fleming MD, Romano MA, Su MA, Garrick LM, Garrick MD, Andrews NC. (1998), Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, Sharp JJ, Fujiwara Y, Barker JE, Fleming MD. (2005)]. DMT1 локалізується для утилізації ендосомою за допомогою сигналу, що утворюється в одному з двох карбокси-закінчень, генерованого альтернативним сплайсингом [Lam-Yuk-Tseung S, Touret N, Grinstein S, Gros P. (2005)]. Цикл TF закінчується, коли ендосома повертається назад і зливається з плазматичною мембраною, повертаючи при цьому апо-TF у кровоносне русло, а TFR1 у плазматичну мембрану і дозволяє обом молекулам почати цикл знову.

Клітинне залізо понад безпосередні потреби зберігається у вигляді оксиду заліза міцно зв'язаного у центральній порожнині феритину – полімерного білка, що складається з перемінних співвідношень важких (*Heavy – H*) та легких (*Light – L*) поліпептидів [Theil EC. (2003)]. Для забезпечення дуже малої кількості вільного заліза у клітинах, залізо регулюючі протеїни (*Iron Regulatory Proteins – IRP1 та IRP2*) контролюють постраскрипційну експресію генів, модулюючи поглинання і зберігання заліза клітинами. При умові низького рівня заліза, обидва протеїни зв'язуються, для консервації, шпилькоподібними залізорегулюючими елементами (*hairpin-like iron regulatory elements – IREs*), розташованими у нетрансльованих ділянках (*untranslated regions – UTRs*) сигнальних мРНК.

Класичними дослідженнями визначено ролі IRPs та IREs у регулюванні мРНК кодування TFR1 і субодиниць феритину. мРНК TFR1 містить п'ять IRE елементів у своїй 3'-UTR. Зв'язування IRP захищає мРНК від ендонуклеолітичного розпаду [Hentze MW, Kuhn LC. (1996)]. Таким чином, коли клітини збіднені на залізо, продукується більше білка TFR1, в результаті чого збільшується його надходження. Слід зауважити, що зв'язування IRPs з одиничним IREs у 5'-UTR мРНК феритину не впливає на її стабільність але скоріше перешкоджає трансляції мРНК у білок [Hentze MW, Kuhn LC. (1996)]. Відповідно зменшується продукція білка феритину, коли він не потрібен для зберігання заліза. Активність IRP1 та IRP2 регулюється залізом, але за допомогою різних механізмів. IRP1 інактивується шляхом об'єднання кластерів 4Fe•4S, які перетворюють білок на фермент цитоплазми аконітазу [Haile DJ, Rouault TA, Tang CK, Chin J, Harford JB, Klausner RD. (1992)]. IRP2 інактивується шляхом залізоалежної деградації [Guo B, Phillips JD, Yu Y, Leibold EA. (1995), Iwai K, Klausner RD, Rouault TA. (1995)]. На додаток до інтерпретації залізовмісного статусу клітин, IRP1 та IRP2 чутливі до рівня оксиду азоту, IRP1 чутливий до рівня H₂O₂, а IRP2 регулюється гіпоксією [Hentze MW, Kuhn LC. (1996), Pantopoulos K, Hentze MW. (1998), Hanson ES, Foot LM, Leibold EA. (1999)].

Декілька інших, споріднених із залізом мРНК також містять елементи IRE. Одиничний IRE представлений у 3'-UTR однією зі сплайсинг ізоформ мРНК DMT1 [Hubert N, Hentze MW. (2002)]. 5'-IREs присутній у мРНК, що кодує еритроїдну форму амінолевулін-ацид-синтази, яка біосинтетизує гем

(eALAS; реф. Cox TC, Bawden MJ, Martin A, May BK. (1991), Dandekar T, Stripecke R, Gray NK, Goossen B, Constable A, Johansson HE, Hentze MW. (1991)) і транспортер заліза феропортин [Abboud S, Haile DJ. (2000), Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, Paw BH, Drejer A, Barut B, Zapata A, Law TC, Brugnara C, Lux SE, Pinkus GS, Pinkus JL, Kingsley PD, Palis J, Fleming MD, Andrews NC, Zon LI. (2000), McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, Miret S, Bomford A, Peters TJ, Farzaneh F, Hediger MA, Hentze MW, Simpson RJ. (2000)]. 5'-IRE у мРНК eALAS імовірно слугує для координування початку біосинтезу гемму з наявного заліза. Наявність IREs у DMT1 і мРНК феропортину наводять на думку, що їх експресія може контролюватись, принаймні частково, вмістом заліза у клітинах. Хоча це ще і не зрозуміло у деталях, докази активності IRE у мРНК феропортину *in vivo* виходять зі спонтанної поліцитемії мутантних мишей (*spontaneous mouse mutant polycythemia* – *pct*), які мають делеції геному, що інактивують IRE феропортину, що призводить до складного фенотипу з перехідною поліцитемією у гетерозигот (*pct/+*) та залізодефіцитною анемією у гомозигот (*pct/pct*) [Mok H, Jelinek J, Pai S, Cattanach BM, Prchal JT, Youssoufian H, Schumacher A. (2004)].

Дані різних тваринних моделей показують, що цикл TF має критичне значення для надходження заліза до еритроїдних клітин [Bernstein SE. (1987), Fleming MD, Trenor CC, 3rd Su MA, Foernzler D, Beier DR, Dietrich WF, Andrews NC. (1997), Fleming MD, Romano MA, Su MA, Garrick LM, Garrick MD, Andrews NC. (1998), Levy JE, Jin O, Fujiwara Y, Kuo F, Andrews NC. (1999), Donovan A, Brownlie A, Dorschner MO, Zhou Y, Pratt SJ, Paw BH, Phillips RB, Thisse C, Thisse B, Zon LI. (2002), Wingert RA, Brownlie A, Galloway JL, Dooley K, Fraenkel P, Axe JL, Davidson AJ, Barut B, Noriega L, Sheng X, Zhou Y, Zon LI. (2004), Gunshin H, Fujiwara Y, Custodio AO, Drenzo C, Robine S, Andrews NC. (2005)]. На додачу, мутації людини, пов'язані з анемією, були виявлені як у гені TF, так і DMT1 [Beutler E, Gelbart T, Lee P, Trevino R, Fernandez MA, Fairbanks VF. (2000), Mims MP, Guan Y, Pospisilova D, Priwitzerova M, Indrak K, Ponka P, Divoky V, Prchal JT. (2005), Iolascon A, d'Apolito M, Servedio V, Cimmino F, Piga A, Camaschella C. (2006)]. Тим не менше, дослідження не еритроїдних клітин свідчать, що у них повинні бути різні механізми для поглинання заліза, не пов'язаного з TF (*Non-TF-Bound Iron uptake* – *NTBI*). Хоча білки, що беруть участь у даному процесі в нормі, не виявлені, було описано два можливі механізми поглинання NTBI у ссавців [Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI. (2000)].

Очищений ліпокалін-2 (*lipocalin 2*), також відомий як Ngal and 24p3, містить комплексоване у бактеріальних сидерофорах залізо [Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. (2002), Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, Du T, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Strong R, Barasch J. (2002)]. Поки ще не зрозуміло, чи відіграє дана форма фізіологічну роль у транспорті заліза. Тим не менше, клітини захоплюють комплекс за допомогою поки ще не встановленого, опосередкованого рецептором, процесу.

На сьогодні дослідження включають залізо зв'язуючу активність ліпокаліну-2 у ранній розвиток нирок та у вроджений імунітет, але подальше вивчення повинно визначити, чи відіграє він загальну роль у поглинанні NTBI [Fleming MD, Trenor CC, 3rd Su MA, Foernzler D, Beier DR, Dietrich WF, Andrews NC. (1997), Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, Du T, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Strong R, Barasch J. (2002)].

Кальцієві канали L-типу також залучені у поглинання NTBI. У ссавців експресовані чотири високогомологічні кальцієві канали L-типу (*Cav1.1-1.4*). Бкло показано, що кальцієві канали L-типу були опосередковували надходження клітинного заліза *in vitro* [Tsushima RG, Wickenden AD, Bouchard RA, Oudit GY, Liu PP, Backx PH. (1999)] і брали участь у накопиченні заліза у серці миші в умовах перевантаження залізом *in vivo* [Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE, Dawood F, Ackerley C, Yazdanpanah M, Wilson GJ, Schwartz A, Liu PP, Backx PH. (2003)]. Фармакологічні блокатори кальцієвих каналів перешкождали даній активності. Цікаво, що спонтанні *mk* мутації DMT1 мишей ефективно перетворюють транспортер заліза на ефективний кальцієвий канал, відповідно до думки, що подібні трансмембранні пори проводять Fe^{2+} and Ca^{2+} [Xu H, Jin J, DeFelice LJ, Andrews NC, Clapham DE. (2004)]. Кальцієві канали L-типу широко експресовані і, таким чином, можуть залучатися у поглинання NTBI у інших тканинах.

Продукція гемоглобіну у клітинах-попередниках еритроцитів – складний процес, що потребує ретельного координування придбання заліза, синтезу протопорфірину та виробництва білка глобіну. Порушення цього збалансованого процесу неухильно призводить до захворювання. Захворювання, пов'язані з порушенням синтезу гемоглобіну, допомагають зрозуміти гомеостаз заліза.

Протопорфіриновий попередник гему створюється за допомогою серій ферментативних реакцій, що послідовно відбуваються у мітохондріях та у цитоплазмі. Мутації ферментів, залучених у біосинтез гему, призводять до спектру захворювань, деякі з яких мають фенотип заліза. Мутації першого фермента, ALAS2, призводять до сидеробластної анемії, для якої характерне накопичення не використаного заліза у мітохондріях клітин-попередників еритроцитів, імовірно у формі феритину мітохондрій [Cox TC, Bottomley SS, Wiley JS, Bawden MJ, Matthews CS, May BK. (1994), Cazzola M, Invernizzi R, Bergamaschi G, Levi S, Corsi B, Travaglini E, Rolandi V, Biasiotto G, Drysdale J, Arosio P. (2003)]. Останній фермент біосинтезу гему, ферохелатаза (*ferrochelatase*), уводить залізо у протопорфірин IX для продукції гему [Dailey HA. (2002)]. Мутації цього білка призводять до еритропоетичної протопорфірії – рідкісного захворювання, що виникає внаслідок накопичення не насиченого залізом протопорфірину [Tutois S, Montagutelli X, Da Silva V, Jouault H, Rouyer-Fessard P, Leroy-Viard K, Guenet JL, Nordmann Y, Beuzard Y, Deybach JC. (1991), Rufenacht UB, Gouya L, Schneider-Yin X, Puy H, Schafer BW, Aquaron R, Nordmann Y, Minder EI, Deybach JC. (1998), Sellers VM, Dailey TA, Dailey HA. (1998), Childs S, Weinstein BM, Mohideen MA, Donohue S, Bonkovsky H, Fishman

МС. (2000)]. Ці пацієнти також мають сидеробласти, подібно до хворих з мутаціями ALAS2. Сидеробластна анемія може також виникнути внаслідок мутацій білків, що відіграють менш пряму роль у біосинтезі гема [Fleming MD. (2002)]. Наприклад, сидеробластна анемія, пов'язана із X-хромосою зі спіноцеребелярною атаксією, що виникає внаслідок мутацій транспортера мітохондрій ABC7 [Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, Schueck ND, Dean M, Koeller DM. (1999)], який необхідний для дозрівання кластерів сульфату заліза (Fe•S) цитозоля.

Відновлення заліза зі старіючих еритроцитів забезпечує більшість утилізованого заліза для еритроцитів, що розвиваються. Спеціалізовані макрофаги у селезінці, кістковому мозку та печінці вилучають застарілі еритроцити з кровообігу для відновлення їх заліза. На сьогодні чітко не визначені ні сигнал на застарілому еритроциті, ні рецептор макрофага, проте були описані декілька можливих кандидатів. Накопичення фосфатиділсерину в зовнішньому листку мембрани еритроцита очевидно є першочерговою подією, але потік Ca^{2+} , видалення сілової кислоти на клітинній поверхні та опсонізація еритроцитів аутоантитілами є можливими сигналами до відновлення заліза [Connor J, Pak CC, Schroit AJ. (1994), Bratosin D, Mazurier J, Tissier JP, Estaquier J, Huart JJ, Ameisen JC, Aminoff D, Montreuil J. (1998), Lang F, Lang KS, Wieder T, Myssina S, Birka C, Lang PA, Kaiser S, Kempe D, Durantou C, Huber SM. (2003)]. Рецептор поглинання старіючих еритроцитів CD36 є можливим кандидатом у якості специфічного для макрофагів [Kiefer CR, Snyder LM. (2000), Smith TG, Serghides L, Patel SN, Febbraio M, Silverstein RL, Kain KC. (2003)].

Після проникнення еритроцита у кислу фагосому, гемоксигеназа вивільняє залізо з гему [Poss KD, Tonegawa S. (1997)]. Схоже, що залізо переміщується з фагосоми за допомогою DMT1 для зберігання клітинами або повертається у сироватку крові [Jabado N, Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, Picard V, Gros P. (2002)]. Фактори, що впливають на утримання або вивільнення заліза макрофагом невідомі, але у процес можуть бути залучені внутрішньоклітинний вміст заліза, активність цитокінів та активні різновиди кисню, такі як оксид азоту [Weiss G, Bogdan C, Hentze MW. (1997), Recalcati S, Taramelli D, Conte D, Cairo G. (1998), Wardrop SL, Richardson DR. (1999), Gonzalez D, Drapier JC, Bouton C. (2004)]. Вихід заліза з макрофагів частково, якщо не повністю, опосередкований феропортином [Yang F, Liu XB, Quinones M, Melby PC, Ghio A, Haile DJ. (2002), Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC. (2005)]. Церулоплазмін, сироваткова полімідьвмісна оксидаза, полегшує рух заліза з тканинних запасів та у TF [Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, MacGillivray RT, Gitlin JD. (1995), Harris ZL, Durley AP, Man TK, Gitlin JD. (1999)].

Контроль балансу заліза у цілому організмі потребує зв'язку між місцями поглинання, використання і зберігання. В останні роки виявлено гепсидин (кодований геном HAMP) – головний регулятор гомеостазу заліза. Гепсидин – циркулюючий пептид, що виробляється гепатоцитами, зв'язується з

феропортином на поверхні клітини для ініціювання його інтерналізації і розпаду [Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. (2000), Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. (2001), Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O. (2001), Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. (2004)]. Гепсидин-залежна регуляція феропортину у дуоднальних ентероцитах зменшує абсорбцію харчового заліза. У макрофагах (і, можливо, гепатоцитах), активність гепсидину зменшує вивільнення заліза клітинами. Втрата білка гепсидину призводить до серйозного перевантаження залізом у мишей і людини, підкреслюючи його центральну роль у регулюванні балансу заліза [Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, Vaulont S. (2001), Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C. (2003), Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, Andres L, MacFarlane J, Sakellaropoulos N, Politou M, Nemeth E, Thompson J, Risler JK, Zaborowska C, Babakaiff R, Radomski CC, Pape TD, Davidas O, Christakis J, Brissot P, Lockitch G, Ganz T, Hayden MR, Goldberg YP. (2004)].

Відповідно до функції негативного регулятора абсорбції заліза, експресія гепсидину зменшувалась у відповідь на анемію та гіпоксію (Рисунок 3) що робить залізо більш доступним для еритропоезу [Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. (2002)]. Навпаки, експресія гепсидину збільшувалась у відповідь на запалення та перевантаження залізом, не обумовлене генами [Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O. (2001), Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. (2004)]. Така відповідь зменшує наявність заліза, що пригнічує ріст патогенів і обмежує завантаження залізом. Ні фактор, що індукуює гепсидин у відповідь на завантаження залізом, ні фактор, що пригнічує гепсидин у відповідь на анемію або гіпоксію, не було ідентифіковано. Проте, не ідентифікований еритроїдний супресор експресії гепсидину виснажує імовірний сенсор завантаження залізом, оскільки експресію гепсидину пригнічено при анеміях, ускладнених перевантаженням заліза, такими як, гіпотрансферинемія і таласемія [Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JL, Andrews NC. (2002), Adamsky K, Weizer O, Amariglio N, Breda L, Harmelin A, Rivella S, Rachmilewitz E, Rechavi G. (2004)]. Хоча ми маємо загальні знання про стани, що регулюють експресію гепсидину, дещо відомо про молекулярні механізми регулювання гепсидину. Виявлення деяких факторів буде, імовірно, результатом дослідження гепатоцитів, у яких декілька мембранних протеїнів (HFE, TFR2 та HJV) вже були залучені у модулювання експресії гепсидину *in vivo*. Гомозиготні або складні гетерозиготні мутації в одному із трьох зазначених протеїнів призводять до генетично обумовленого гемохроматозу – загального порушення перевантаження залізом у людській популяції.

HFE – нетиповий білок I класу гістосумісності, мутований у більшості пацієнтів з гемохроматозом [Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z,

Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R Jr, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Wolff RK. (1996)]. Миші та люди з порушенням HFE зменшували печінкову експресію гепсидину не зважаючи на перевантаження залізом [Ahmad KA, Ahmann JR, Migas MC, Waheed A, Britton RS, Bacon BR, Sly WS, Fleming RE. (2002), Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DH, Subramaniam VN, Powell LW, Anderson GJ, Ram GA. (2003), Muckenthaler M, Roy CN, Custodio AO, Minana B, deGraaf J, Montross LK, Andrews NC, Hentze MW. (2003)]. HFE дуже експресований у гепатоцитах, а також у клітинах Купфера [Zhang AS, Xiong S, Tsukamoto H, Enns CA. (2004)]. Фізіологічно значиме місце експресії HFE залишається спірним. Факт, що HFE утворює білковий комплекс з TFR, привів до привабливої гіпотези про те, що розчинний фактор такий як TF (який конкурує з HFE за зв'язування з TFR) може модулювати активність HFE і регулювати можливий шлях, сигналізуючи до промотера гепсидину (HAMP). На даний час для підтримки цієї гіпотези не вистачає прямих доказів.

Рецептор трансферину 2 (TFR2; гомолог TFR) мутований у малій підмножині пацієнтів з генетичним гемохроматозом. Його нормальна функція не зрозуміла. Проте, подібно до HFE, дефіцит TFR2 зменшує експресію гепсидину у мишей та людини і призводить до помірного перевантаження залізом [Kawabata H, Fleming RE, Gui D, Moon SY, Saitoh T, O'Kelly J, Umehara Y, Wano Y, Said JW, Koeffler HP. (2005)]. TFR2 надзвичайно експресований у гепатоцитах, а також у еритроблестах [Kawabata H, Yang R, Hirama T, Vuong PT, Kawano S, Gombart AF, Koeffler HP. (1999), Kawabata H, Nakamaki T, Ikonomi P, Smith RD, Germain RS, Koeffler HP. (2001)]. У мишей або людей з недостатністю TFR2 не було виявлено жодних відхилень еритропоезу, припускаючи, що потреба TFR2 для регулювання гепсидину є властивою для гепатоцитів і не є результатом зворотного зв'язку через регуляторний шлях анемії/гіпоксії. TF також привабливий кандидат щодо повідомлення про статус заліза для регулювання експресії гепсидину за допомогою TFR2, оскільки TF індукує експресію TFR2 у гепатоцитах [Johnson MB, Enns CA. (2004), Robb A, Wessling-Resnick M. (2004)].

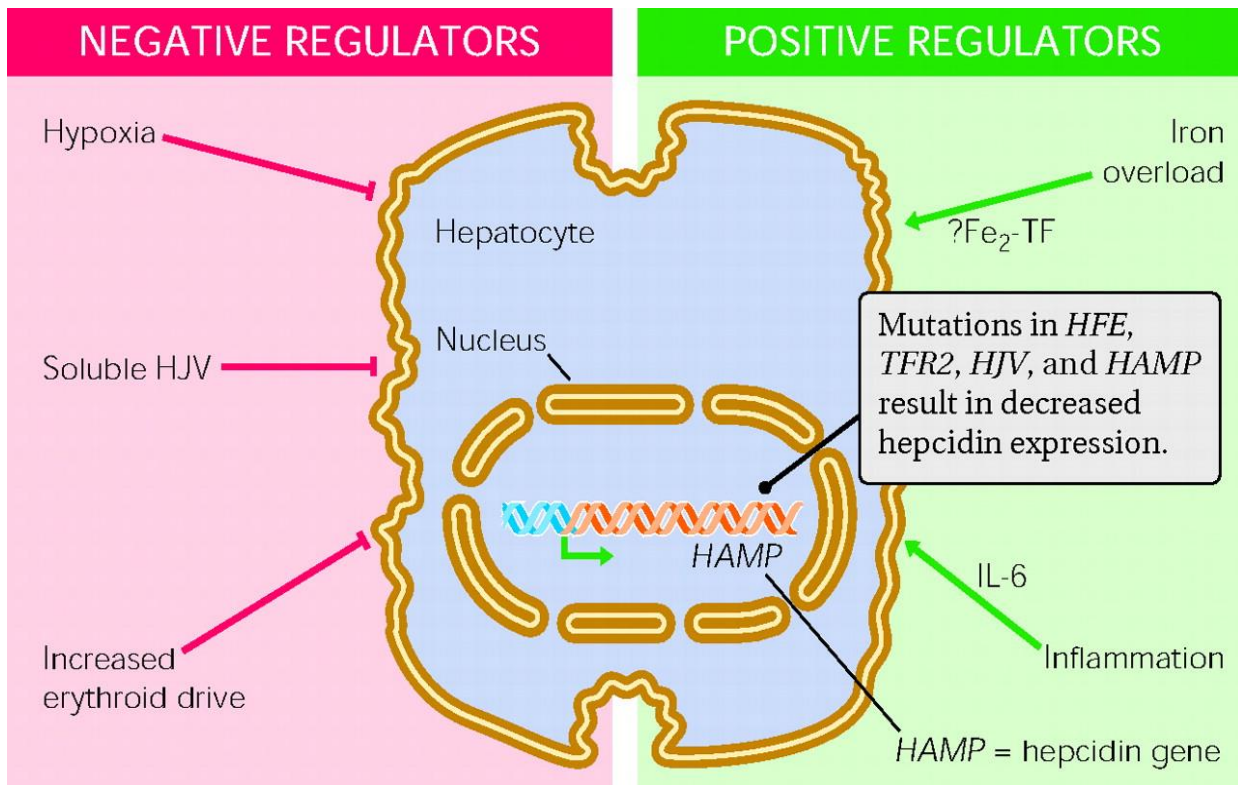


Рисунок 4. Регулювання експресії гепсидину.

Продуктування печінкою пептидного гормону гепсидину перебуває під впливом потреби заліза та запасів заліза. Анемія і гіпоксія призводять до підвищення синтезу гепсидину; запалення, цитокін запалення інтерлейкін-6 (IL-6) та підвищене накопичення заліза (імовірно за допомогою TF) призводить до підвищеного синтезу гепсидину. Молекулярні шляхи, залучені у передачу сигналів у відповідь на ці умови ще не були висвітлені. Як існує припущення, що білкові продукти генів захворювання на гемохроматоз (HFE, TFR2, і HJV), діють як регулятори експресії гепсидину, оскільки мутації в кожному з них призводять до неадекватного його виробництва. Як було показано, розчинний продукт розпаду HJV (sHJV) також перешкоджає продукції гепсидину.

Гемоювелін (*HJV*) є гомологом білків, залучених у нанесення неврального малюнка. Він був недавно описаний як ген гемохроматозних захворювань [Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, Andres L, MacFarlane J, Sakellaropoulos N, Politou M, Nemeth E, Thompson J, Risler JK, Zaborowska C, Babakaiff R, Radomski CC, Pape TD, Davidas O, Christakis J, Brissot P, Lockitch G, Ganz T, Hayden MR, Goldberg YP. (2004)]. Дефіцит HJV у мишей та людини зменшує рівні гепсидину більше, ніж дефіцит HFE або TFR2 і, відповідно, призводить до більш серйозного завантаження залізом [Huang FW, Rubio-Aliaga I, Kushner JP, Andrews NC, Fleming MD. (2004), Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, Andres L, MacFarlane J, Sakellaropoulos N, Politou M, Nemeth E, Thompson J, Risler JK, Zaborowska C, Babakaiff R, Radomski CC, Pape TD, Davidas O, Christakis J, Brissot P, Lockitch G, Ganz T, Hayden MR, Goldberg

YP. (2004), Huang FW, Pinkus JL, Pinkus GS, Fleming MD, Andrews NC. (2005), Niederkofler V, Salie R, Arber S. (2005)]. HJV експресований у багатьох тканинах, у тому числі у печінці, серці та скелетних м'язах, і виявлений у плазмі, у розчинній формі. Останні дані свідчать, що зв'язаний з клітиною HJV потрібний для нормальної експресії гепсидину в гепатоцитах і що розчинний HJV негативно регулює експресію гепсидину в гепатоцитах [Lin L, Goldberg YP, Ganz T. (2005)]. Клітинне джерело розчинного HJV і умови, що регулюють його продукцію, на даний час невідомі, проте висока експресія HJV у скелетних і серцевому м'язах свідчать, що ці багаті на залізо тканини можуть повідомляти про власну потребу заліза за допомогою розчинного HJV.

Індукція гепсидину у відповідь на запалення опосередкована, щонайменше частково, інтерлейкіном-6 (*IL-6*) [Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. (2004)] (Рисунок 3). Відношення між індукцією *IL-6* експресії гепсидину та регулюванням за допомогою HFE, TFR2 і HJV залишається невизначеним. Індукція гепсидину спричиняє зниження вмісту заліза в крові за допомогою клітинного утримання заліза, – відповіді, що робить внесок у вроджений імунітет [Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. (2004)]. Разом із тим, це співіснуючий шкідливий ефект. Збільшені рівні гепсидину також обмежують доступність заліза для еритропоезу, що призводить до анемії запалення, загального порушення, що спостерігається у пацієнтів із запаленням, інфекцією, недостатністю органів або свіжою травмою.

Дослідження регулювання гомеостазу заліза, зійшлися на гепсидині як на загальній молекулі-ефекторі, що модулює активність феропортину (Рисунок 3). Усі відомі спадкові захворювання перевантаження залізом включають мутації, що впливають безпосередньо на сам гепсидин, регулятори гепсидину (HFE, TFR2, HJV) або направлений на гепсидин феропортин.

Пацієнти з мутаціями імовірних регуляторів експресії гепсидину HFE і TFR2, в основному представлені у середині життя з підвищеним насиченням трансферину, перевантаженням залізом паренхіми та пропорційно меншою кількістю заліза у тканинних макрофагах [Pietrangelo A., (2004)]. Кожну з цих особливостей можна пояснити незначною нестачею гепсидину у таких осіб. Без гепсидину відбувається неадекватне регулювання феропортину на базолатеральній поверхні ентероцитів, сприяючи збільшеному поглинанню харчового заліза. Аналогічно, активність феропортину залишається підвищеною у макрофагах, що пояснює їх відносний дефіцит заліза (Рисунок 5).

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

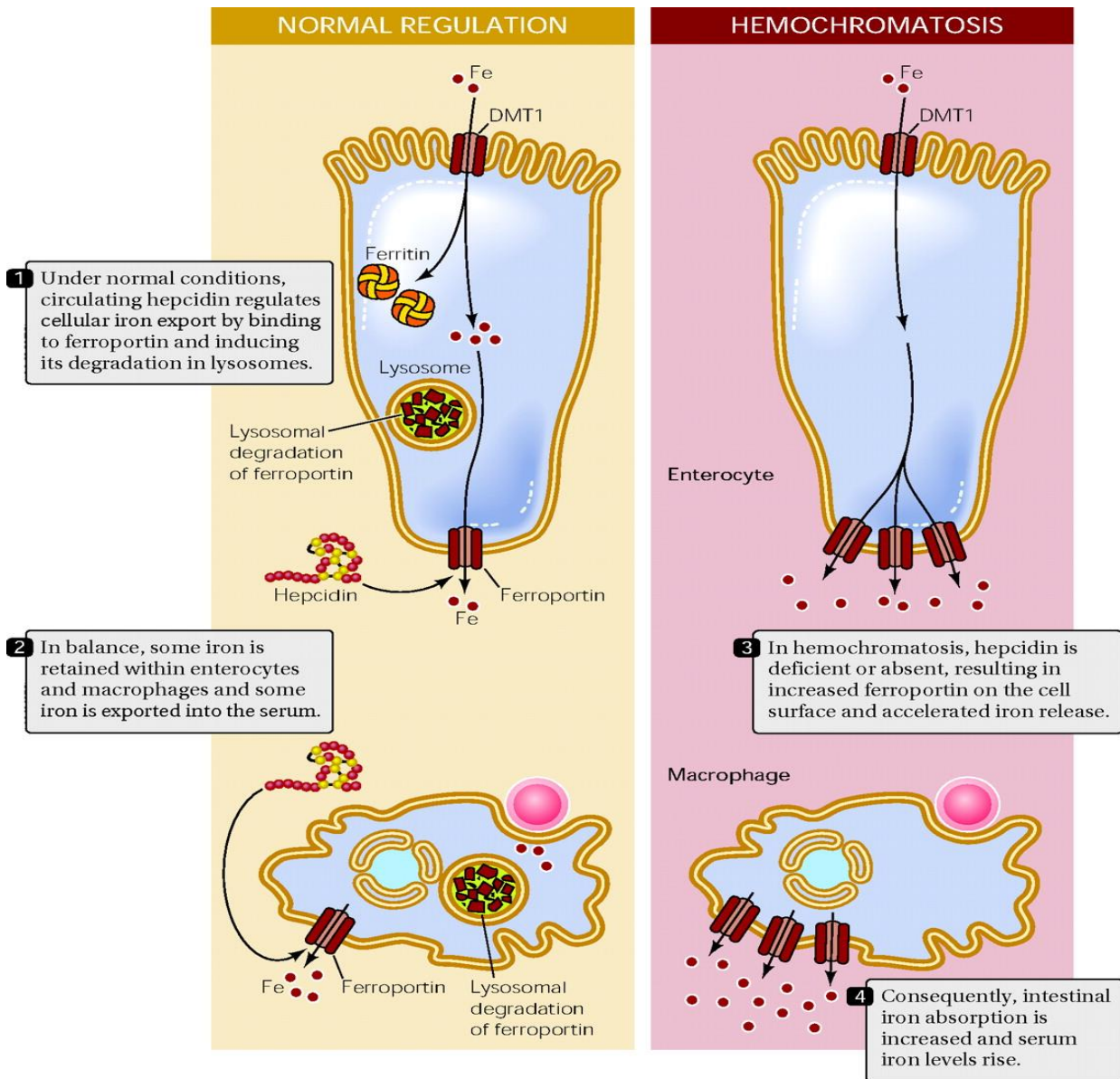


Рисунок 5. Гепсидин-феропортинова вісь.

При гемохроматозі гепсидину недостатньо або він відсутній, що призводить до збільшення феропортину на поверхні клітин та прискорення вивільнення заліза. Тому абсорбція заліза кишечником зростає і підвищується рівень заліза сироватки.

Пацієнти мутаціями гепсидину і HJV, представлені у другому або третьому десятилітті життя з підвищеним насиченням трансферину та важким завантаженням залізом. У клінічній картині переважають кардіоміопатія та ендокринопатії. При відсутності лікування, пов'язане з перевантаженням залізом ураження органа є летальним у четвертому десятилітті життя. Рівні гепсидину таких хворих нижчі, ніж у пацієнтів з HFE або гемохроматозом, пов'язаним з TFR2, що співпадає з прискореним завантаженням заліза у цих осіб.

Мутації феропортину призводять до будь-якого з описаних захворювань перевантаження залізом, кожне з яких успадковується за аутосомно-домінантним типом [Montosi G, Donovan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E,

Cassanelli S, Trenor CC, Gasparini P, Andrews NC, Pietrangelo A. (2001), Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH, Snijders PJ, Rutten WP, Sandkuijl LA, Oostra BA, van Duijn CM, Heutink P. (2001), De Domenico I, Ward DM, Nemeth E, Vaughn MB, Musci G, Ganz T, Kaplan J. (2005), Schimanski LM, Drakesmith H, Merryweather-Clarke AT, Viprakasit V, Edwards JP, Sweetland E, Bastin JM, Cowley D, Chinthammitr Y, Robson KJ, Townsend AR. (2005)]. Подібно до інших форм гемохроматозу, пацієнти мають переваженню залізом паренхіми та підвищене насичення трансферину. Такі пацієнти мають мутований феропортин, експресований на поверхні клітини і здатний вивільняти залізо але резистентний до регулювання гепсидином. Навпаки, інші мутації феропортину спричиняють міслокалізацію і/або втрату функції переносника. Ці пацієнти мають мале або не мають переваженню залізом паренхіми і низькі, відносно нормального, рівні заліза сироватки, але тканинні макрофаги при цьому завантажені залізом.

Нині, коли виявлено більшість ключових білків, залучених у гомеостаз заліза, майбутні дослідження повинні спрямовуватись на встановлення їх молекулярних функцій. До сьогодні було здійснено декілька досліджень структури DMT1, феропортину або HCP1, але і досі ще не відомо, яким чином вони здійснюють трансмембранний транспорт заліза. Хоча впливи, що модулюють експресію гепсидину добре описані як явище, ще не зрозуміло яким чином фізіологічні сигнали перетворюються для регулювання продукції гепсидину. До цього часу не ідентифіковано потужний еритроїдний супресор синтезу гепсидину. Поки ще не повідомлено про детальну молекулярну активність протеїнів захворювання на гемохроматоз (HFE, TFR2 і HJV). Безсумнівно, наступне десятиліття повинно привести до більш повного розуміння метаболізму заліза та, імовірно, повідомити про інші дослідження цілого організму.

2.4. Гепсидин як основний фактор підтримання гомеостазу заліза

Залізо є необхідним елементом для всіх живих організмів, оскільки входить до складу функціональних груп білків, що транспортують кисень і ферментів, що каталізують реакції генерації енергії та метаболічних процесів. У той же час надлишок вільного заліза призводить до локального пошкодження тканин за рахунок посилення активності утворення вільних радикалів, а також активації бактерій, що використовують залізо хазяїна. Тому безпечний діапазон вмісту заліза в організмі достатньо вузький і суворо контролюється для того, щоб уникнути як дефіциту заліза, так і його переваженню. Основне залізо, що необхідне організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів при його рециркуляції із старіючих еритроцитів. Цей процес здійснюється феропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT-1), а регулюється декількома протеїнами, до числа яких належать білок спадкового гемохроматозу (HFE), залізовв'язуючі елементи (IRE) та залізовв'язуючий протеїн (IRP) [Roy C.N., Enns C.A. (2000)].

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

В процесі регуляції гомеостазу заліза бере участь ряд білків, які контролюють його всмоктування з їжі у тонкому кишечнику та рециркуляцію з макрофагів. Всмоктування заліза відбувається у клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах [Hunt J.R., Roughead Z.K. (2000)]. Білки, що відповідають за метаболізм заліза, експресуються відповідно до потреби у ньому організму. При падінні кількості заліза у тканинах нижче критичного рівня, ентероцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів до насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція заліза знижується [Roy C.N., Enns C.A., (2000)]. На різних етапах цього процесу беруть участь DMT-1, IRE і IRP, від взаємодії яких залежить експресія рецептору трансферину (ТфР) у дуоденальній крипті і, відповідно, всмоктування заліза. У свою чергу, транспортування заліза у тканини здійснюють HFE і ферропортин. При цьому HFE регулює процеси трансферу, зв'язуючи ТфР з високим ступенем афінності, а за допомогою феропортину відбувається безпосередній транспорт заліза через мембрану в плазму [Eisenstein R.S., Blaming K.P., (1996)].

У плазмі функцію транспортування заліза виконує головний залізотранспортний білок – трансферин (Тф), а накопичуються запаси заліза у феритині (Ф). Крім того, у метаболізмі заліза бере участь лактоферин (ЛФ) – залізов'язуючий білок нейтрофілів та епітеліальних секретів. Потреба організму у залізі для гемопоезу, харчовий фактор і насичення залізом тканин – основні регулятори виходу заліза з макрофагів та його абсорбції у кишечнику [Eisenstein R.S., Blaming K.P., (1996)].

Таким чином, абсорбція заліза, його рециркуляція, збереження і утилізація взаємопов'язані, хоча і дистанційно віддалені процеси. Тому природно виникає припущення щодо існування гуморального регулятора, що впливає на зазначені процеси. Як встановлено впродовж останніх років, роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза виконує гепсидин. Гепсидин є 25-амінокислотним пептидом, багатим на цистеїн, з 4 дисульфідними містками, який синтезується в печінці. Гепсидин у людини утворюється з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника. Уперше гепсидин був виділений із сечі і описаний Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al. (2001). У подальшому пептид гепсидину виділили також із плазми. Пропептид гепсидину кодується мРНК, що генерується з 3-го екзону USF 2 гену, який розташований на хромосомі 19. Hunter H.N., Fulton D.V., Vogel H.J. (2002) встановили структуру молекули гепсидину. Цей пептид за формою нагадує "шпильку", у якої два кінцеві фрагменти зв'язані дисульфідними містками у конфігурації, подібній до драбини. Незвичайною рисою молекули гепсидину є наявність дисульфідних зв'язків між двома сусідніми цистеїнами неподалік від повороту "шпильки", що є характерною хімічною ознакою стресової ситуації і може мати високу реактивність. Перш за все гепсидин має яскраво виражені антибактеріальні властивості. Подібно до інших антибактеріальних пептидів, гепсидин здатний розривати бактеріальну мембрану, що досягається за рахунок його структури – просторового

розділення бокових ланцюгів: гідрофільних (позитивно заряджених) та гідрофобних (заряджених негативно). Разом із тим, на відміну від інших антибактеріальних білків, гепсидини різних ссавців мають вражаюче подібні за ідентичністю амінокислотні послідовності. Постійність молекули гепсидину навела дослідників на думку, що даний пептид призначений також для спеціальної взаємодії з іншими макромолекулами. Було відмічено, що рівень гепсидину в сечі при розвитку системної інфекції підвищується у 100 і більше разів. Це лягло в основу припущення про те, що гепсидин є медіатором уродженого імунітету. Проте, як було з'ясовано впродовж останніх років, роль гепсидину в організмі є значно багатогранішою, ніж антибактеріальний захист. Зв'язок між гепсидином і метаболізмом заліза було уперше показано С. Pigeon і співавт., які довели, що надлишок заліза індукує синтез гепсидину гепатоцитами. Даними дослідженнями було показано, що мРНК протопептиду гепсидину експресується не тільки під впливом багатого на залізо дієти, але також і під впливом ліпополісахаридів (ЛПС) [Pigeon С., Puyin G., Courselaud В. et al. (2001)].

Сучасні генноінженерні технології з використанням трансгенних ліній мишей дали можливість показати, що гепсидин є негативним регулятором захвату заліза у тонкому кишечнику і виходу його з макрофагів, оскільки у ліній мишей з відсутнім геном *USF2*, тобто при дефіциті гепсидину, спостерігається стан, що є характерним для гемохроматозу. У подальших роботах Fleming R.F. і Sly W.S. (2001) висловили припущення, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції і запалення може брати участь у патогенезі анемії при хронічних і запальних захворюваннях. Подальші дослідження, проведені на лініях трансгенних мишей із збільшеною продукцією гену *USF2* показали, що суперекспресія гепсидину призводить до гострого дефіциту заліза. Загибель трансгенних мишей невдовзі після народження внаслідок гострої анемії свідчила про те, що гепсидин також є негативним регулятором транспорту заліза на плацентарному рівні у плодів. Миші з частковим блокуванням гену гепсидину виживали, хоча і страждали від дефіциту заліза, який не міг бути повністю поповненим парентеральним уведенням заліза. Тому автори прийшли до висновку, що гепсидин володіє блокуючим ефектом на транспорт заліза у цілому організмі, включаючи клітини внутрішнього епітелію, макрофаги, плаценту та інші типи клітин.

Роботами Weinstein D.A. і співавт. (2002), Nicolas G.I співавт. (2002), Nemeth E.I співавт. (2004) доведено головуючий вплив гепсидину у патогенезі дефіциту заліза при хронічних і запальних захворюваннях. Ці дослідження проводили як у модельних експериментах на трансгенних лініях мишей, так і на добровольцях з інфекційними захворюваннями і запаленням. Nemeth E. і співавт. дослідили рівні гепсидину і ряду цитокінів у добровольців при запаленні, спричиненому уведенням ЛПС [Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. (2004), Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. et al. (2005)]. З'ясувалося, що через 3 години після уведення ЛПС, відбувалося збільшення рівня прозапального цитокіну – інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), а вже через 6 годин визначався цикл експресії

гепсидину і зниження рівня заліза у сироватці. Зміна концентрації інших цитокінів була нетривалою і швидко поверталась до норми, при цьому одночасно різко підвищувались рівні інтерферону (ІФН), фактору некрозу пухлини (ФНП α) та ІЛ-1 β . Було показано, що експресія мРНК гепсидину при бактеріальній інфекції може підвищуватись у декілька тисяч разів, а рівень гепсидину у сечі – у сотні разів. Під час зазначених експериментів одночасно з підвищеною експресією гепсидину збільшувався рівень сироваткового феритину та ІЛ-6. Імовірно, бактерії і патогенспецифічні молекули, такі як ЛПС, діють на макрофаги, включаючи печінкові клітини Купфера, і викликають збільшену продукцію ІЛ-6, який, у свою чергу, ініціює синтез гепсидину гепатоцитами за допомогою індукції його мРНК. Аналогічна ситуація спостерігається при пухлинах: підвищуються рівні гепсидину, феритину та ІЛ-6, розвивається анемія [Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. (2004), Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. et al. (2005)]. Це ще раз підтверджує думку про те, що збільшення продукції гепсидину при запаленні і здатність трансгенного або тумор-модифікованого гепсидину пригнічувати еритропоез шляхом виснаження запасів заліза пов'язані з ключовою роллю гепсидину у метаболізмі заліза.

Зворотна ситуація виникає при анемічних і гіпоксичних станах. У цих умовах спостерігається зменшення експресії гену гепсидину, що призводить до збільшення захоплення заліза як з макрофагів, так і з кишечника [Nicolas G., Chauvet C., Viatte L. et al. (2002), Yoon D., Pastore Y.D., Divoky V. et al. (2006)]. При гіпоксії відбувається збільшення рівня фактору індукваного гіпоксією (HIF-1 α), який синтезується у нирках і контролює експресію гену еритропоетину, беручи таким чином участь у метаболізмі заліза. Очевидно, що безпосередньої взаємодії між гепсидином і HIF-1 α відбуватися не може, проте простежується опосередкований вплив цих гормонів на метаболізм заліза. Паралельно відбувається збільшення рівня еритропоетину та еритропоетичної активності, що призводить до швидкої мобілізації заліза з ретикулоендотеліальних клітин та використання його для синтезу гемоглобіну [Papanikolaou G., Tzilianos M., Christakis J.I. (2005)]. Пригнічення синтезу гепсидину має місце, як при дефіциті заліза, наприклад, у трансгенних мишей ліній *sla* і *mk* з генетично обумовленим обмеженим всмоктуванням заліза у тонкому кишечнику, так і при гемолітичних анеміях, спричинених уведенням фенілгідрозину [Deicher R., Horl W.H. (2006)]. За даними Nemeth E. і співавт., супресивний ефект гемолітичної анемії на синтез гепсидину спостерігали навіть при перевантаженні організму залізом, і тим самим підтверджували, що потреба еритропоезу у залізі є більш істотним стимулом, ніж надлишок заліза, який би повинен був викликати індукцію гепсидину [Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. et al. (2005)]. Дана ієрархія ефектів пояснює, чому при гемолітичних анеміях розвивається гемосидероз. Оскільки у подібних випадках зменшення синтезу гепсидину призводить до перевантаження організму залізом очевидно, що тільки хелаторна терапія може запобігати наростаючому надлишку заліза. Імовірно, що у майбутньому, зазначену роль візьмуть на себе антагоністи

гепсидину, які зможуть регулювати всмоктування заліза. При спадковому гемохроматозі, спричиненому мутаціями у гені білку HFE, спостерігається помірне зниження продукції гепсидину. Проте виявлено декілька сімей з мутаціями безпосередньо у гені гепсидину, коли спостерігається різкий дефіцит гепсидину [Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al. (2001), Leong W., Lonnerdal B. (2005)]. Для цього виду спадкового гемохроматозу властивий надзвичайно ранній прояв захворювання з у край тяжким перебігом і можливою загибеллю хворих віком до 30 років.

На підставі проведених робіт Nemeth E. і співавт. запропонували схему взаємозв'язку між різними компонентами, що впливають на метаболізм заліза [Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. (2004)]. Відповідно до висловленого ними припущення, ІЛ-1 стимулює синтез ЛФ, який зв'язує залізо з більшою афінністю, ніж трансферин. Залізо, зв'язане з ЛФ, захоплюється макрофагами і зберігається у вигляді феритину, ускладнюючи таким чином сполучення Fe з еритроїдними клітинами. Надалі підвищується рівень ІЛ-6, який впливає на експресію гепсидину, що супроводжується зменшенням абсорбції заліза у кишечнику і збільшенням секвестрування його у макрофагах. Цей процес викликає дефіцит заліза, що призводить до зменшення проліферації мікроорганізмів. Але з іншого боку, дефіцит заліза призводить до пошкодження системи імунного захисту, змінюючи і пошкоджуючи функціональну активність лімфоцитів, нейтрофілів і макрофагів. Надлишок заліза також негативно впливає на зазначені клітини. Враховуючи взаємодії між ІЛ-6 та гепсидином, очевидно, можна представити наступну схему: концентрація ІЛ-6, як основного прозапального агенту, різко збільшується при запаленні, що призводить до індукції гепсидину гепатоцитами, а гепсидин блокує вихід заліза з макрофагів і абсорбцію його у кишечнику, що призводить до гіпоферемії і у подальшому – до анемії.

Як уже було зазначено, абсорбція заліза, як з тонкого кишечника, так і з макрофагів є складним багатоступінчастим процесом у якому бере участь цілий каскад білків. Для того, щоб відповісти на питання про те, яким чином гепсидин регулює транспорт заліза, Frazer D. M. і співавт. вивчали показники різних компонентів абсорбційного шляху і рівень гепсидину на експериментальній моделі залізодефіцитного стану і при запаленні, спричиненому введенням повного ад'юванту Фрейнда [Frazer D.M., Wilkins S.J., Becker E.M. et al. (2002)]. При дефіциті заліза відбувалось зменшення мРНК гепсидину і, відповідно, підвищувались значення дуоденального цитохрому В (DcytB), DMT-1 і феропортину, а рівень гепсестину не змінювався. При уведенні ад'юванту Фрейнда, мРНК гепсидину максимально збільшувалась через 8 год, а синтез DcytB і DMT-1 зменшувався через 16 год; при цьому значення феропортину і гепсестину істотно не змінювались. Однак у регулюванні взаємодії між гепсидином і DMT-1 залишається ще достатньо багато питань. Наприклад, показано, що час пригнічення мРНК гепсидину змінюється із збільшенням експресії мРНК дуоденального транспортера і залежить від диференціації клітин кріпти у епітеліальні клітини, але немає

ясності з приводу того, у який момент відбувається збільшення абсорбції заліза через епітелій кишечника. У свою чергу, не зважаючи на очевидність факту, що продукція гепсидину регулюється рівнем заліза, до цих пір немає розуміння природи даного сигналу. Установлено, що мРНК гепсидину не містить регуляторних механізмів, що розпізнають залізо, але може регулюватись транскрипційним фактором, на який впливає надлишок заліза [Frazer D.M., Wilkins S.J., Becker E.M. et al. (2002)].

Таким чином, гепсидин можна вважати одним із ключових залізорегуляторних гормонів, медіатором анемії при хронічних та запальних захворюваннях і зв'язуючою ланкою між станом природного імунітету та метаболізму заліза (рис. 3). Якщо дане положення вірне, то у майбутньому можливе застосування гепсидину і його антагоністів у якості засобів терапії при гемохроматозі та при анемії запалення, резистентної до дії еритропоєтину.

Для визначення гепсидину наразі в основному застосовують два методи: вимірювання концентрації мРНК гепсидину або визначення рівня гепсидину у сечі (у перерахунку на креатинін) [Detivaud L., Nemeth E., Boudjema K. et al. (2005)]. Обидва методи трудомісні і достатньо вартісні. Враховуючи фундаментальне значення визначення гепсидину для проведення диференціальної діагностики анемії, Левіною А. А. та співавт. (2005), розроблено відносно простий і недорогий метод з використанням імунохімічного аналізу. Суть методу полягає у використанні антитіл проти С-термінального пептиду прогепсидину – 48-амінокислотного попередника гепсидину, який знаходиться в плазмі крові і має усі антигенні властивості гепсидину. Встановлено, що рівень гепсидину у практично здорових людей, як дорослих, так і дітей, коливається у межах 60–80 пг/мл, складаючи у середньому $60,0 \pm 8,5$ пг/мл. У хворих на залізодефіцитну анемію, з верифікованим дефіцитом заліза, виявлено істотне зниження показника концентрації гепсидину, що має пряму кореляцію з рівнем гемоглобіну. Аналогічні дані отримали і інші дослідники з огляду на роль гепсидину у метаболізмі заліза [Leong W., Lonnerdal B. (2004), Papanikolaou G., Tzilianos M., Christakis J.I. (2005)].

У пацієнтів з анемією на фоні різних запальних захворювань рівень гепсидину, як і очікувалось, був підвищеним і коливався у межах 250–400 пг/мл. Причому, підвищення значень гепсидину не залежало від етіології та локалізації запального процесу. У зазначеної категорії пацієнтів також істотно підвищувався (у 8–10 раз) рівень ІЛ-6. Ці дані співпадають з думкою Nemeth E. і співавт. про тісну взаємодію ІЛ-6 та гепсидину, що призводить у підсумку до зменшення проліферації мікроорганізмів [Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. (2004)]. В умовах анемії при хронічних і запальних захворюваннях виникає функціональний дефіцит заліза, жертвою якого стають процеси синтезу гемоглобіну.

Перелік використаної літератури до розділу 2

1. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem*, 2000; 275: 19906–19912.
2. Adamsky K, Weizer O, Amariglio N, Breda L, Harmelin A, Rivella S, Rachmilewitz E, Rechavi G. Decreased hepcidin mRNA expression in thalassemic mice. *Br J Haematol*, 2004; 124: 123–124.
3. Adamson J.W. Normal iron physiology. *Seminars in Dialysis*, 1999; 12: 219–23.
4. Ahmad KA, Ahmann JR, Migas MC, Waheed A, Britton RS, Bacon BR, Sly WS, Fleming RE. Decreased liver hepcidin expression in the Hfe knockout mouse. *Blood Cells Mol Dis*, 2002; 29: 361–366.
5. Ajioka RS, Levy JE, Andrews NC, and Kushner JP. Regulation of iron absorption in Hfe mutant mice. *Blood* 2002; 100: 1465–1469.
6. Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, Schueck ND, Dean M, Koeller DM. Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum Mol Genet*, 1999; 8: 743–749.
7. Bannerman RM, Cooper RG. Sex-linked anemia: a hypochromic anemia of mice. *Science*, 1966; 151: 581–582.
8. Bernstein SE. Hereditary hypotransferrinemia with hemosiderosis, a murine disorder resembling human atransferrinemia. *J Lab Clin Med*, 1987; 110: 690–705.
9. Beutler E, Gelbart T, Lee P, Trevino R, Fernandez MA, Fairbanks VF. Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood*, 2000; 96: 4071–4074.
10. Bratosin D, Mazurier J, Tissier JP, Estaquier J, Huart JJ, Ameisen JC, Aminoff D, Montreuil J. Cellular and molecular mechanisms of senescent erythrocyte phagocytosis by macrophages. A review. *Biochimie*, 1998; 80: 173–195.
11. Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI. The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus Sci*, 2000; 23: 185–192.
12. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DH, Subramaniam VN, Powell LW, Anderson GJ, Ram GA. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet*, 2003; 361: 669–673.
13. Bothwell T.H., Charlton R.W., Cook J.D., Finch C.A. Iron metabolism in man. Oxford: Blackwell Scientific, 1979. 576 p.
14. Britigan B.E., Serody J.S., Cohen M.S. The role of lactoferrin as an anti-inflammatory molecule. *Adv Exp Med Biol* 1994; 357: 143–56.
15. Bullen J.J. The significance of iron in infection. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 1127–38.
16. Bullen J.J., Rogers H.J., Griffiths E. Role of iron in bacterial infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 1978; 80: 1–35.

17. Conrad M.E., Umbreit J.N., Moore E.G., Heiman D. Mobilferrin is an intermediate in iron transport between transferrin and hemoglobin in K562 cells. *J Clin Invest* 1996; 98: 1449-54.
18. Conrad M.E., Umbreit J.N., Moore E.G., et al. A newly identified iron binding protein in duodenal mucosa of rats. Purification and characterization of mobilferrin. *J Biol Chem* 1990; 265: 5273-9.
19. Conrad M.E., Umbreit J.N., Moore E.G., Rodning C.R. Newly identified iron-binding protein in human duodenal mucosa. *Blood* 1992; 79: 244-7.
20. Conrad M.E., Umbreit J.N., Moore E.G., et al. Alternate iron transport pathway. Mobilferrin and integrin in K562 cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 7169-73.
21. Conrad M.E., Umbreit J.N., Peterson R.D., et al. Function of integrin in duodenal mucosal uptake of iron. *Blood* 1993; 81: 517-21.
22. Cook J., Dassenko S. Whittaker Calcium supplementation effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 106-11.
23. Crouch S.P., Slater K.J., Fletcher J. Regulation of cytokine release from mononuclear cells by the iron-binding protein lactoferrin. *Blood* 1992; 80: 235-40.
24. Cazzola M, Invernizzi R, Bergamaschi G, Levi S, Corsi B, Travaglini E, Rolandi V, Biasiotto G, Drysdale J, Arosio P. Mitochondrial ferritin expression in erythroid cells from patients with sideroblastic anemia. *Blood*, 2003; 101: 1996–2000.
25. Chen H, Su T, Attieh ZK, Fox TC, McKie AT, Anderson GJ, and Vulpe CD. Systemic regulation of HephAestin and Ireg1 revealed in studies of genetic and nutritional iron deficiency. *Blood* 2003; 12: 1893–1899.
26. Childs S, Weinstein BM, Mohideen MA, Donohue S, Bonkovsky H, Fishman MC. Zebrafish dracula encodes ferrochelatase and its mutation provides a model for erythropoietic protoporphyria. *Curr Biol*, 2000; 10: 1001–1004.
27. Chung J, Wessling-Resnick M. Molecular mechanisms and regulation of iron transport. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40: 151–182.
28. Connor J, Pak CC, Schroit AJ. Exposure of phosphatidylserine in the outer leaflet of human red blood cells. Relationship to cell density, cell age, and clearance by mononuclear cells. *J Biol Chem*, 1994; 269: 2399–2404.
29. Cox TC, Bawden MJ, Martin A, May BK. Human erythroid 5'-aminolevulinate synthase: promoter analysis and identification of an iron-responsive element in the mRNA. *EMBO J*, 1991; 10: 1891.
30. Cox TC, Bottomley SS, Wiley JS, Bawden MJ, Matthews CS, May BK. X-linked pyridoxine-responsive sideroblastic anemia due to a Thr388-to-Ser substitution in erythroid 5-aminolevulinate synthase [see comments]. *N Engl J Med*, 1994; 330: 675–679.
31. Dailey HA. Terminal steps of haem biosynthesis. *Biochem Soc Trans*, 2002; 30: 590–595.

32. Dandekar T, Stripecke R, Gray NK, Goossen B, Constable A, Johansson HE, Hentze MW. Identification of a novel iron-responsive element in murine and human erythroid delta-aminolevulinic acid synthase mRNA. *EMBO J*, 1991; 10: 1903–1909.
33. Dautry-Varsat A, Ciechanover A, Lodish HF. pH and the recycling of transferrin during receptor-mediated endocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983; 80: 2258–2262.
34. Deicher R., Horl W.H. New insights into the regulation of iron homeostasis. *Eur. J. Clin. Inv.* 2006; 36: 301–308.
35. Detivaud L., Nemeth E., Boudjema K. et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels and hepatic function. *Blood*. 2005; 106 (2): 746–748.
36. De Domenico I, Ward DM, Nemeth E, Vaughn MB, Musci G, Ganz T, Kaplan J. The molecular basis of ferroportin-linked hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102: 8955–8960.
37. Donovan A, Brownlie A, Dorschner MO, Zhou Y, Pratt SJ, Paw BH, Phillips RB, Thisse C, Thisse B, Zon LI. The zebrafish mutant gene chardonnay (cdy) encodes divalent metal transporter 1 (DMT1). *Blood*, 2002; 100: 4655–4659.
38. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, Paw BH, Drejer A, Barut B, Zapata A, Law TC, Brugnara C, Lux SE, Pinkus GS, Pinkus JL, Kingsley PD, Palis J, Fleming MD, Andrews NC, Zon LI. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*, 2000; 403: 776–781.
39. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC. The iron exporter ferroportin (Slc40a1) is essential for iron homeostasis. *Cell Metabolism*, 2005; 1: 191–200.
40. Eisenstein R.S. Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 627-62.
41. Eisenstein R.S., Blaming K.P. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* 1996; 128: 2295–2298.
42. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R Jr, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Wolff RK. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*, 1996; 13: 399–408.
43. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994; 84: 1697-702.
44. Fleming R.E., Ahmann J.R., Migas M.C., et al. Targeted mutagenesis of the murine transferrin receptor-2 gene produces hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 10653.
45. Fleming R.E., Migas M.C., Holden C.C., et al. Transferrin receptor 2 continued expression in mouse liver in the face of iron overload and in hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2214.

46. Fleming MD. The genetics of inherited sideroblastic anemias. *Semin Hematol*, 2002; 39: 270–281.
47. Fleming R.E., Sly W.S. Hepcidina putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8160-2.
48. Fleming RE, Britton RS, Waheed A, Sly WS, and Bacon BR. Pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis* , 2004; 8: 755–773.
49. Fleming MD, Romano MA, Su MA, Garrick LM, Garrick MD, Andrews NC. Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95: 1148–1153.
50. Fleming MD, Trenor CC, 3rd Su MA, Foernzler D, Beier DR, Dietrich WF, Andrews NC. Microcytic anaemia mice have a mutation in Nramp2, a candidate iron transporter gene. *Nat Genet* , 1997; 16: 383–386.
51. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, Akira S, and Aderem A. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*, 1999; 432: 917–921.
52. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Vulpe CD, McKie AT, Trinder D, and Anderson GJ. Hepcidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology* 2002; 123: 835–844.
53. Frazer DM and Anderson GJ. The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues? *Blood Cells Mol Dis* 2003; 30: 288–297.
54. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Murphy TL, Vulpe CD, McKie AT, and Anderson GJ. A rapid decrease in the expression of DMT1 and Dcytb but not Ireg1 or hephaestin explains the mucosal block phenomenon of iron absorption. *Gut* 2003; 52: 340–346.
55. Frazer DM, Inglis HR, Wilkins SJ, Millard KN, Steele TM, McLaren GD, McKie AT, Vulpe CD, and Anderson GJ. Delayed hepcidin response explains the lag period in iron absorption following a stimulus to increase erythropoiesis. *Gut* 2004; 53: 1509–1515.
56. Galbraith RA, Sassa S, Kappas A. Heme binding to murine erythroleukemia cells. Evidence for a heme receptor. *J Biol Chem*, 1985; 260: 12198–12202.
57. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783–788.
58. Giannetti AM and Björkman PJ. HFE and transferrin directly compete for transferrin receptor in solution and at the cell surface. *J Biol Chem*, 2004; 279: 25866–25875.
59. Gitlin D., Cruchoad A. On the kinetics of iron absorption in mice. *J Clin Invest*, 1962; 41: 344–350.
60. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*, 2002; 10: 1033–1043.

61. Gonzalez D, Drapier JC, Bouton C. Endogenous nitration of iron regulatory protein-1 (IRP-1) in nitric oxide-producing murine macrophages: further insight into the mechanism of nitration in vivo and its impact on IRP-1 functions. *J Biol Chem*, 2004; 279: 43345–43351.
62. Grasbeck R, Majuri R, Kouvonen I, Tenhunen R. Spectral and other studies on the intestinal haem receptor of the pig. *Biochim Biophys Acta*, 1982; 700: 137–142.
63. Gruenheid S, Cellier M, Vidal S, Gros P. Identification and characterization of a second mouse Nramp gene. *Genomics*, 1995; 25: 514–525.
64. Gunshin H, Fujiwara Y, Custodio AO, Drenzo C, Robine S, Andrews NC. Slc11a2 is required for intestinal iron absorption and erythropoiesis but dispensable in placenta and liver. *J Clin Invest*, 2005; 115: 1258–1266.
- 65.35. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, 1997; 388: 482–488.
- 66.36. Gunshin H, Starr CN, Drenzo C, Fleming MD, Jin J, Greer EL, Sellers VM, Galica SM, Andrews NC. Cybrd1 (duodenal cytochrome b) is not necessary for dietary iron absorption in mice. *Blood*, 2005; 106: 2879–2883.
67. Guo B, Phillips JD, Yu Y, Leibold EA. Iron regulates the intracellular degradation of iron regulatory protein 2 by the proteasome. *J Biol Chem*, 1995; 270: 21645–21651.
68. Gutierrez J.A., Yu J., Rivera S., Wessling-Resnick M. Functional expression cloning and characterization of SFT, a stimulator of Fe transport. *J Cell Biol* 1997; 139: 895-905.
69. Hallberg L., Hulthen L., Gramatkowski E. Iron absorption from the whole diet in men: how effective is the regulation of iron absorption? *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 347-56.
70. Harris D.C., Aisen P. Iron carriers and iron proteins. Ed. Loehr TM et al, Weinheim, Germany, 1989, pp. 239-349.
71. Hodgson L.L., Quail E.A., Morgan E.H. Receptor-independent uptake of transferrin-bound iron by reticulocytes. *Arch Biochem Biophys* 1994; 308: 318-26.
72. Huebers H.A., Finch C.A. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev* 1987; 67: 520-582.
73. Haile DJ, Rouault TA, Tang CK, Chin J, Harford JB, Klausner RD. Reciprocal control of RNA-binding and aconitase activity in the regulation of the iron-responsive element binding protein: role of the iron-sulfur cluster. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89: 7536–7540.
74. Hanson ES, Foot LM, Leibold EA. Hypoxia post-translationally activates iron-regulatory protein 2. *J Biol Chem*, 1999; 274: 5047–5052.
75. Harris ZL, Durley AP, Man TK, Gitlin JD. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96: 10812–10817.

76. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, MacGillivray RT, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92: 2539–2543.
77. Hentze MW, Kuhn LC. Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93: 8175–8182.
78. Huang FW, Pinkus JL, Pinkus GS, Fleming MD, Andrews NC. A mouse model of juvenile hemochromatosis. *J Clin Invest*, 2005; 115: 2187–2191.
79. Huang FW, Rubio-Aliaga I, Kushner JP, Andrews NC, Fleming MD. Identification of a novel mutation (C321X) in HJV. *Blood*, 2004; 104: 2176–2177.
80. Hubert N, Hentze MW. Previously uncharacterized isoforms of divalent metal transporter (DMT)-1: implications for regulation and cellular function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002; 99: 12345–12350.
81. Hunt J.R., Roughead Z.K. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Amer. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 94–102.
82. Hunter H.N., Fulton D.B., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 37597–37603.
83. Iolascon A, d’Apolito M, Servedio V, Cimmino F, Piga A, Camaschella C. Microcytic anemia and hepatic iron overload in a child with compound heterozygous mutations in DMT1. *Blood*, 2006; 107: 349–354.
84. Iwai K, Klausner RD, Rouault TA. Requirements for iron-regulated degradation of the RNA binding protein, iron regulatory protein 2. *EMBO J*, 1995; 14: 5350–5357.
85. Jabado N, Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, Picard V, Gros P. Iron transporter Nramp2/DMT-1 is associated with the membrane of phagosomes in macrophages and Sertoli cells. *Blood*, 2002; 100: 2617–2622.
86. Johnson MB, Enns CA. Regulation of transferrin receptor 2 by transferrin: diferric transferrin regulates transferrin receptor 2 protein stability. *Blood*, 2004; 104: 4287–4293.
87. Gunshin H., Mackenzie B., Berger U.V., et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997; 388: 482-8.
88. Iacopetta B.J., Morgan E.H., Yeoh G.C. Transferrin receptors and iron uptake during erythroid cell development. *Biochim Biophys Acta* 1982; 687: 204-10.
89. Johansson B. Isolation of an iron containing red protein from human milk. *Acta Chem Scand* 1960; 14: 510-12.
90. Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. et al. Time-course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood*. 2005; 106 (5): 1864–1866.
91. Kawabata H., Germain R.S., Ikezoe T., et al. Regulation of expression of murine transferrin receptor 2. *Blood* 2001; 98: 1949-54.

92. Kawabata H., Yang R., Hirama T., et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem* 1999; 274: 20826-832.
93. Kawabata H, Fleming RE, Gui D, Moon SY, Saitoh T, O’Kelly J, Umehara Y, Wano Y, Said JW, Koeffler HP. Expression of hepcidin is down-regulated in TfR2 mutant mice manifesting a phenotype of hereditary hemochromatosis. *Blood*, 2005; 105: 376–381.
94. Kawabata H, Nakamaki T, Ikonomi P, Smith RD, Germain RS, Koeffler HP. Expression of transferrin receptor 2 in normal and neoplastic hematopoietic cells. *Blood*, 2001; 98: 2714–2719.
95. Kawabata H, Yang R, Hirama T, Vuong PT, Kawano S, Gombart AF, Koeffler HP. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem*, 1999; 274: 20826–20832.
96. Kiefer CR, Snyder LM. Oxidation and erythrocyte senescence. *Curr Opin Hematol*, 2000; 7: 113–116.
97. Kohgo Y., Nishisato T., Kondo H., et al. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986; 64: 277-281.
98. Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*, 2000; 480: 147–150.
99. Krishnamurthy P, Ross DD, Nakanishi T, Bailey-Dell K, Zhou S, Mercer KE, Sarkadi B, Sorrentino BP, Schuetz JD. The stem cell marker Bcrp/ABCG2 enhances hypoxic cell survival through interactions with heme. *J Biol Chem*, 2004; 279: 24218–24225.
100. Lam-Yuk-Tseung S, Touret N, Grinstein S, Gros P. Carboxyl-terminus determinants of the iron transporter DMT1/SLC11A2 isoform II (–IRE/1B) mediate internalization from the plasma membrane into recycling endosomes. *Biochemistry*, 2005; 44: 12149–12159.
101. Lang F, Lang KS, Wieder T, Myssina S, Birka C, Lang PA, Kaiser S, Kempe D, Duranton C, Huber SM. Cation channels, cell volume and the death of an erythrocyte. *Pflügers Arch*, 2003; 447: 121–125.
102. Levy JE, Jin O, Fujiwara Y, Kuo F, Andrews NC. Transferrin receptor is necessary for development of erythrocytes and the nervous system. *Nat Genet*, 1999; 21: 396–399.
103. Lin L, Goldberg YP, Ganz T. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvelin. *Blood*, 2005; 106: 2884–2889.
104. Leong W., Lonnerdal B. Hepcidin the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. *J. Nutr.* 2004; 134: 1–4.
105. Marcus R.E., Huehns E.R. Transfusional iron overload. *Clin Lab Haematol* 1985; 7: 195-212.
106. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, Mudaly M, Richardson C, Barlow D, Bomford A, Peters TJ, Raja KB, Shirali S, Hediger MA, Farzaneh F, Simpson RJ. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*, 2001; 291: 1755–1759.

107. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, Miret S, Bomford A, Peters TJ, Farzaneh F, Hediger MA, Hentze MW, Simpson RJ. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell*, 2000; 5: 299–309.
108. Mims MP, Guan Y, Pospisilova D, Priwitzerova M, Indrak K, Ponka P, Divoky V, Prchal JT. Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood*, 2005; 105: 1337–1342.
109. Mok H, Jelinek J, Pai S, Cattanach BM, Prchal JT, Youssoufian H, Schumacher A. Disruption of ferroportin 1 regulation causes dynamic alterations in iron homeostasis and erythropoiesis in polycythaemia mice. *Development*, 2004; 131: 1859–1868.
110. Montosi G, Donovan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S, Trenor CC, Gasparini P, Andrews NC, Pietrangelo A. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest*, 2001; 108: 619–623.
111. Muckenthaler M, Roy CN, Custodio AO, Minana B, deGraaf J, Montross LK, Andrews NC, Hentze MW. Regulatory defects in liver and intestine implicate abnormal hepcidin and *Cybrd1* expression in mouse hemochromatosis. *Nat Genet*, 2003; 34: 102–107.
112. Muir A., Hopfer U. Regional specificity of iron uptake by small intestinal brush-border membranes from normal and iron-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Pathol*, 1985; 248: G376–G379.
113. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*, 2004; 113: 1271–1276.
114. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, Ganz T, and Camaschella C. Hepcidin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood*, 2005; 105: 1803–1806.
115. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 2004; 306: 2090–2093.
116. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, Vaulont S. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98: 8780–8785.
117. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*, 2002; 110: 1037–1044.
118. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Andrews NC, Vaulont S. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nat Genet*, 2003; 34: 97–101.
119. Niederkofler V, Salie R, Sigrist M, and Arber S. Repulsive guidance molecule (RGM) gene function is required for neural tube closure but not retinal topography in the mouse visual system. *J Neurosci*, 2004; 24: 808–818.

120. Niederkofler V, Salie R, Arber S. Hemojuvelin is essential for dietary iron sensing, and its mutation leads to severe iron overload. *J Clin Invest*, 2005; 115: 2180–2186.
121. Nishi T, Forgac M. The vacuolar (H⁺)-ATPases: nature's most versatile proton pumps. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002; 3: 94–103.
122. Nissenson A., Berns J., Sakiewicz P., et al. Clinical evaluation of heme-iron polypeptide: sustaining a response to rHu EPO in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 255: 1468-70.
123. Nissenson A., Dickmeyer J., Nielsen J., et al. Heme-iron polypeptide maintains iron stores in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 233A.
124. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH, Snijders PJ, Rutten WP, Sandkuijl LA, Oostra BA, van Duijn CM, Heutink P. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* , 2001; 28: 213–214.
125. Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, Sharp JJ, Fujiwara Y, Barker JE, Fleming MD. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat Genet*, 2005; 37: 1264–1269.
126. O'Neil-Cutting M.A., Crosby W.H. The effect of antacids on the absorption of simultaneously ingested iron. *JAMA* 1986; 255: 1468-70.
127. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE, Dawood F, Ackerley C, Yazdanpanah M, Wilson GJ, Schwartz A, Liu PP, Backx PH. L-type Ca²⁺ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nat Med*, 2003; 9: 1187–1194.
128. Pantopoulos K, Hentze MW. Activation of iron regulatory protein-1 by oxidative stress in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95: 10559–10563.
129. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, Andres L, MacFarlane J, Sakellaropoulos N, Politou M, Nemeth E, Thompson J, Risler JK, Zaborowska C, Babakaiff R, Radomski CC, Pape TD, Davidas O, Christakis J, Brissot P, Lockitch G, Ganz T, Hayden MR, Goldberg YP. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*, 2004; 36: 77–82.
130. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*, 2001; 276: 7806–7810.
131. Pan B.T., Johnstone R. Selective externalization of the transferrin receptor by sheep reticulocytes in vitro. Response to ligands and inhibitors of endocytosis. *J Biol Chem* 1984; 259: 9776-82.
132. Parmley R.T., Barton J.C., Conrad M.E., et al. Ultrastructural cytochemistry and radioautography of hemoglobin-iron absorption. *Exp Mol Pathol* 1981; 34: 131-44.

133. Parmley R.T., Barton J.C., Conrad M.E. Ultrastructural localization of transferrin, transferrin receptor, and iron-binding sites on human placental and duodenal microvilli. *Br J Haematol* 1985; 60: 81-9.
134. Ponka P. Cellular iron metabolism. *Kidney Int* 1999; 69: S2-11.
135. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: a new look at an old disease. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2383–2397.
136. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*, 2001; 276: 7811–7819.
137. Pinkerton PH. Histological evidence of disordered iron transport in the x-linked hypochromic anaemia of mice. *J Pathol Bacteriol*, 1968; 95: 155–165.
138. Poss KD, Tonegawa S. Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94: 10919–10924.
139. Quigley JG, Yang Z, Worthington MT, Phillips JD, Sabo KM, Sabath DE, Berg CL, Sassa S, Wood BL, Abkowitz JL. Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis. *Cell*, 2004; 118: 757–766.
140. Raffin SB, Woo CH, Roost KT, Price DC, Schmid R. Intestinal absorption of hemoglobin iron-heme cleavage by mucosal heme oxygenase. *J Clin Invest*, 1974; 54: 1344–1352.
141. Rivera S, Liu L, Nemeth E, Gabayan V, Sorensen OE, and Ganz T. Hepcidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. *Blood* 2005; 105: 1797–1802.
142. Recalcati S, Taramelli D, Conte D, Cairo G. Nitric oxide-mediated induction of ferritin synthesis in J774 macrophages by inflammatory cytokines: role of selective iron regulatory protein-2 downregulation. *Blood*, 1998; 91: 1059–1066.
143. Reidel H.D., Remus A.J., Fitscher B.A., Stremmel W. Characterization and partial purification of a ferrireductase from human duodenal microvillus membranes. *Biochem J* 1995; 309: 745-48.
144. Roy C.N., Enns C.A. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood*. 2000; 96 (13): 4020–4027.
145. Robb A, Wessling-Resnick M. Regulation of transferrin receptor 2 protein levels by transferrin. *Blood*, 2004; 104: 4294–4299.
146. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*, 2003; 33: 21–22.
147. Rufenacht UB, Gouya L, Schneider-Yin X, Puy H, Schafer BW, Aquaron R, Nordmann Y, Minder EI, Deybach JC. Systematic analysis of molecular defects in the ferrochelatase gene from patients with erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet*, 1998; 62: 1341–1352.

148. Samad TA, Rebbapragada A, Bell E, Zhang Y, Sidis Y, Jeong S, Campagna JA, Perusini S, Fabrizio DA, Schneyer AL, Lin HY, Brivanlou AH, Attisano L, and Woolf CJ. DRAGON: a bone morphogenetic protein co-receptor. *J Biol Chem*, 2005; 280: 14122–14129.
149. Schimanski LM, Drakesmith H, Merryweather-Clarke AT, Viprakasit V, Edwards JP, Sweetland E, Bastin JM, Cowley D, Chinthammitr Y, Robson KJ, Townsend AR. In vitro functional analysis of human ferroportin (FPN) and hemochromatosis-associated FPN mutations. *Blood*, 2005; 105: 4096–4102.
150. Seligman P., Moor G., Schleicher R. Clinical studies of HIP: an oral heme-iron product. *Nutr Res* 2000;20: 1279-86.
151. Simovich M., Hainsworth L.N., Fields P.A., et al. Localization of the iron transport proteins Mobilferrin and DMT-1 in the duodenumthe surprising role of mucin. *Am J Hematol* 2003; 74: 32-45.
152. Sorensen M.M., Sorensen S.P.L. The protein in whey. *Cr Trav Lab Carlsberg* 1939; 13: 55-99.
153. Spivak J.L. Iron and the anemia of chronic disease. *Oncology (Huntingt)* 2002; 16 (Suppl.10): 25-33.
154. Sellers VM, Dailey TA, Dailey HA. Examination of ferrochelatase mutations that cause erythropoietic protoporphyria. *Blood*, 1998; 91: 3980–3985.
155. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, Khan Y, Warley A, McCann FE, Hider RC, Frazer DM, Anderson GJ, Vulpe CD, Simpson RJ, McKie AT. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*, 2005; 122: 789–801.
156. Smith TG, Serghides L, Patel SN, Febbraio M, Silverstein RL, Kain KC. CD36-mediated nonopsonic phagocytosis of erythrocytes infected with stage I and IIA gametocytes of Plasmodium falciparum. *Infect Immun*, 2003; 71: 393–400.
157. Theil EC. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *J Nutr*, 2003; 133: 1549–1553.
158. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*, 2002; 99: 3505–3516.
159. Thorstensen K., Romslo I. The transferrin receptorits diagnostic value and its potential as therapeutic target. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; Suppl.215: 113-20.
160. Tomita M., Bellamy W., Takase M., et al. Potent antibacterial peptides generated by pepsin digestion of bovine lactoferrin. *J Dairy Sci* 1991; 74: 4137-42.
161. Treffry A., Harrison P.M., Luzzago A., Cesareni G. Recombinant H-chain ferritinseffects of changes in the 3-fold channels. *FEBS Lett* 1989; 247: 268-72.
162. Tsushima RG, Wickenden AD, Bouchard RA, Oudit GY, Liu PP, Backx PH. Modulation of iron uptake in heart by L-type Ca²⁺ channel modifiers: possible implications in iron overload. *Circ Res*, 1999; 84: 1302–1309.

163. Tutois S, Montagutelli X, Da Silva V, Jouault H, Rouyer-Fessard P, Leroy-Viard K, Guenet JL, Nordmann Y, Beuzard Y, Deybach JC. Erythropoietic protoporphyria in the house mouse. A recessive inherited ferrochelatase deficiency with anemia, photosensitivity, and liver disease. *J Clin Invest*, 1991; 88: 1730–1736.
164. Umbreit J.N., Conrad M.E., Moore E.G., et al. Paraferritina protein complex with ferrireductase activity is associated with iron absorption in rats. *Biochemistry* 1996; 35: 6460-9.
165. Umbreit J.N., Conrad M.E., Moore E.G., Latour L.F. Iron absorption and cellular transport the mobilferrin / paraferritin paradigm. *Semin Hematol* 1998; 35: 13—26.
166. Umbreit J.N., Conrad M.E., Simovich M., el al. Identification and localization of iron transport proteins in normal and iron deficient cells. *Blood* 2000; 96: 221 A.
167. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, Gitschier J, Anderson GJ. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet*, 1999; 21: 195–199.
168. Wardrop SL, Richardson DR. The effect of intracellular iron concentration and nitrogen monoxide on Nramp2 expression and non-transferrin-bound iron uptake. *Eur J Biochem*, 1999; 263: 41–49.
169. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*, 2002; 100: 3776–3781.
170. Weiss G, Bogdan C, Hentze MW. Pathways for the regulation of macrophage iron metabolism by the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13. *J Immunol*, 1997; 158: 420–425.
171. Wingert RA, Brownlie A, Galloway JL, Dooley K, Fraenkel P, Axe JL, Davidson AJ, Barut B, Noriega L, Sheng X, Zhou Y, Zon LI. The chianti zebrafish mutant provides a model for erythroid-specific disruption of transferrin receptor 1. *Development*, 2004; 131: 6225–6235.
172. Worthington MT, Cohn SM, Miller SK, Luo RQ, Berg CL. Characterization of a human plasma membrane heme transporter in intestinal and hepatocyte cell lines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001; 280: G1172–G1177.
173. Vulpe C.D., Kuo Y.M., Murphy T.L., et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999; 21: 195-9.
174. Wada T. Aiba Y., Shimizu K., et al. The therapeutic effect of bovine lactoferrin in the host infected with *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 238-43.

175. Weiss G., Houston T., Kastner S., et al. Regulation of cellular iron metabolism by erythropoietin inactivation of iron-regulatory protein and upregulation of transferrin receptor expression in erythroid cells. *Blood* 1997; 89: 680-687.
176. 52. Wyllie J.C., Kaufman N. An electron microscopic study of heme uptake by rat duodenum. *Lab Invest* 1982; 47: 471-476.
177. Xu H, Jin J, DeFelice LJ, Andrews NC, Clapham DE. A spontaneous, recurrent mutation in divalent metal transporter-1 exposes a calcium entry pathway. *PLoS Biol*, 2004; 2: E50.
178. Yang F, Liu XB, Quinones M, Melby PC, Ghio A, Haile DJ. Regulation of reticuloendothelial iron transporter MTP1 (Slc11a3) by inflammation. *J Biol Chem*, 2002; 277: 39786–39791.
179. Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, Du T, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Strong R, Barasch J. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*, 2002; 10: 1045–1056.
180. Yoon D., Pastore Y.D., Divoky V. et al. Hypoxia-inducible factor-1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse. *J. Biol. Chem.* 2006; 281 (35): 25703–25711.
181. Yu J., Wessling-Resnick M. Structural and functional analysis of SFT, a stimulator of Fe transport. *J Biol Chem* 1998; 273: 21380-5.
182. Zhang AS, Xiong S, Tsukamoto H, Enns CA. Localization of iron metabolism-related mRNAs in rat liver indicate that HFE is expressed predominantly in hepatocytes. *Blood* , 2004; 103: 1509–1514.

Розділ 3

ЕРИТРОПОЕЗ, СТРУКТУРА І ФУНКЦІЇ ЕРИТРОЦИТІВ

3.1 Короткий екскурс в процеси еритропоезу

Кровотворна система є динамічною системою сукупності популяцій різноманітних клітин, які постійно оновлюються і спроможні виконувати вузькоспеціалізовані функції і мають досить обмежений життєвий цикл. Будь-яке відхилення в системі від стану динамічної рівноваги може призвести до тяжких наслідків для всього організму. Гемопоетичні клітини відрізняються між собою за ультраструктурою, функціональним властивостям і за ступенем зрілості.

Функціонування кісткового мозку залежить від багатьох факторів: проліферації родоначальних клітин, присутності і концентрації вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти, заліза, стану мікрооточення, від рівня регуляції специфічними (еритропоетин, КСФ, тромбопоетин) і неспецифічними (андрогени, тироксин тощо) гормонами; рівня контролю зворотніх зв'язків кількість нейтрофілів, лімфоцитів, тромбоцитів) тощо.

Такі функції як транспорт кисню, гемостаз, імунний захист, фагоцитоз здійснюється клітинами різних ліній диференціювання. В кожній клітинній лінії можна виділити декілька класів клітин: I - клітини-попередники, що морфологічно не розпізнаються; II - клітини-попередники, що морфологічно розпізнаються і здатні до поділу; III - неспроможні до поділу клітини, що дозрівають і водночас змінюються морфологічно.

Клітини, що утворюються в кістковому мозку рівномірно надходять в міру дозрівання в кровоносне русло, причому час циркуляції клітин різного типу є також постійним.

Для підтримки клітинного складу на належному рівні в організмі людини вагою 70 кг щодобово виробляється $2 \cdot 10^{11}$ еритроцитів, $45 \cdot 10^9$ нейтрофілів, $1 \cdot 10^9$ моноцитів, $175 \cdot 10^9$ тромбоцитів. У звичайних умовах кістковомозкове кровотворення не тільки покриває потреби організму але й виробляє досить великий запас клітин. Наприклад, зрілих нейтрофілів в кістковому мозку міститься в 10 разів більше ніж у периферичній крові, а ретикулоцитів міститься трьохдобовий запас. В процесі проходження станів диференціювання в гемопоетичних клітинах відбувається накопичення специфічних для клітин данного ряду білків та інших речовин. Розвиток гемопоетичної системи у людини починається рано, проходить з різною інтенсивністю, зі зміною переважно в різні гестаційні періоди локалізації кровотворення.

Звісно, що головною подією еритропоезу є синтез гемоглобіна (Hb) який починається вже на стадії базофільного нормоцита. Синтез Hb контролюється через ДНК: чим більше Hb в цитоплазмі нормоцита, тим повільніше відбувається синтез ДНК, який припиняється при вмісті Hb 13,5 пг при розрахунку на 1 диплоїдну клітину, та 27 пг - на тетраплоїдну.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

При нормобластичному еритропоезі вміст Нв досягає 13,5 пг на стадії оксифільного нормоцита, синтез ДНК зупиняється, ядро стає маленьким, пікнотичним, виштовхується з клітини, після чого клітина переходить в наступну стадію - кістково мозковий ретикулоцит. Таким чином, поліхроматофільні нормоцити це остання генерація в еритропоезічному паростку, здатна до поділу. При нормальному еритропоезі працює і інший механізм: у невеликій кількості клітин (близько 5%) порушується синхронізація синтезу Нв і ДНК. Синтез ДНК відбувається повільно, в результаті чого клітина підходить до мітозу з вмістом Нв, який дорівнює 27 пг, що блокує мітоз. Такі клітини нездатні до подальшого нормального розвитку, приречені на загибель або утворюють мегалоцити - гігантські еритроцити з різко скороченою тривалістю життя. Це явище отримало назву неефективного еритропоезу. Фізіологічне значення цього явища до кінця не з'ясовано.

3.2 Будова еритроцитів і їх метаболізм

Еритроцит людини є двобічно вгнутий диск діаметром 7,5-8,7 мкм і товщиною 1,5-2,8 мкм. Площа поверхні еритроцита на 30-40 % перевищує площу поверхні сфери також об'єму і складає 120-155 мкм². завдячуючи надмірній площі поверхні еритроцити здатні проходити через вузькі капіляри близько 3 мкм і щілини в селезінці шириною 0,2-0,5 мкм. В фізіологічних умовах еритроцити здатні значно деформуватися, не змінюючи об'єму і площі поверхні, що має визначальне значення для підтримання оптимальної дифузії газів. Основними параметрами, що визначають здатність деформування еритроцита є співвідношення площі мембрани до об'єму клітини, в'язкість внутрішньоклітинного вмісту (цитоплазматична в'язкість) і механічні (в'язкоеластичні) властивості клітинної мембрани. Цитоплазматична в'язкість еритроцита залежить від концентрації гемоглобіну, яка, в середньому, складає 330 г/л. При підвищенні показника концентрації гемоглобіну параметр плазматичної в'язкості зростає експоненціально, що супроводжується суттєвим зниженням деформування еритроцитів. Мембрана еритроцита складається із глікокалікса, ліпідного біпрошарку і цитоскелету. Ліпідний біпрошарок містить приблизно рівні частини холестерину і фосфоліпідів. Останні розміщені в мембрані асиметрично: в зовнішньому прошарку переважають сфінгомелін і фосфатидилхолін, у внутрішньому – фосфатидилетаноламін і фосфатидилсерин. Асиметрія підтримується специфічними контролюючими механізмами – ліпіди відносно вільно здатні переміщуватися всередині свого прошарку і дуже повільно можуть переміщатися в інший. Цитоскелет мембрани представлено білками, значну кількість яких складає спектрин, який з утворює із іншими білками, такими як актин, інтегральний білок тощо мережу, що фіксована із ліпідним біпрошарком. Така будова еритроцита забезпечує цілісність його мембрани навіть при значних деформаціях.

У нормі для еритроцитів властива висока здатність до деформації, що визначається в'язко еластичними властивостями мембрани, високим

співвідношенням площі до об'єму клітини і низькою в'язкістю внутрішньоклітинного вмісту. При патологічних станах і дії ушкоджуючих агентів відмічають зменшення здатності еритроцитів до деформування. Більшість факторів, які впливають на здатність еритроцитів до деформування, реалізують свою дію через еритроцитарну мембрану. Зниження деформування спостерігають при зменшенні в еритроцитах АТФ на 15% і більше, при підвищенні концентрації вільних іонів Ca^{2+} . Суттєвий вплив на показник деформування еритроцитів мають фізико-хімічні фактори плазми (рН, осмолярність, газовий склад, температура). Оптимальну здатність до еритроцитів до деформування спостерігають при рН 7,4. При зрушенні рН в бік ацидозу або алкалозу деформування зменшується, що є наслідком зміни структури еритроцитарної мембрани. Деформування еритроцитів не залежить від вмісту кисню в крові і дещо зменшується при зростанні парціального тиску CO_2 . Температура має двояку дію на здатність еритроцитів до деформування: при короткотривалому її підвищенні показник зростає, але при тривалому – знижується, що пояснюють із зменшенням вмісту АТФ і дефосфорилуванням спектрину.

Деформування зменшується і по мірі старіння еритроцитів, що є результатом хімічних і механічних стресів, яким клітини піддаються в кровообігу впродовж свого життя – близько 120 діб. Цитокінетичними дослідженнями встановлено, що за цей час еритроцити здійснюють понад 200000 циклів, кожен із яких включає перебування в крупних судинах, капілярах мікроциркуляторного русла, трабекулах селезінки. Природне старіння супроводжується змінами геометричних і механічних параметрів еритроцитів: зменшується об'єм і площа поверхні (за рахунок процесів мікровезикуляції), тоді як вміст гемоглобіну залишається незмінним, відповідно зростає його концентрація і показник цитоплазматичної в'язкості, зменшується здатність до деформації.

Чисельні патологічні стани, зокрема, що супроводжуються активізацією вільно-радикального окислення, асоціюються з вираженими змінами реологічних властивостей крові: збільшенням в'язкості крові, агрегаційної активності, зменшенням осмотичної резистентності і здатності до деформування. Установлено зв'язок показника здатності еритроцитів до деформування і киснево-транспортної функції крові, активністю перекисного окислення ліпідів, станом антиоксидантного захисту. Вищевказане дозволило рекомендувати показник здатності еритроцитів до деформування у якості інтегрального показника, що характеризує стан кисневого забезпечення і антиоксидантного потенціалу організму.

Впродовж життєвого циклу еритроцита відбувається незворотне зменшення площі його поверхні в результаті процесу мікровезикуляції (екзовезикуляції), що забезпечує видалення ушкоджених ділянок цитоплазматичної мембрани. Поновлення фосfolіпідного прошарку мембрани відбувається в результаті спрямованого вигинання мембрани назовні із наступним утворенням мікровезикули та її подальшим злуцненням.

Ушкодження мембран еритроцитів в результаті активації процесів перекисного окислення ліпідів призводить до посилення процесу мікровезикуляції, яка може стати патологічною. На зовнішню поверхню мембран виходять внутрішньоеритроцитарні фосфоліпіди, яким властива тромбопластинова активність. Еритроцити з пошкодженими мембранами утворюють в мікросудинах еритроцитарні агрегати, навколо яких накопичуються тромбоцити, з'являються нитки фібрину. Значна кількість фрагментів еритроцитарних мембран (мікровезикул) в кровообігу може ініціювати процеси дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові. Лабораторними критеріями патологічної мікровезикуляції можуть служити трансформування еритроцитів із дискоцитів в ехіноцити і зниження здатності до деформування еритроцитів. Фізіологічна агрегація еритроцитів характеризується утворенням лінійних ланцюжків у вигляді монетних стовпчиків. Гідродинамічна дезагрегація еритроцитів у судинному руслі є незаперечною умовою нормального кровообігу.

Перелік використаної літератури до розділу 3

1. Денисова О.Н., Землянских Н.Г., Бабийчук Л.А. [и др.]. Модификация мембрано-цитоскелетного комплекса эритроцитов животных под действием факторов низкотемпературного воздействия // Проблемы криобиологии. — 2008. — Т.18, № 2. — С. 244.
2. Морозова В.Т., Луговская С.А., Почтарь М.Е. Эритроциты: структура, функции, клинико-диагностическое значение // Клиническая лабораторная диагностика. — 2007. — № 10. — С. 21–35.
3. Орлик В.В. Комплексне біохімічне дослідження показників гліколізу в еритроцитах активних донорів крові // Сімейна медицина. – 2017. - № 2 (70). – С. 145-146.
4. Песоцька Л.А. Діагностика порушень обміну заліза і морфометричний аналіз еритроцитів у донорів крові // Сімейна медицина. – 2017. - № 2 (70). – С. 142-144.
5. Песоцкая Л.А. Характеристика некоторых показателей эритроцитарного метаболизма при регулярном донорстве крови // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2017. — Т. 3, № 2. – С. 202-205.
6. Суханов Ю.С., Рагимов А.А., Байрамалибейли И.Э. [и др.] Практические аспекты кругооборота гемового железа // Вестник службы крови России. — 2008. — № 2. — С. 3–5.
7. Сергиенко Л.И. Клиническое значение параметров ретикулоцитов // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2015. — № 2 (02). – С. 142-148.
8. Коломоєць М.Ю., Антофійчук М.П., Ходоровський В.М. [та ін.] Структурно–функціональні властивості еритроцитів при експериментальній залізодефіцитній анемії // Нове в гематології та трансфузіології. — 2008. — Вип. 8. — С. 210–211.

9. Шкляев А.Е., Корепанов А.М., Никитин Е.Н. Функциональное состояние эритроцитов при железодефицитной анемии // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2015. — № 1 (01). — С. 113-117.
10. Beaumont C., Beris P., Beuzard Y., Brungara C. (ed.) Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. The Handbook — Genova: Litoprint, 2006 — 501 p.
11. Goodnough L.T., Skikne B. Brugnara C. Erythropoietin, iron and erythropoiesis // Blood. — 2000. — Vol. 96, № 3. — P. 823–833.
12. Beutler E., Coller B.S., Lichnman M.A. [et al.]. Morphology of the erythron // Williams Hematology. — 6th ed.— Mc Graw-Hill, 2001. — P. 271–288.

Розділ 4.

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ДОНАЦІЙ ЗА
ДАНИМИ КОМПЛЕКСНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ,
МОРФОЛОГІЧНИХ, БІОХІМІЧНИХ ТА БІОФІЗИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
КРОВІ ДОНОРІВ**

4.1. Обстежені донори крові

Методологічною основою даного дослідження є системний підхід, який дозволив різнобічно вивчити лабораторні, морфологічні, біохімічних і біофізичні характеристики еритроцитів донорської крові та визначити патогенетичний зв'язок порушень метаболічних процесів у еритроцитах донорів крові залежно від тривалості донорського стажу. До дослідження було залучено 459 донорів, які брали участь у донорстві на клінічних базах кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України - ДП «Дорожня станція переливання крові Південно-Західної залізниці» та КЗ «Київський міський центр крові».

Усі донори були обстежені у ДП «Дорожня станція переливання крові Південно-Західної залізниці» відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів», як донори, кров яких використовується для виготовлення компонентів.

Перед здаванням крові донори проходили анкетування та медичний огляд кваліфікованими спеціалістами відповідно до вимог діючого «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів». У кожного донора визначали вміст гемоглобіну (норма: чоловіки – не менше 130 г/л, жінки – не менше 120 г/л). За результатами обстеження донорам визначали обсяг донації крові (максимально допустима доза – 450 мл, без урахування крові, вилученої для аналізів, об'ємом до 40 мл). Для активних донорів крові обов'язково враховували допустимий інтервал між послідовними донаціями крові, який не повинен бути меншим, ніж 60 днів від дня попередньої донації, а також щорічну кількість донацій – не більше 5 для чоловіків та не більше 4 для жінок.

Після донації у крові донорів визначали рівень аланінамінотрансферази (АлАТ; норма – 0,1–0,68 ммоль/год-л) та здійснювали перевірку на наявність маркерів гемотрансмісивних інфекцій (ВІЛ-1/2, гепатиту В, гепатиту С, сифілісу).

У відповідності з завданнями дисертаційної роботи обстежено 459 донорів крові (231 чоловіків і 228 жінок), серед яких – 299 активних донорів (148 чоловіків і 151 жінок), які здавали кров регулярно, не менше трьох разів на рік і 160 первинних донорів резерву (83 чоловіки і 77 жінок), які здавали кров уперше. Первинні донори резерву склали контрольну групу – це контрольна група нашого спостереження.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Відповідно до класифікації віку (ВООЗ, 1991 р.) первинних донорів розділили на три підгрупи: донори молодого віку – 48 (26 чоловіків та 22 жінки) віком від 20 до 34 років, донори зрілого віку – 62 донори (30 чоловіків та 32 жінки) віком від 35 до 44 років, донори середнього віку – 50 (27 чоловіків та 23 жінки) віком від 45 до 59 років.

У контрольній групі вік обстежених первинних донорів, у середньому, становив $38,90 \pm 1,31$ років, при індивідуальних коливаннях від 20 до 59 років. Середній вік донорів-чоловіків становив $39,66 \pm 1,53$ роки, при індивідуальних коливаннях від 22 до 59 років. Середній вік донорів-жінок становив $37,56 \pm 2,45$ років, при індивідуальних коливаннях від 20 до 57 років.

Усі 160 первинні донори були практично здорові і за результатами анкетування, огляду спеціалістів та визначення вмісту гемоглобіну допущені до здавання крові. Результати обстеження заної крові на наявність маркерів гемотрансмісивних інфекцій були негативними. Вміст аланінамінотрансферази не перевищував максимально допустимих значень.

Оскільки контрольна група у нас представлена первинними донорами, то для зручності систематизації і відтворення отриманих результатів наукового пошуку, об'єктивізації при співставленні даних досліджень, усі обстежені активні донори, залежно від тривалості донорського стажу і, відповідно, зростання ймовірності виникнення прихованих порушень метаболізму еритроцитів, були розділені на три групи:

перша (I) група – 146 донорів (76 чоловіків і 70 жінок), донорський стаж яких тривав від 2 до 5 років (кількість донацій крові у чоловіків складала $10,41 \pm 0,96$ при індивідуальних коливаннях показника від 3 до 24, у жінок – $8,42 \pm 1,47$ при індивідуальних коливаннях показника від 3 до 18).

Середній вік активних донорів I групи становив $38,49 \pm 1,43$ років, при індивідуальних коливаннях від 20 до 58 років. Середній вік донорів-чоловіків становив $39,18 \pm 1,65$ років, при індивідуальних коливаннях від 20 до 58 років. Середній вік донорів-жінок становив $36,25 \pm 2,89$ років, при індивідуальних коливаннях від 22 до 58 років.

Друга (II) група – 98 донорів (43 чоловіків та 55 жінок), тривалість донорського стажу яких становила від 6 до 9 років (кількість донацій крові у чоловіків складала $28,33 \pm 1,47$ при індивідуальних коливаннях показника від 18 до 44, у жінок – $27,71 \pm 1,23$ при індивідуальних коливаннях показника від 23 до 32).

Вік активних донорів II групи, у середньому, становив $41,32 \pm 1,71$ рік, при індивідуальних коливаннях від 26 до 59 років. Вік донорів-чоловіків, у середньому, становив $41,08 \pm 1,89$ рік, при індивідуальних коливаннях від 28 до 59 років. Вік донорів-жінок, у середньому, становив $42,14 \pm 4,19$ роки, при індивідуальних коливаннях від 26 до 57 років.

Третя (III) група – 55 донорів (29 чоловіків та 26 жінок), донорський стаж яких тривав понад 10 років (кількість донацій крові у чоловіків складала $48,95 \pm 1,38$ при індивідуальних коливаннях показника від 37 до 59, у жінок – $49,00 \pm 5,11$, при індивідуальних коливаннях показника від 39 до 66).

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Середній вік активних донорів III групи становив $44,82 \pm 1,28$ роки, при індивідуальних коливаннях від 32 до 56 років. Середній вік донорів-чоловіків становив $44,27 \pm 1,44$ роки, при індивідуальних коливаннях від 32 до 54 років. Середній вік донорів-жінок становив $46,83 \pm 2,86$ років, при індивідуальних коливаннях від 40 до 56 років.

Вік обстежених активних донорів, у середньому, становив $40,90 \pm 0,91$ років, при індивідуальних коливаннях від 20 до 59 років. Середній вік донорів-чоловіків становив $41,04 \pm 1,01$ років, при індивідуальних коливаннях від 20 до 59 років. Середній вік донорів-жінок становив $40,44 \pm 2,07$ років, при індивідуальних коливаннях від 22 до 58 років.

Групи обстежених донорів однорідні за віковою і статевую структурою.

Дослідження було дозволено етичним комітетом Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

В роботі використовували наступні методи досліджень: загальноклінічні лабораторні, біохімічні, біохімічні спеціальні, методи радіоімунного та імуноферментного аналізу, атомно-абсорбційної спектроскопії, статистичні.

Для проведення досліджень використовували приладами і реактиви, зареєстровані та сертифіковані для використання в Україні. Прилади проходили метрологічний контроль відповідно до встановленої періодичності.

Підрахунок концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, еритроцитарних індексів проводили у лабораторії ДП «Дорожня станція переливання крові Південно-Західної залізниці» на автоматичному гематологічному аналізаторі «PCE-210» фірми «ERMA» (Японія).

Визначення вмісту заліза в сироватці крові проводили за батофенантроліновою методикою. Показник загальної залізовв'язуючої здатності сироватки крові визначали за насиченням трансферину тривалентним залізом. Ненасичену (латентну) залізовв'язуючу здатність сироватки крові вираховували як різницю між загальною залізовв'язуючою здатністю сироватки та вмісту в ній заліза. Коефіцієнт насичення трансферину залізом обчислювали як відношення вмісту сироваткового заліза до загальної залізовв'язуючої здатності сироватки. Вміст трансферину в сироватці визначали за показником загальної залізовв'язуючої здатності сироватки. Вміст феритину в сироватці визначали радіоімунологічним методом за допомогою набору "ИРМО-ФЕРРИТИН" (Республіка Білорусь).

Визначення спектру хімічних елементів (ХЕ) у відмитих еритроцитів вивчали методом ААС на спектрофотометрі - «Techtron-AA-4» фірми Varian (Австралія) за методикою Глазкова В. И., Ларского Э. Г. (1971). Вміст ХЕ в пробах, що аналізували, виражали в мкг/г маси висушених еритроцитів.

Визначення вмісту заліза і міді у відмитих еритроцитах периферичної венозної крові проводили в хімічно-аналітичній лабораторії Інституту електрозварювання НАН України ім. Є.О. Патона (м.Київ) за консультативної і методичної допомоги хіміка-аналітика Е. Я. Лебедевої.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Механічну резистентність еритроцитів визначали за методикою Мармонта-Біанкі (1997), а кислотну резистентність еритроцитів - за методикою І. І. Гітельзона і І. А. Терскова (1959).

Для оцінки параметрів в'язкості крові, агрегації еритроцитів, тромбоцитів, нами було обрано простий, доступний у виконанні, спосіб оцінки реологічних властивостей за методикою С.И. Моисеева и соавт. (1990). Даний спосіб включає комплекс методів, що дозволяє без застосування спеціального устаткування впродовж 20 хв оцінювати основні фактори, що є визначальними для характеристики в'язкості крові - агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, здатність до деформування еритроцитів, гематокрит.

Показник оптичної щільності еритроцитів визначали за методикою Д. Даноп, І. Маріковаські (1964).

Для визначення фізико-хімічних параметрів проникливості еритроцитарних мембран використовували методику Кулапиной О.И. и соавт. (2006).

Показник розподілу еритроцитів за об'ємом клітин проводили автоматичним методом на автоматичному геманалізаторі «PCE-210» фірми «ERMA» (Японія).

Визначення показника ефективності еритропоезу проводили за методикою Г. И. Козинца і співавт. (1988).

Всі дані, отримані в результаті проведеного дослідження, були статистично оброблені. У роботі аналізувалась вибірка обсягом спостереження з використання t-критерію Стьюдента та непараметричного аналізу середніх Уїтні-Манна, кореляційний аналіз, дисперсійний аналіз.

Аналіз даних проводився за допомогою пакетів програм IBM SPSS Statistics 22.0 та Excel XP.

4.2. Характеристика первинних донорів крові за даними комплексних клініко-лабораторних, морфологічних, біофізичних і біохімічних досліджень периферичної крові

Обстежено 160 донорів (83 чоловіки та 77 жінок), які здійснювали донацію вперше в житті – вони склали першу (I), контрольну групу спостереження. Відповідно до класифікації віку (ВООЗ, 1991 р.) первинних донорів (контрольна група, n=160) розділили на три підгрупи: донори молодого віку – 48 (26 чоловіків та 22 жінки) віком від 20 до 43 років, донори зрілого віку – 62 донори (30 чоловіків та 32 жінки) віком від 35 до 44 років, донори середнього віку – 50 (27 чоловіків та 23 жінки) віком від 45 до 59 років (див. табл. 1).

Таблиця 1

Гендерна структура обстежених первинних донорів залежно від віку (n=160)

Вік донорів, роки	Чоловіки (n)	Жінки (n)	Всього (n)
Молодий, 20 - 34	26	22	48
Зрілий, 35 - 44	30	32	62
Середній, 45 - 60	27	23	50
Разом	83	77	160

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Активних донорів (n=299) розподілили на 3 групи: I (n=146) – донорський стаж 2 - 5 років, із них молодого віку 41 донор (22 чоловіки та 19 жінок), зрілого віку – 56 донорів (29 чоловіків та 27 жінок), середнього віку 49 донорів (25 чоловіків та 24 жінки); II (n=98) – 6-9 років, із них молодого віку 33 донори (13 чоловіків та 19 жінок), зрілого віку – 41 донор (16 чоловіків та 25 жінок), середнього віку 24 донори (14 чоловіків та 11 жінок); і III (n=55) – 10 і більше років, із них молодого віку 19 донорів (11 чоловіків та 8 жінок), зрілого віку – 19 донорів (8 чоловіків та 11 жінок), середнього віку 17 донорів (10 чоловіків та 7 жінок). Дані наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Структура обстежених активних донорів залежно від донорського стажу, віку та статі (n=299)

Донорський стаж, роки	Молодий вік, 20 – 34 років		Зрілий вік, 35 – 44 років		Середній вік, 45 – 60 років		Всього (n)
	чоловіки (n)	жінки (n)	чоловіки (n)	жінки (n)	чоловіки (n)	жінки (n)	
2 - 5	22	19	29	27	25	24	146
	(n=41)		(n=56)		(n=49)		
6 - 9	13	19	16	25	14	11	98
	(n=33)		(n=41)		(n=24)		
10 і більше	11	8	8	11	10	7	55
	(n=19)		(n=19)		(n=17)		
Разом	46	46	53	63	49	42	299
	(n=92)		(n=116)		(n=91)		

Концентрація гемоглобіну у групі первинних донорів, у середньому, становила (138,88±0,95) г/л. Концентрація гемоглобіну в обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становила (142,72±0,81) г/л, при індивідуальних коливаннях показників від 135 г/л до 150 г/л, а у жінок – (132,06±0,89) г/л, при індивідуальних коливаннях від 127 г/л до 140 г/л. Концентрація гемоглобіну у донорів-чоловіків була вищою, ніж у донорів-жінок (p<0,001).

Кількість еритроцитів у групі первинних донорів, у середньому, становила (4,63±0,03)×10¹²/л. Кількість еритроцитів у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становила (4,76±0,03)×10¹²/л, а у жінок – (4,40±0,03)×10¹²/л, при індивідуальних коливаннях показників у чоловіків – від 4,5×10¹²/л до 5,0×10¹²/л, а у жінок – від 4,2×10¹²/л до 4,7×10¹²/л. Кількість еритроцитів у донорів-чоловіків вища, ніж у донорів-жінок (p<0,001).

Кількість лейкоцитів у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становила (6,86±0,21)×10⁹/л, при індивідуальних коливаннях показників від 4,4×10⁹/л до 8,6×10⁹/л, а у жінок – (6,79±0,29)×10⁹/л, при індивідуальних коливаннях показника від 4,8×10⁹/л до 9,2×10⁹/л. В цілому у групі первинних донорів кількість лейкоцитів становила (6,83±0,17)×10⁹/л.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Кількість тромбоцитів у групі первинних донорів, у середньому, становила $(203,40 \pm 1,97) \times 10^9/\text{л}$. Кількість тромбоцитів у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становила $(204,38 \pm 2,69) \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – $(201,76 \pm 2,71) \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях показників у чоловіків – від $180 \times 10^9/\text{л}$ до $230 \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – від $190 \times 10^9/\text{л}$ до $210 \times 10^{12}/\text{л}$.

Кількість ретикулоцитів у групі первинних донорів, в середньому, становила $(0,88 \pm 0,05) \%$. Кількість ретикулоцитів у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становила $(0,87 \pm 0,05)$, а у жінок – $(0,88 \pm 0,04) \%$.

У обстежених первинних донорів статистично достовірної різниці між середніми значеннями показників кількості лейкоцитів, тромбоцитів і ретикулоцитів залежно від статі і віку нами не виявлено ($p > 0,05$).

Показник МСН у первинних донорів, в цілому, становив $(30,63 \pm 0,25)$ пг, при коливанні показника від 27 до 33 пг. У донорів-жінок даний показник, в середньому, складав $(29,40 \pm 0,42)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 27 до 31 пг, а у чоловіків, відповідно – $(31,13 \pm 0,24)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 28 до 33 пг. Достовірних відмінностей показника МСН у обстежених нами первинних донорів залежно від статі не виявлено ($p > 0,05$).

Показник МСV у всіх первинних донорів, в цілому, становив $(93,41 \pm 0,91)$ fl, при коливанні показника від 84 до 97 fl. У донорів-жінок означений показник, в середньому, складав $(94,22 \pm 1,69)$ fl при індивідуальних коливаннях від 89 до 97 fl, а у чоловіків, відповідно – $(92,29 \pm 1,01)$ fl, при індивідуальних коливаннях від 84 до 96 fl. Достовірних відмінностей показника МСV у контрольній групі залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

Показник МСНС у всіх первинних донорів, в цілому, становив $(34,38 \pm 0,23) \%$, при коливанні показника від 33 до 35 %. У донорів-жінок показник МСНС, в середньому, складав $(34,35 \pm 0,31) \%$ при індивідуальних коливаннях від 33 до 35 %, а у чоловіків, в середньому, – $(34,41 \pm 0,41) \%$, при індивідуальних коливаннях показника від 33 до 35 %. Достовірних відмінностей показника МСНС залежно від статі та віку нами не виявлено ($p > 0,05$).

Нами було проведено цитометричні дослідження еритроцитів периферичної крові у первинних донорів. Встановлено, що показник середнього діаметру еритроцита становив $(7,192 \pm 0,06)$ мкм³, частка мікро- і шизоцитів складала $(4,80 \pm 0,14)$ фл, показник анізоцитозу був в межах $(4,02 \pm 0,14) \%$, кількість дискоцитів складала $(80,41 \pm 0,45) \%$, а відсоток аномальних форм еритроцитів був в межах $(19,59 \pm 0,55) \%$. У первинних донорів нами не виявлено достовірної різниці між середніми значеннями показників середнього діаметру еритроцитів, кількості мікро- і шизоцитів, показника анізоцитозу, відсотка дискоцитів, аномальних форм еритроцитів залежно від статі, віку ($p > 0,05$).

Показник ЗС у групі первинних донорів, у середньому, становив $(20,04 \pm 2,03)$ мкмоль/л. Вміст ЗС у донорів-чоловіків був більшим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,01$).

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

ЗЗС у групі первинних донорів, у середньому, становила (57,25±2,49) мкмоль/л. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив (56,52±2,37) мкмоль/л, а у жінок – (58,55±2,20) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 52,05 до 61,03 мкмоль/л, а у жінок – від 54,87 до 62,05 мкмоль/л. ЗЗС у донорів-жінок була більша, ніж у донорів-чоловіків ($p<0,01$).

Показник НЗС у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив (35,77±4,07) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 28,05 до 43,37 мкмоль/л, а у жінок – (39,78±3,53) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 34,18 до 45,65 мкмоль/л. В цілому у групі первинних донорів НЗС становила (37,21±4,31) мкмоль/л. НЗС у донорів-жінок була більша, ніж у донорів-чоловіків ($p<0,01$).

Показник НТЗ у групі первинних донорів, у середньому, становив (35,18±4,90) %. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив (36,88±4,74) %, а у жінок – (32,17±3,63) %, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 28,60 до 46,10 %, а у жінок – від 26,40 до 38,30 %. Показник НТЗ у донорів-чоловіків був більшим, ніж у донорів-жінок ($p<0,01$).

Вміст ТФ у сироватці крові у групі первинних донорів, у середньому, становив (2,23±0,10) г/л. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив (2,20±0,09) г/л, а у жінок – (2,28±0,09) г/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 2,03 до 2,38 г/л, а у жінок – від 2,14 до 2,42 г/л. Вміст ТФ у сироватці крові у донорів-жінок був більший, ніж у донорів-чоловіків ($p<0,01$).

Показник вмісту ФН у сироватці крові обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив (24,91±2,14) мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 20,64 до 30,12 мкг/л, а у жінок – (19,19±1,41) мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 17,15 до 21,82 мкг/л. В цілому у групі первинних донорів вміст ФН становив (22,85±3,36) мкг/л. Показник вмісту ФН у сироватці крові донорів-чоловіків був більший, ніж у донорів-жінок ($p<0,001$).

У донорів молодого віку вміст ЗС, у середньому, становив (21,43±1,56) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 19,1 до 24,0 мкмоль/л. Вміст ЗС у донорів зрілого віку, у середньому, становив (20,17±1,86) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,4 до 24,6 мкмоль/л. У донорів середнього віку вміст ЗС, у середньому, становив (18,03±1,14) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 16,4 до 19,8 мкмоль/л.

Вміст ЗС у первинних донорів крові молодого віку був більшим, ніж у донорів зрілого ($p<0,05$) і середнього ($p<0,001$) віку. Вміст ЗС у донорів зрілого віку був більшим, ніж у донорів середнього віку ($p<0,01$).

Вміст ТФ у сироватці крові донорів молодого віку, у середньому, становив (2,13±0,06) г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,03 до 2,24 г/л. У донорів зрілого віку вміст ТФ у сироватці крові, у середньому, становив (2,24±0,05) г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,15 до 2,35 г/л. Вміст ТФ у сироватці крові донорів середнього віку, у середньому,

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

становив $(2,35 \pm 0,05)$ г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,26 до 2,42 г/л.

У донорів молодого віку вміст ФН у сироватці крові, у середньому, становив $(24,01 \pm 4,17)$ мкг/мл, при індивідуальних коливаннях показника від 17,21 до 30,12 мкг/мл. Вміст ФН у сироватці крові донорів зрілого віку, у середньому, становив $(22,88 \pm 3,08)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,49 до 26,55 мкг/мл. У донорів середнього віку вміст ФН у сироватці крові, у середньому, становив $(21,34 \pm 2,18)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,15 до 24,21 мкг/мл.

Вміст ФН у сироватці крові донорів молодого віку був більшим, ніж у донорів середнього віку ($p < 0,05$). Нами не виявлено достовірної різниці між показниками вмісту ФН у сироватці крові первинних донорів крові молодого і зрілого віку та зрілого і середнього віку ($p > 0,05$).

Крім зазначених вище загальноживаних методів досліджень, що дозволяють оцінити стан обміну заліза у організмі людини, нами проведено спеціальне визначення вмісту заліза і міді в еритроцитах периферичної крові. На сьогодні відомо, що еритроцити периферичної венозної крові є динамічним депо хімічних елементів і, зокрема, заліза у організмі. Вміст заліза у еритроцитах може змінюватись залежно від його участі у компенсаторно-приспосувальних реакціях у організмі, та від потреб у ньому еритропоезу для забезпечення синтезу гемоглобіну. Обмін заліза надзвичайно тісно пов'язаний із обміном міді. Мідь є структурним компонентом такої важливої оксидази плазми крові як церулоплазмін.

Вміст заліза у відмитих еритроцитах периферичної венозної крові первинних донорів, у середньому, становив $(27,20 \pm 0,05)$ мкг/г. Вміст заліза в еритроцитах у донорів-чоловіків, у середньому, становив $(27,34 \pm 0,06)$ мкг/г, а у жінок – $26,95 \pm 0,06$ мкг/г. Індивідуальні коливання вмісту заліза в еритроцитах у донорів-чоловіків були від 26,22 мкг/г до 27,74 мкг/г, а у жінок – від 26,23 мкг/г до 27,34 мкг/г. У обстежених нами донорів-чоловіків вміст заліза був достовірно вищим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,001$). Статистично достовірної різниці між середніми значеннями вмісту заліза в еритроцитах периферичної крові обстежених первинних донорів залежно від віку нами не виявлено ($p > 0,05$).

Вміст міді в еритроцитах первинних донорів, в середньому, складав $(0,0004 \pm 0,00002)$ мкг/г. У обстежених первинних донорів-чоловіків вміст міді був достовірно вищим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,01$), при індивідуальних коливаннях її вмісту у чоловіків від 0,00033 до 0,00065 мкг/г, а у жінок – від 0,00027 до 0,00045 мкг/г.

Достовірної різниці вмісту заліза, міді в еритроцитах периферичної крові обстежених первинних донорів залежно від віку нами не виявлено ($p > 0,05$).

Показник РЕОК у всіх первинних донорів крові становив $(79,81 \pm 0,81)$ фл, при індивідуальних значеннях коливання показника від 79,01 до 80,71 фл. Достовірної різниці показник РЕОК у обстежених первинних донорів залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Нами встановлено, що помилки середніх значень для популяцій еритроцитів коливались в межах 0,4-4,1% базових величин і у більшості випадків не перевищували 1-2%. Іншими словами, згідно до критеріїв прийнятих в біології і медицині, досягнута в дослідженні точність визначень є достатньо високою. Отримані дані цілком надійні, їх можна із впевненістю використовувати в практичній роботі як орієнтири порівняння.

Показник РЕЩ у первинних донорів крові становив $(0,006 \pm 0,001)$ г/мл, при індивідуальних значеннях коливання показника від $(0,005 \pm 0,001)$ до $(0,007 \pm 0,001)$ г/мл. Достовірної різниці показник РЕЩ у обстежених первинних донорів залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

У первинних донорів не виявлено достовірних відмінностей показників агрегації еритроцитів, коефіцієнту агрегації тромбоцитів, гематокриту залежно від статі ($p > 0,05$).

Нами установлено, що в групі первинних донорів концентрація сухої речовини в еритроцитах С % становила $(43,74 \pm 0,11)$ г на 100 мл, показник вмісту сухої речовини в еритроциті становив $(27,54 \pm 0,17)$ пг, вміст води в еритроциті складав $(67,09 \pm 0,18)$ %, а ППМЕ становив $(1,49 \pm 0,01)$ у.о. У первинних донорів не виявлено достовірних відмінностей показників концентрації сухої речовини в еритроцитах, вмісту сухої речовини в еритроциті, вміст води в еритроциті і ППМЕ залежно від статі ($p > 0,05$).

Нами установлено, що в групі первинних донорів показник фрагментації еритроцитів становив $(1,74 \pm 0,09)$ % при коливаннях індивідуальних значень 0,75 - 3 %. Як видно із наведених в табл. 3.14 даних, у первинних донорів не виявлено достовірних відмінностей показника фрагментації еритроцитів залежно від статі ($p > 0,05$).

У жодній із 160 проб при дослідженні теплової резистентності еритроцитів ми не спостерігали забарвлення плазми крові в рожевий колір, тобто факт теплового гемолізу еритроцитів був відсутній.

Дослідження еритрограм із використанням 0,002 Н розчину соляної кислоти у первинних донорів показало, що вони характеризувалися слабким зниженням кривої до 2 хвилин, швидким підвищенням з максимумом до 3'30" із наступним поступовим зниженням та досягненням нульової відмітки до 7'30".

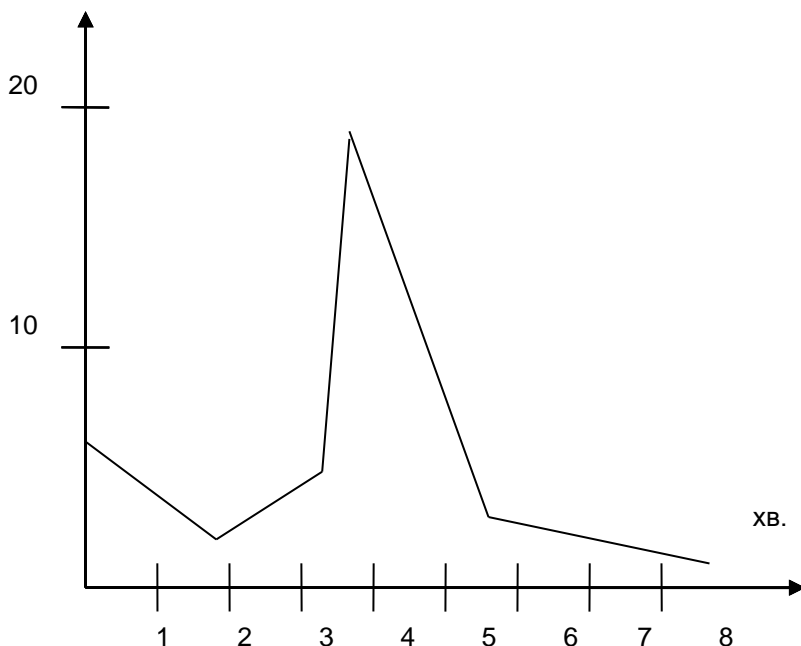


Рис. 1 Середня еритрограма для крові первинних донорів (одержана в результаті виведення середніх чисел із аналізів 160 осіб).

Нами встановлено, що в групі первинних донорів ПЕЕ становив $(0,070 \pm 0,0010) \cdot 10^{12}/\text{л}$. У первинних донорів-жінок ПЕЕ, в середньому, становив $(0,069 \pm 0,0021) \cdot 10^{12}/\text{л}$, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(0,071 \pm 0,0019) \cdot 10^{12}/\text{л}$. Насамперед, ПЕЕ у первинних донорів – $(0,07 \pm 0,001) \cdot 10^{12}/\text{л}$, демонструє, що саме така кількість еритроцитів утворюється і виходить в один літр периферичної крові у даної категорії донорів (а, відповідно, і у здорових осіб) щодоби.

Нами встановлено, що в групі первинних донорів вміст 2,3-ДФГ в еритроцитах первинних донорів становив $(13,52 \pm 0,54)$ мкмоль/г гемоглобіну. У первинних донорів-жінок вміст 2,3-ДФГ в еритроцитах, в середньому, становив $(13,47 \pm 0,71)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $13,64 \pm 0,63$ мкмоль/г гемоглобіну.

Нами встановлено, що в групі первинних донорів вміст АТФ в еритроцитах первинних донорів становив $(3,28 \pm 0,17)$ мкмоль/г гемоглобіну. У первинних донорів-жінок вміст АТФ в еритроцитах, в середньому, становив $(3,29 \pm 0,34)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(3,27 \pm 0,21)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Вміст АДФ в еритроцитах первинних донорів становив $(1,21 \pm 0,08)$ мкмоль/г гемоглобіну. У первинних донорів-жінок вміст АДФ в еритроцитах, в середньому, становив $(1,20 \pm 0,12)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(1,22 \pm 0,09)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Вміст АМФ в еритроцитах первинних донорів становив $(0,40 \pm 0,03)$ мкмоль/г гемоглобіну. У первинних донорів-жінок вміст АМФ в еритроцитах, в середньому, становив $(4,90 \pm 0,54)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(0,39 \pm 0,07)$ мкмоль/г гемоглобіну.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Сумарно вміст АТФ+АДФ+АМФ в еритроцитах первинних донорів становив $(4,89 \pm 0,28)$ мкмоль/г гемоглобіну. У первинних донорів-жінок вміст АМФ в еритроцитах, в середньому, становив $(4,90 \pm 0,54)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(4,88 \pm 0,37)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Результати проведених нами клініко-лабораторних, морфологічних, біохімічних і біофізичних досліджень: визначення індексів еритроцитів, підрахунок кількості ретикулоцитів, визначення показників РЕОК, РЕЩ, параметрів агрегації і проникливості еритроцитарних мембран, теплової, механічної і кислотної резистентності еритроцитів, показника ефективності еритропоезу, вивчення стану енергетичного обміну в еритроцитах первинних донорів свідчать, що обстежені особи, що входять до сформованої контрольної групи донорів є практично здоровими, оскільки отримані нами результати відповідають нормальним віковим фізіологічним значенням.

4.3. Характеристика активних донорів крові з донорським стажем 2-5 років за даними комплексних клініко-лабораторних, морфологічних, біофізичних і біохімічних досліджень периферичної крові

Показник концентрації гемоглобіну у активних донорів І групи, у середньому, становила $(138,18 \pm 8,98)$ г/л ($p < 0,001$). Нами не виявлено достовірної різниці показників концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, тромбоцитів активних донорів І групи та донорів контрольної групи ($p > 0,05$).

Кількість ретикулоцитів у активних донорів І групи, в середньому, становила $(0,88 \pm 0,05)$ ‰. Кількість ретикулоцитів у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становила $(0,87 \pm 0,05)$, а у жінок – $(0,88 \pm 0,04)$ ‰.

У обстежених активних донорів І групи статистично достовірної різниці між середніми значеннями показників кількості лейкоцитів, тромбоцитів і ретикулоцитів залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

Показник МСН у активних донорів І групи, в цілому, становив $(30,63 \pm 0,25)$ пг, при коливанні показника від 27 до 33 пг. У донорів-жінок даний показник, в середньому, складав $(29,40 \pm 0,42)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 27 до 31 пг, а у чоловіків, відповідно – $(31,13 \pm 0,24)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 28 до 33 пг. Достовірних відмінностей показника МСН у обстежених нами активних донорів І групи залежно від статі не виявлено ($p > 0,05$).

Показник МСV у всіх активних донорів І групи, в цілому, становив $(93,41 \pm 0,91)$ fl, при коливанні показника від 84 до 97 fl. У донорів-жінок означений показник, в середньому, складав $(94,22 \pm 1,69)$ fl при індивідуальних коливаннях від 89 до 97 fl, а у чоловіків, відповідно – $(92,29 \pm 1,01)$ fl, при індивідуальних коливаннях від 84 до 96 fl. Достовірних відмінностей показника МСV у активних донорів І групи залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

Показник МСНС у всіх активних донорів І групи, в цілому, становив $(34,38 \pm 0,23)$ ‰, при коливанні показника від 33 до 35 ‰. У донорів-жінок

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

показник МСНС, в середньому, складав $(34,35 \pm 0,31)$ % при індивідуальних коливаннях від 33 до 35 %, а у чоловіків, в середньому, - $(34,41 \pm 0,41)$ %, при індивідуальних коливаннях показника від 33 до 35 %. Достовірних відмінностей показника МСНС залежно від статі та віку нами не виявлено ($p > 0,05$).

В результаті проведеного нами дослідження стану периферичної крові у активних донорів молодого віку виявлено, що вивчені показники перебували в межах нормальних значень. Встановлено, що середні значення показників концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів і тромбоцитів у донорів-чоловіків були більшими, ніж у донорів-жінок ($p < 0,05$), при цьому середні значення показників кількості лейкоцитів у донорів-чоловіків та жінок не відрізнялись ($p > 0,05$). Ми не виявили достовірної різниці між середніми значеннями показників периферичної крові активних донорів молодого віку і донорів контрольної групи ($p > 0,05$).

Дослідження стану периферичної крові у активних донорів зрілого віку довели, що вивчені показники перебували в межах нормальних значень. Ми виявили, що середні значення показників концентрації гемоглобіну і кількості еритроцитів у донорів-чоловіків були більшими, ніж у донорів-жінок ($p < 0,05$), при цьому середні значення показників кількості лейкоцитів і тромбоцитів у донорів-чоловіків та жінок не відрізнялись ($p > 0,05$). Не було виявлено достовірної різниці між середніми значеннями показників периферичної крові активних донорів зрілого віку і донорів контрольної групи ($p > 0,05$), а також між середніми значеннями показників периферичної крові активних донорів молодого і зрілого віку ($p > 0,05$).

Нами було зроблено розгорнутий аналіз периферичної крові усім активним донорам середнього віку І групи спостереження, результати якого показали, що концентрація гемоглобіну, у середньому, становила $(137,84 \pm 7,90)$ г/л., кількість еритроцитів у І групі активних донорів крові середнього віку, у середньому, становила $(4,60 \pm 0,27) \times 10^{12}$ /л. ($p < 0,001$).

У обстежених активних донорів І групи середнього віку нами не виявлено достовірної різниці між середніми значеннями показника кількості ретикулоцитів залежно від статі ($p > 0,05$). Нами не виявлено достовірної різниці при порівнянні середніх значень показника кількості ретикулоцитів активних донорів крові І групи середнього віку і донорів крові контрольної групи ($p > 0,05$).

В результаті проведеного нами дослідження стану периферичної крові у активних донорів І групи спостереження середнього віку виявлено, що вивчені показники перебували в межах нормальних значень. Ми встановили, що середні значення показників концентрації гемоглобіну і кількості еритроцитів у донорів-чоловіків були більшими, ніж у донорів-жінок ($p < 0,05$), при цьому середні значення показників кількості лейкоцитів і тромбоцитів у донорів-чоловіків та жінок не відрізнялись ($p > 0,05$). Ми не виявили достовірної різниці між середніми значеннями показників периферичної крові активних донорів І групи середнього віку і донорів контрольної групи ($p > 0,05$). Не виявлено також

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

достовірної різниці між середніми значеннями показників концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, ретикулоцитів і лейкоцитів периферичної крові активних донорів молодого і середнього та зрілого і середнього віку ($p > 0,05$), при цьому середні значення показника кількості тромбоцитів у активних донорів середнього віку були більшими, ніж у донорів молодого і зрілого віку ($p < 0,05$).

Нами було проведено цитометричні дослідження еритроцитів периферичної крові у обстежених даної групи. Встановлено, що показник середнього діаметру еритроцита становив $(7,192 \pm 0,06)$ мкм³, частка мікро- і шизоцитів складала $(4,80 \pm 0,14)$ фл, показник анізоцитозу був в межах $(4,02 \pm 0,14)$ %, кількість дискоцитів складала $(80,41 \pm 0,45)$ %, а відсоток аномальних форм еритроцитів був в межах $(19,59 \pm 0,55)$ %. У обстежених активних донорів I групи нами не виявлено достовірної різниці між середніми значеннями показників середнього діаметру еритроцитів, кількості мікро- і шизоцитів, показника анізоцитозу, відсотка дискоцитів, аномальних форм еритроцитів залежно від статі, віку ($p > 0,05$).

Вміст ЗС у активних донорів крові I групи, у середньому, становив $(20,04 \pm 2,03)$ мкмоль/л. Даний показник у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(20,75 \pm 1,94)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 17,30 до 24,60 мкмоль/л, а у жінок – $(18,77 \pm 1,53)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 16,40 до 21,30 мкмоль/л. Вміст ЗС у донорів-чоловіків був більшим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,01$).

Показник ЗЗЗС у активних донорів крові I групи, у середньому, становив $(57,25 \pm 2,49)$ мкмоль/л. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив $(56,52 \pm 2,37)$ мкмоль/л, а у жінок – $(58,55 \pm 2,20)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 52,05 до 61,03 мкмоль/л, а у жінок – від 54,87 до 62,05 мкмоль/л. ЗЗЗС у донорів-жінок була більша, ніж у донорів-чоловіків ($p < 0,01$).

В цілому у активних донорів крові I групи НЗЗС становила $(37,21 \pm 4,31)$ мкмоль/л. НЗЗС у донорів-жінок була більша, ніж у донорів-чоловіків ($p < 0,01$).

Показник НТЗ у активних донорів крові I групи, у середньому, становив $(35,18 \pm 4,90)$ %. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив $(36,88 \pm 4,74)$ %, а у жінок – $(32,17 \pm 3,63)$ %, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 28,60 до 46,10%, а у жінок – від 26,40 до 38,30%. Показник НТЗ у донорів-чоловіків був більшим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,01$).

Вміст ТФ у активних донорів крові I групи, у середньому, становив $(2,23 \pm 0,10)$ г/л. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив $(2,20 \pm 0,09)$ г/л, а у жінок – $(2,28 \pm 0,090)$ г/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 2,03 до 2,38 г/л, а у жінок – від 2,14 до 2,42 г/л. Вміст ТФ у донорів-жінок був більший, ніж у донорів-чоловіків ($p < 0,01$).

Показник вмісту ФН в обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(24,91 \pm 2,14)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 20,64 до 30,12 мкг/л, а у жінок – $(19,19 \pm 1,41)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 17,15 до 21,82 мкг/л. В цілому у активних донорів крові I групи вміст ФН становив

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

(22,85±3,36) мкг/л. Показник вмісту ФН у донорів-чоловіків був більший, ніж у донорів-жінок ($p<0,001$).

Вміст ЗС у донорів зрілого віку, у середньому, становив (20,17±1,86) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,4 до 24,6 мкмоль/л. У донорів середнього віку вміст ЗС, у середньому, становив (18,03±1,14) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 16,4 до 19,8 мкмоль/л.

Вміст ЗС у активних донорів крові І групи молодого віку був більшим, ніж у донорів зрілого ($p<0,05$) і середнього ($p<0,001$) віку. Вміст ЗС у донорів зрілого віку був більшим, ніж у донорів середнього віку ($p<0,01$).

У донорів молодого віку ЗЗЗС, у середньому, становила (54,60±1,54) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 52,05 до 57,44 мкмоль/л. Показник ЗЗЗС у донорів середнього віку був вище, ніж у донорів зрілого ($p<0,001$) і молодого віку ($p<0,001$). У донорів зрілого віку ЗЗЗС була більшою, ніж у донорів молодого віку ($p<0,001$).

Показник НЗЗС у донорів зрілого віку, у середньому, становив (37,29±3,00) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 31,30 до 42,60 мкмоль/л.

У активних донорів крові І групи середнього віку НЗЗС була більшою, ніж у донорів зрілого ($p<0,001$) і молодого віку ($p<0,001$). Показник ЗЗЗС у активних донорів крові І групи зрілого середнього віку був більшим, ніж у донорів молодого віку ($p<0,001$).

У донорів молодого віку показник НТЗ, у середньому, становив (39,34±3,77) %, при індивідуальних коливаннях показника від 33,9 до 46,1 %. НТЗ у донорів зрілого віку, у середньому, становив (35,17±3,88) %, при індивідуальних коливаннях показника від 29,0 до 44,0 %. У донорів середнього віку НТЗ, у середньому, становив (30,02±2,47) %, при індивідуальних коливаннях - від 26,4 до 33,7 %.

Показник НТЗ у донорів молодого віку був вищим, ніж у донорів зрілого ($p<0,01$) і середнього віку ($p<0,001$). НТЗ у донорів крові зрілого віку була більшою, ніж у донорів середнього віку ($p<0,001$).

Вміст ТФ у донорів молодого віку, у середньому, становив (2,13±0,06) г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,03 до 2,24 г/л. У донорів зрілого віку вміст ТФ, у середньому, становив (2,24±0,05) г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,15 до 2,35 г/л. Вміст ТФ у донорів середнього віку, у середньому, становив (2,35±0,05) г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,26 до 2,42 г/л.

Вміст ТФ у активних донорів крові І групи середнього віку був більшим, ніж у донорів крові молодого ($p<0,001$) і зрілого віку ($p<0,001$). У донорів зрілого віку вміст ТФ був більшим, ніж у донорів молодого віку ($p<0,001$).

У активних донорів крові І групи молодого віку вміст ФН, у середньому, становив (24,01±4,17) мкг/мл, при індивідуальних коливаннях показника від 17,21 до 30,12 мкг/мл. Вміст ФН у активних донорів крові І групи молодого віку був більшим, ніж у донорів середнього віку ($p<0,05$). Нами не виявлено

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

достовірної різниці між показниками вмісту ФН у активних донорів крові І групи молодого і зрілого віку та зрілого і середнього віку ($p > 0,05$).

Досліджені нами основні показники обміну заліза у І групі активних донорів крові перебували в межах нормальних значень, а показник НЗЗС перевищував їх. Ми виявили, що середні значення показників ЗС, НТЗ і вмісту ФН у донорів-чоловіків були більші, ніж у донорів-жінок ($p < 0,05$), а середні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС, вмісту ТФ не відрізнялись ($p > 0,05$). При цьому як у чоловіків, так і у жінок максимальні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС та вмісту ТФ перевищували встановлену норму, а мінімальні значення показників НТЗ, вмісту ФН були нижчі від нормальних. Середні значення показників вмісту ЗС, НТЗ, вмісту ТФ у активних донорів І групи були менші, ніж у донорів контрольної групи ($p < 0,05$), при цьому середні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС і вмісту ТФ були більші, ніж у донорів контрольної групи ($p < 0,05$).

Результати проведених нами досліджень свідчать про особливості стану периферичної крові та обміну заліза у групі активних донорів крові залежно від статі.

Вміст заліза у відмитих еритроцитах периферичної венозної крові активних донорів крові І групи, у середньому, становив $(27,22 \pm 0,04)$ мкг/г. Вміст заліза в еритроцитах у донорів-чоловіків, у середньому, становив $(27,54 \pm 0,06)$ мкг/г, а у жінок – $(26,95 \pm 0,06)$ мкг/г ($p < 0,001$). Статистично достовірної різниці між середніми значеннями вмісту заліза в еритроцитах периферичної крові обстежених активних донорів крові І групи залежно від віку нами не виявлено ($p > 0,05$).

Вміст міді в еритроцитах активних донорів крові І групи, в середньому, складав $(0,0004 \pm 0,00001)$ мкг/г. У обстежених активних донорів-чоловіків вміст міді був достовірно вищим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,01$), при індивідуальних коливаннях її вмісту у чоловіків від 0,00033 до 0,00065 мкг/г, а у жінок – від 0,00027 до 0,00045 мкг/г.

Достовірної різниці вмісту заліза, міді в еритроцитах периферичної крові обстежених активних донорів крові І групи залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$). Статистично достовірної різниці між середніми значеннями вмісту міді в еритроцитах периферичної крові обстежених активних донорів крові І групи залежно від віку нами не виявлено ($p > 0,05$).

Показник РЕОК у всіх активних донорів крові І групи становив $(79,81 \pm 0,81)$ фл, при індивідуальних значеннях коливання показника від 79,01 до 80,71 фл. Достовірної різниці показник РЕОК у обстежених активних донорів крові І групи залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$), як і не виявлено достовірної різниці при порівнянні із аналогічними значеннями контрольної групи ($p > 0,05$).

Показник РЕЩ у активних донорів крові І групи становив $(0,006 \pm 0,001)$ г/мл, при індивідуальних значеннях коливання показника від $(0,005 \pm 0,001)$ до $(0,007 \pm 0,001)$ г/мл. Достовірної різниці показника РЕЩ та розрахункових коефіцієнтів від нього у обстежених активних донорів крові І групи залежно від

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

статі нами не виявлено ($p>0,05$). Не виявлено достовірної різниці при порівнянні показника РЕЩ та розрахункових коефіцієнтів від нього із аналогічними значеннями контрольної групи ($p>0,05$).

У активних донорів крові І групи не виявлено достовірних відмінностей показників агрегації еритроцитів, коефіцієнту агрегації тромбоцитів, гематокриту залежно від статі та аналогічними показниками у контрольній групі донорів ($p>0,05$).

Нами встановлено, що у активних донорів крові І групи концентрація сухої речовини в еритроцитах С % становила $(43,74\pm 0,11)$ г на 100 мл, показник вмісту сухої речовини в еритроциті становив $(27,54\pm 0,17)$ пг, вміст води в еритроциті складав $(67,09\pm 0,18)$ %, а ППМЕ становив $(1,49\pm 0,01)$ у.о.

У активних донорів крові І групи не виявлено достовірних відмінностей показників концентрації сухої речовини в еритроцитах, вмісту сухої речовини в еритроциті, вмісту води в еритроциті і ППМЕ залежно від статі та порівняно із аналогічними показниками у контрольній групі ($p>0,05$).

Нами встановлено, що у активних донорів крові І групи показник фрагментації еритроцитів, в середньому, становив $(1,73\pm 0,12)$ % при коливаннях індивідуальних значень 0,76 – 2,9 %. У активних донорів-чоловіків – $(1,74\pm 0,11)$ % і донорів-жінок – $(1,72\pm 0,17)$ %, відповідно. У активних донорів крові І групи не виявлено достовірних відмінностей показника фрагментації еритроцитів залежно від статі та порівняно із показником у донорів контрольної групи ($p>0,05$).

Дослідження еритрограм із використанням 0,002 Н розчину соляної кислоти у активних донорів крові І групи показало, що вони характеризувалися слабким зниженням кривої до 2 хвилин, швидким підвищенням з максимумом до 3'30" із наступним поступовим зниженням та досягненням нульової відмітки до 7'30" і достовірно не відрізнялись від донорів контрольної групи ($p>0,05$).

Нами не виявлено достовірних відмінностей ПЕЕ у активних донорів крові І групи, порівняно із донорами контрольної групи ($p>0,05$).

Нами встановлено, що у активних донорів крові І групи вміст 2,3-ДФГ в еритроцитах становив $(13,51\pm 0,52)$ мкмоль/г гемоглобіну. У донорів-жінок даної групи вміст 2,3-ДФГ в еритроцитах, в середньому, становив $(13,45\pm 0,71)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(13,62\pm 0,64)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Нами не виявлено достовірних відмінностей вмісту 2,3-ДФГ в еритроцитах у активних донорів крові І групи, порівняно із донорами контрольної групи ($p>0,05$).

Нами встановлено, що у активних донорів крові І групи вміст АТФ в еритроцитах становив $(3,29\pm 0,17)$ мкмоль/г гемоглобіну. У активних донорів-жінок вміст АТФ в еритроцитах, в середньому, становив $(3,30\pm 0,34)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(3,28\pm 0,21)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Вміст АДФ в еритроцитах активних донорів крові І групи становив $(1,22\pm 0,08)$ мкмоль/г гемоглобіну. У донорів-жінок вміст АДФ в еритроцитах, в

середньому, становив $(1,21 \pm 0,12)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(1,23 \pm 0,09)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Вміст АМФ в еритроцитах активних донорів крові І групи становив $(0,41 \pm 0,03)$ мкмоль/г гемоглобіну. У донорів-жінок вміст АМФ в еритроцитах, в середньому, становив $(0,42 \pm 0,08)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(0,40 \pm 0,07)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Сумарно вміст АТФ+АДФ+АМФ в еритроцитах у активних донорів крові І групи становив $(4,92 \pm 0,28)$ мкмоль/г гемоглобіну. У донорів-жінок вміст АМФ в еритроцитах, в середньому, становив $(4,93 \pm 0,54)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(4,91 \pm 0,37)$ мкмоль/г гемоглобіну.

4.4. Характеристика активних донорів крові з донорським стажем 6-9 років за даними комплексних клініко-лабораторних, морфологічних, біофізичних і біохімічних досліджень периферичної крові

Концентрація гемоглобіну у активних донорів ІІ групи, у середньому, становила $(138,88 \pm 6,91)$ г/л. При цьому даний показник у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(142,72 \pm 4,60)$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 135 до 150 г/л, а у жінок – $(132,06 \pm 3,77)$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 127 до 140 г/л. Концентрація гемоглобіну у донорів-чоловіків була більша, ніж у донорів-жінок ($p < 0,001$).

Кількість еритроцитів у активних донорів ІІ групи, у середньому, становила $(4,63 \pm 0,23) \times 10^{12}$ /л. При цьому даний показник у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(4,76 \pm 0,15) \times 10^{12}$ /л, а у жінок – $(4,40 \pm 0,13) \times 10^{12}$ /л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 4,5 до $5,0 \times 10^{12}$ /л, а у жінок – від 4,2 до $4,7 \times 10^{12}$ /л. Кількість еритроцитів у донорів-чоловіків була більша, ніж у донорів-жінок ($p < 0,001$).

Кількість тромбоцитів у активних донорів ІІ групи, у середньому, становила $(203,40 \pm 13,94) \times 10^9$ /л. При цьому даний показник у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(204,38 \pm 15,23) \times 10^9$ /л, а у жінок – $(201,67 \pm 11,51) \times 10^9$ /л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 180 до 230×10^9 /л, а у жінок – від 190 до 220×10^9 /л.

Кількість ретикулоцитів у активних донорів ІІ групи, в середньому, становила $(0,88 \pm 0,05)$ ‰. Кількість ретикулоцитів у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становила $(0,87 \pm 0,05)$, а у жінок – $(0,88 \pm 0,04)$ ‰.

У обстежених активних донорів ІІ групи статистично достовірної різниці між середніми значеннями показників кількості лейкоцитів, тромбоцитів і ретикулоцитів залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

Показник МСН у активних донорів ІІ групи, в цілому, становив $(30,63 \pm 0,25)$ пг, при коливанні показника від 27 до 33 пг. У донорів-жінок даний показник, в середньому, складав $(29,40 \pm 0,42)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 27 до 31 пг, а у чоловіків, відповідно – $(31,13 \pm 0,24)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 28 до 33 пг. Достовірних відмінностей показника МСН у

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

обстежених нами активних донорів II групи залежно від статі не виявлено ($p > 0,05$).

Показник MCV у всіх активних донорів II групи, в цілому, становив $(93,41 \pm 0,91)$ fl, при коливанні показника від 84 до 97 fl. У донорів-жінок означений показник, в середньому, складав $(94,22 \pm 1,69)$ fl при індивідуальних коливаннях від 89 до 97 fl, а у чоловіків, відповідно - $(92,29 \pm 1,01)$ fl, при індивідуальних коливаннях від 84 до 96 fl. Достовірних відмінностей показника MCV у активних донорів II групи залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

Показник MCHC у всіх активних донорів II групи, в цілому, становив $(34,38 \pm 0,23)$ %, при коливанні показника від 33 до 35 %. У донорів-жінок показник MCHC, в середньому, складав $(34,35 \pm 0,31)$ % при індивідуальних коливаннях від 33 до 35 %, а у чоловіків, в середньому, - $(34,41 \pm 0,41)$ %, при індивідуальних коливаннях показника від 33 до 35 %. Достовірних відмінностей показника MCHC залежно від статі та віку нами не виявлено ($p > 0,05$).

Нами було проведено цитометричні дослідження еритроцитів периферичної крові у обстежених даної групи. Встановлено, що показник середнього діаметру еритроцита становив $(7,01 \pm 0,04)$ мкм³, частка мікро- і шизоцитів складала $(5,51 \pm 0,12)$ фл, показник анізоцитозу був в межах $(5,62 \pm 0,11)$ %, кількість дискоцитів складала $(72,01 \pm 0,25)$ %, а відсоток аномальних форм еритроцитів був в межах $(28,98 \pm 0,75)$ %. У обстежених активних донорів II групи нами виявлено достовірне зменшення середніх значень показників середнього діаметру еритроцитів, відсотка дискоцитів, та збільшення кількості мікро- і шизоцитів, показника анізоцитозу, кількості аномальних форм еритроцитів порівняно із аналогічними показниками у контрольній групі і групі донорів із стажем 2 – 5 років ($p < 0,05$).

Вміст ЗС у активних донорів крові II групи, у середньому, становив $(20,04 \pm 2,03)$ мкмоль/л. Даний показник у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(20,75 \pm 1,94)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 17,30 до 24,60 мкмоль/л, а у жінок – $(18,77 \pm 1,53)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 16,40 до 21,30 мкмоль/л. Вміст ЗС у донорів-чоловіків був більшим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,01$).

Показник ЗЗЗС у активних донорів крові II групи, у середньому, становив $(57,25 \pm 2,49)$ мкмоль/л. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив $(56,52 \pm 2,37)$ мкмоль/л, а у жінок – $(58,55 \pm 2,20)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 52,05 до 61,03 мкмоль/л, а у жінок – від 54,87 до 62,05 мкмоль/л. ЗЗЗС у донорів-жінок була більша, ніж у донорів-чоловіків ($p < 0,01$).

Показник НЗЗС у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(35,77 \pm 4,07)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 28,05 до 43,37 мкмоль/л, а у жінок – $(39,78 \pm 3,53)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 34,18 до 45,65 мкмоль/л. В цілому у активних донорів крові II групи НЗЗС становила $(37,21 \pm 4,31)$ мкмоль/л. НЗЗС у донорів-жінок була більша, ніж у донорів-чоловіків ($p < 0,01$).

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Показник НТЗ у активних донорів крові II групи, у середньому, становив $(35,18 \pm 4,90)\%$. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив $(36,88 \pm 4,74)\%$, а у жінок – $(32,17 \pm 3,63)\%$, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 28,60 до 46,10%, а у жінок – від 26,40 до 38,30%. Показник НТЗ у донорів-чоловіків був більшим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,01$).

Вміст ТФ у активних донорів крові II групи, у середньому, становив $(2,23 \pm 0,10)$ г/л. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив $(2,20 \pm 0,09)$ г/л, а у жінок – $(2,28 \pm 0,09)$ г/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 2,03 до 2,38 г/л, а у жінок – від 2,14 до 2,42 г/л. Вміст ТФ у донорів-жінок був більший, ніж у донорів-чоловіків ($p < 0,01$).

Показник вмісту ФН в обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(24,91 \pm 2,14)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 20,64 до 30,12 мкг/л, а у жінок – $(19,19 \pm 1,41)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 17,15 до 21,82 мкг/л. В цілому у активних донорів крові II групи вміст ФН становив $(22,85 \pm 3,36)$ мкг/л. Показник вмісту ФН у донорів-чоловіків був більший, ніж у донорів-жінок ($p < 0,001$).

У донорів молодого віку вміст ЗС, у середньому, становив $(21,43 \pm 1,56)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 19,1 до 24,0 мкмоль/л. Вміст ЗС у донорів зрілого віку, у середньому, становив $(20,17 \pm 1,86)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,4 до 24,6 мкмоль/л. У донорів середнього віку вміст ЗС, у середньому, становив $(18,03 \pm 1,14)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 16,4 до 19,8 мкмоль/л.

Вміст ЗС у активних донорів крові II групи молодого віку був більшим, ніж у донорів зрілого ($p < 0,05$) і середнього ($p < 0,001$) віку. Вміст ЗС у донорів зрілого віку був більшим, ніж у донорів середнього віку ($p < 0,01$).

У донорів молодого віку ЗЗЗС, у середньому, становила $(54,60 \pm 1,54)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 52,05 до 57,44 мкмоль/л. ЗЗЗС у донорів зрілого віку, у середньому, становила $(57,46 \pm 1,40)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 55,13 до 60,26 мкмоль/л. У активних донорів крові II групи середнього віку ЗЗЗС, у середньому, становила $(60,15 \pm 1,34)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 57,95 до 62,05 мкмоль/л.

Показник ЗЗЗС у донорів середнього віку був вищим, ніж у донорів зрілого ($p < 0,001$) і молодого віку ($p < 0,001$). У донорів зрілого віку показник ЗЗЗС був більшим, ніж у донорів молодого віку ($p < 0,001$).

У активних донорів крові II групи молодого віку НЗЗС, у середньому, становила $(33,16 \pm 2,90)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 28,05 до 37,31 мкмоль/л. Показник НЗЗС у донорів зрілого віку, у середньому, становив $(37,29 \pm 3,00)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 31,30 до 42,60 мкмоль/л. У донорів середнього віку показник НЗЗС, у середньому, становив $(42,12 \pm 2,35)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 38,86 до 45,65 мкмоль/л.

У активних донорів крові II групи середнього віку НЗЗС була більшою, ніж у донорів зрілого ($p < 0,001$) і молодого віку ($p < 0,001$). Показник ЗЗЗС у

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

активних донорів крові II групи зрілого середнього віку був більшим, ніж у донорів молодого віку ($p < 0,001$).

Показник НТЗ у активних донорів крові II групи молодого віку був вищим, ніж у донорів зрілого ($p < 0,01$) і середнього віку ($p < 0,001$). НТЗ у донорів крові зрілого віку була більшою, ніж у донорів середнього віку ($p < 0,001$).

Вміст ТФ у активних донорів крові II групи молодого віку, у середньому, становив $(2,13 \pm 0,06)$ г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,03 до 2,24 г/л. У донорів зрілого віку вміст Тф, у середньому, становив $(2,24 \pm 0,05)$ г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,15 до 2,35 г/л. Вміст Тф у донорів середнього віку, у середньому, становив $(2,35 \pm 0,05)$ г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,26 до 2,42 г/л.

Вміст ТФ у активних донорів крові II групи середнього віку був більшим, ніж у донорів крові молодого ($p < 0,001$) і зрілого віку ($p < 0,001$). У донорів зрілого віку вміст ТФ був більшим, ніж у донорів молодого віку ($p < 0,001$).

У активних донорів крові II групи молодого віку вміст ФН, у середньому, становив $(24,01 \pm 4,17)$ мкг/мл, при індивідуальних коливаннях показника від 17,21 до 30,12 мкг/мл. Вміст ФН у активних донорів крові II групи зрілого віку, у середньому, становив $(22,88 \pm 3,08)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,49 до 26,55 мкг/мл. У активних донорів крові II групи середнього віку вміст ФН, у середньому, становив $(21,34 \pm 2,18)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,15 до 24,21 мкг/мл.

Вміст ФН у активних донорів крові II групи молодого віку був більшим, ніж у донорів середнього віку ($p < 0,05$). Нами не виявлено достовірної різниці між показниками вмісту ФН у активних донорів крові II групи молодого і зрілого віку та зрілого і середнього віку ($p > 0,05$).

Вміст заліза у відмитих еритроцитах периферичної венозної крові активних донорів крові II групи, у середньому, становив $(27,23 \pm 0,05)$ мкг/г. Вміст заліза в еритроцитах у донорів-чоловіків, у середньому, становив $(27,33 \pm 0,06)$ мкг/г, а у жінок – $(26,93 \pm 0,06)$ мкг/г. Індивідуальні коливання вмісту заліза в еритроцитах у донорів-чоловіків були від 26,22 мкг/г до 27,74 мкг/г, а у жінок – від 26,23 мкг/г до 27,34 мкг/г. У обстежених нами донорів-чоловіків вміст заліза був достовірно вищим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,001$). Статистично достовірної різниці між середніми значеннями вмісту заліза в еритроцитах периферичної крові обстежених активних донорів крові II групи залежно від віку нами не виявлено ($p > 0,05$). Вміст міді в еритроцитах активних донорів крові II групи, у середньому, складав $(0,0004 \pm 0,00002)$ мкг/г. У обстежених активних донорів-чоловіків вміст міді був достовірно вищим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,01$), при індивідуальних коливаннях її вмісту у чоловіків від 0,00033 до 0,00065 мкг/г, а у жінок – від 0,00027 до 0,00045 мкг/г. Достовірної різниці вмісту заліза, міді в еритроцитах периферичної крові обстежених активних донорів крові II групи залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

Показник РЕОК у всіх активних донорів крові II групи становив $(79,81 \pm 0,81)$ фл, при індивідуальних значеннях коливання показника від 79,01

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

до 80,71 фл. Достовірної різниці змін показника РЕОК у обстежених активних донорів крові II групи залежно від статі нами не виявлено ($p>0,05$). Достовірної різниці змін показника РЕОК у активних донорів крові I і II груп порівняно з його значеннями у первинних донорів нами не виявлено ($p>0,05$).

Показник РЕЩ у активних донорів крові II групи становив $(0,006\pm 0,001)$ г/мл, при індивідуальних значеннях коливання показника від $(0,005\pm 0,001)$ до $(0,007\pm 0,001)$ г/мл. Достовірної різниці показник РЕЩ у обстежених активних донорів крові II групи залежно від статі нами не виявлено ($p>0,05$).

У активних донорів крові II групи не виявлено достовірних відмінностей показників агрегації еритроцитів, коефіцієнту агрегації тромбоцитів, гематокриту залежно від статі ($p>0,05$).

Нами встановлено, що у активних донорів крові II групи концентрація сухої речовини в еритроцитах С % становила $(43,74\pm 0,11)$ г на 100 мл, показник вмісту сухої речовини в еритроциті становив $(27,54\pm 0,17)$ пг, вміст води в еритроциті складав $(67,09\pm 0,18)$ %, а ППМЕ становив $(1,49\pm 0,01)$ у.о. У активних донорів крові II групи не виявлено достовірних відмінностей показників концентрації сухої речовини в еритроцитах, вмісту сухої речовини в еритроциті, вмісту води в еритроциті і ППМЕ залежно від статі ($p>0,05$).

Нами встановлено, що у активних донорів крові II групи показник фрагментації еритроцитів становив $(1,73\pm 0,08)$ % при коливаннях індивідуальних значень 0,76 – 2,9 %. У активних донорів крові II групи не виявлено достовірних відмінностей показника фрагментації еритроцитів залежно від статі ($p>0,05$).

У жодній із 98 проб активних донорів крові II групи при дослідженні теплової резистентності еритроцитів ми не спостерігали забарвлення плазми крові в рожевий колір, тобто факт теплового гемолізу еритроцитів був відсутній.

Дослідження еритрограм із використанням 0,002 Н розчину соляної кислоти у активних донорів крові II групи показало, що вони характеризувалися слабким зниженням кривої до 2 хвилин, швидким підвищенням з максимумом до 3'30" із наступним поступовим зниженням та досягненням нульової відмітки до 7'30".

Нами встановлено, що в групі активних донорів крові II групи ПЕЕ становив $(0,070\pm 0,0010)\cdot 10^{12}/л$. У активних донорів-жінок II групи ПЕЕ, в середньому, становив $(0,069\pm 0,0021)\cdot 10^{12}/л$, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(0,071\pm 0,0019)\cdot 10^{12}/л$. У активних донорів крові II групи не виявлено достовірних відмінностей ПЕЕ залежно від статі та порівняно із його значеннями у I групі ($p>0,05$).

Нами встановлено, що у активних донорів крові II групи вміст 2,3-ДФГ в еритроцитах становив $(13,52\pm 0,54)$ мкмоль/г гемоглобіну. У донорів-жінок даної групи вміст 2,3-ДФГ в еритроцитах, в середньому, становив $(13,47\pm 0,71)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(13,64\pm 0,63)$ мкмоль/г гемоглобіну. У активних донорів крові II групи не виявлено достовірних відмінностей вмісту 2,3-ДФГ в еритроцитах залежно від статі ($p>0,05$).

Нами встановлено, що у активних донорів крові II групи вміст АТФ в еритроцитах становив $(3,28 \pm 0,17)$ мкмоль/г гемоглобіну. У активних донорів-жінок вміст АТФ в еритроцитах, в середньому, становив $(3,29 \pm 0,34)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(3,27 \pm 0,21)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Вміст АДФ в еритроцитах активних донорів крові II групи становив $(1,21 \pm 0,08)$ мкмоль/г гемоглобіну. У донорів-жінок вміст АДФ в еритроцитах, в середньому, становив $(1,20 \pm 0,12)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(1,22 \pm 0,09)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Вміст АМФ в еритроцитах активних донорів крові II групи становив $(0,40 \pm 0,03)$ мкмоль/г гемоглобіну. У донорів-жінок вміст АМФ в еритроцитах, в середньому, становив $(4,90 \pm 0,54)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(0,39 \pm 0,07)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Сумарно вміст АТФ+АДФ+АМФ в еритроцитах у активних донорів крові II групи становив $(4,89 \pm 0,28)$ мкмоль/г гемоглобіну. У донорів-жінок вміст АМФ в еритроцитах, в середньому, становив $(4,90 \pm 0,54)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(4,88 \pm 0,37)$ мкмоль/г гемоглобіну. У активних донорів крові II групи не виявлено достовірних відмінностей вмісту АТФ, АДФ, АМФ і показника сумарного значення АТФ+АДФ+АМФ в еритроцитах залежно від статі ($p > 0,05$).

4.5. Характеристика активних донорів крові з донорським стажем понад 10 років за даними комплексних клініко-лабораторних, морфологічних, біофізичних і біохімічних досліджень периферичної крові

Показник концентрації гемоглобіну у активних донорів III групи, у середньому, становила $(138,18 \pm 8,98)$ г/л. Концентрація гемоглобіну в обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становила $(141,51 \pm 7,26)$ г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 130 до 152 г/л, а у жінок – $(127,33 \pm 4,03)$ г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 122 до 136 г/л.

Концентрація гемоглобіну у донорів-чоловіків була більшою, ніж у донорів-жінок ($p < 0,001$). Нами не виявлено достовірної різниці показників концентрації гемоглобіну активних донорів III групи та донорів контрольної групи ($p > 0,05$).

Кількість еритроцитів у III групі активних донорів, у середньому, становила $(4,58 \pm 0,29) \times 10^{12}$ /л. Кількість еритроцитів у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становила $(4,68 \pm 0,25) \times 10^{12}$ /л, а у жінок – $(4,27 \pm 0,17) \times 10^{12}$ /л, при індивідуальних коливаннях показника у чоловіків – від 4,2 до $5,0 \times 10^{12}$ /л, а у жінок – від 4,0 до $4,6 \times 10^{12}$ /л.

Кількість еритроцитів у донорів-чоловіків була більшою, ніж у донорів-жінок ($p < 0,001$). Нами не виявлено достовірної різниці показників кількості еритроцитів активних донорів III групи та донорів контрольної групи ($p > 0,05$).

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Кількість лейкоцитів у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становила $(5,97 \pm 1,10) \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях показника від 4,0 до $8,0 \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – $(5,69 \pm 1,03) \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях показника від 4,0 до $7,3 \times 10^9/\text{л}$. В цілому у III групі активних донорів кількість лейкоцитів становила $(5,91 \pm 1,08) \times 10^9/\text{л}$.

Нами не виявлено достовірної різниці показників кількості лейкоцитів активних донорів III групи залежно від статі ($p > 0,05$) та при порівнянні з контрольною групою ($p > 0,05$).

Кількість тромбоцитів у III групі активних донорів, у середньому, становила $(204,31 \pm 15,40) \times 10^9/\text{л}$. Кількість тромбоцитів у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становила $(205,90 \pm 14,99) \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – $(199,17 \pm 16,21) \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях показника у чоловіків – від 180 до $240 \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – від 180 до $230 \times 10^9/\text{л}$.

Нами не виявлено достовірної різниці показників кількості тромбоцитів активних донорів III групи залежно від статі ($p > 0,05$) та при порівнянні з контрольною групою ($p > 0,05$).

Кількість ретикулоцитів у активних донорів III групи, в середньому, становила $(0,88 \pm 0,05) \%$. Кількість ретикулоцитів у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становила $(0,87 \pm 0,05)$, а у жінок – $(0,88 \pm 0,04) \%$.

У активних донорів III групи статистично достовірної різниці між середніми значеннями показників кількості лейкоцитів, тромбоцитів і ретикулоцитів залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

Показник МСН у активних донорів III групи, в цілому, становив $(30,63 \pm 0,25)$ пг, при коливанні показника від 27 до 33 пг. У донорів-жінок даний показник, в середньому, складав $(29,40 \pm 0,42)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 27 до 31 пг, а у чоловіків, відповідно – $(31,13 \pm 0,24)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 28 до 33 пг. Достовірних відмінностей показника МСН у обстежених нами активних донорів III групи залежно від статі не виявлено ($p > 0,05$).

Показник МСV у всіх активних донорів III групи, в цілому, становив $(93,41 \pm 0,91)$ fl, при коливанні показника від 84 до 97 fl. У донорів-жінок означений показник, в середньому, складав $(94,22 \pm 1,69)$ fl при індивідуальних коливаннях від 89 до 97 fl, а у чоловіків, відповідно – $(92,29 \pm 1,01)$ fl, при індивідуальних коливаннях від 84 до 96 fl. Достовірних відмінностей показника МСV у активних донорів III групи залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

Показник МСНС у всіх активних донорів III групи, в цілому, становив $(34,38 \pm 0,23) \%$, при коливанні показника від 33 до 35 %. У донорів-жінок показник МСНС, в середньому, складав $(34,35 \pm 0,31) \%$ при індивідуальних коливаннях від 33 до 35 %, а у чоловіків, в середньому, – $(34,41 \pm 0,41) \%$, при індивідуальних коливаннях показника від 33 до 35 %. Достовірних відмінностей показника МСНС залежно від статі та віку нами не виявлено ($p > 0,05$).

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

В результаті проведеного нами дослідження стану периферичної крові у активних донорів молодого віку виявлено, що вивчені показники перебували в межах нормальних значень. Встановлено, що середні значення показників концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів і тромбоцитів у донорів-чоловіків були більшими, ніж у донорів-жінок ($p < 0,05$), при цьому середні значення показників кількості лейкоцитів у донорів-чоловіків та жінок не відрізнялись ($p > 0,05$). Ми не виявили достовірної різниці між середніми значеннями показників периферичної крові активних донорів молодого віку і донорів контрольної групи ($p > 0,05$).

Дослідження стану периферичної крові у активних донорів зрілого віку виявлено, що вивчені показники перебували в межах нормальних значень. Ми виявили, що середні значення показників концентрації гемоглобіну і кількості еритроцитів у донорів-чоловіків були більшими, ніж у донорів-жінок ($p < 0,05$), при цьому середні значення показників кількості лейкоцитів і тромбоцитів у донорів-чоловіків та жінок не відрізнялись ($p > 0,05$). Ми не виявили достовірної різниці між середніми значеннями показників периферичної крові активних донорів зрілого віку і донорів контрольної групи ($p > 0,05$), а також між середніми значеннями показників периферичної крові активних донорів молодого і зрілого віку ($p > 0,05$).

У обстежених активних донорів III групи середнього віку нами не виявлено достовірної різниці між середніми значеннями показника кількості ретикулоцитів залежно від статі ($p > 0,05$). Нами не виявлено достовірної різниці при порівнянні середніх значень показника кількості ретикулоцитів активних донорів крові III групи середнього віку і донорів крові контрольної групи ($p > 0,05$).

У обстежених активних донорів III групи середнього віку нами не виявлено достовірної різниці між середніми значеннями показника кількості тромбоцитів залежно від статі ($p > 0,05$). Нами не виявлено достовірної різниці при порівнянні середніх значень показника кількості тромбоцитів активних донорів крові середнього віку і донорів крові контрольної групи ($p > 0,05$). Середнє значення показника кількості тромбоцитів у активних донорів крові середнього віку було меншим, ніж у активних донорів крові молодого віку ($p < 0,01$) і у активних донорів крові зрілого віку ($p < 0,05$).

В результаті проведеного нами дослідження стану периферичної крові у активних донорів III групи спостереження середнього віку виявлено, що вивчені показники перебували в межах нормальних значень. Ми встановили, що середні значення показників концентрації гемоглобіну і кількості еритроцитів у донорів-чоловіків були більшими, ніж у донорів-жінок ($p < 0,05$), при цьому середні значення показників кількості лейкоцитів і тромбоцитів у донорів-чоловіків та жінок не відрізнялись ($p > 0,05$). Ми не виявили достовірної різниці між середніми значеннями показників периферичної крові активних донорів III групи середнього віку і донорів контрольної групи ($p > 0,05$). Не виявлено також достовірної різниці між середніми значеннями показників концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, ретикулоцитів і лейкоцитів

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

периферичної крові активних донорів молодого і середнього та зрілого і середнього віку ($p > 0,05$), при цьому середні значення показника кількості тромбоцитів у активних донорів середнього віку були більшими, ніж у донорів молодого і зрілого віку ($p < 0,05$).

Нами було проведено цитометричні дослідження еритроцитів периферичної крові у обстежених даної групи. Встановлено, що показник середнього діаметру еритроцита становив $(6,31 \pm 0,03)$ мкм³, частка мікро- і шизоцитів складала $(6,21 \pm 0,23)$ фл, показник анізоцитозу був в межах $(6,762 \pm 0,13)$ %, кількість дискоцитів складала $(65,11 \pm 0,08)$ %, а відсоток аномальних форм еритроцитів був в межах $(34,79 \pm 0,11)$ %. У обстежених активних донорів III групи нами виявлено достовірне зменшення середніх значень показників середнього діаметру еритроцитів, відсотка дискоцитів, та збільшення кількості мікро- і шизоцитів, показника анізоцитозу, кількості аномальних форм еритроцитів порівняно із аналогічними показниками у контрольній групі та донорів II групи спостереження ($p < 0,05$). Виявлені зміни свідчать про формування латентного дефіциту заліза.

Вміст ЗС у активних донорів крові III групи, у середньому, становив $(20,04 \pm 2,03)$ мкмоль/л. Даний показник у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(20,75 \pm 1,94)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 17,30 до 24,60 мкмоль/л, а у жінок – $(18,77 \pm 1,53)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 16,40 до 21,30 мкмоль/л. Вміст ЗС у донорів-чоловіків був більшим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,01$).

Показник ЗЗЗС у активних донорів крові III групи, у середньому, становив $(57,25 \pm 2,49)$ мкмоль/л. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив $(56,52 \pm 2,37)$ мкмоль/л, а у жінок – $(58,55 \pm 2,20)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 52,05 до 61,03 мкмоль/л, а у жінок – від 54,87 до 62,05 мкмоль/л. ЗЗЗС у донорів-жінок була більша, ніж у донорів-чоловіків ($p < 0,01$).

Показник НЗЗС у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(35,77 \pm 4,07)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 28,05 до 43,37 мкмоль/л, а у жінок – $(39,78 \pm 3,53)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 34,18 до 45,65 мкмоль/л. В цілому у активних донорів крові I групи НЗЗС становила $(37,21 \pm 4,31)$ мкмоль/л. НЗЗС у донорів-жінок була більша, ніж у донорів-чоловіків ($p < 0,01$).

Показник НТЗ у активних донорів крові III групи, у середньому, становив $(35,18 \pm 4,90)$ %. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив $(36,88 \pm 4,74)$ %, а у жінок – $(32,17 \pm 3,63)$ %, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 28,60 до 46,10 %, а у жінок – від 26,40 до 38,30 %. Показник НТЗ у донорів-чоловіків був більшим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,01$).

Вміст ТФ у активних донорів крові III групи, у середньому, становив $(2,23 \pm 0,10)$ г/л. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив $(2,20 \pm 0,09)$ г/л, а у жінок – $(2,28 \pm 0,09)$ г/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 2,03 до 2,38 г/л, а у жінок – від 2,14 до 2,42 г/л. Вміст ТФ у донорів-жінок був більший, ніж у донорів-чоловіків ($p < 0,01$).

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Показник вмісту ФН в обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(24,91 \pm 2,14)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 20,64 до 30,12 мкг/л, а у жінок – $(19,19 \pm 1,41)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 17,15 до 21,82 мкг/л. В цілому у активних донорів крові III групи вміст ФН становив $(22,85 \pm 3,36)$ мкг/л. Показник вмісту ФН у донорів-чоловіків був більший, ніж у донорів-жінок ($p < 0,001$).

У донорів молодого віку вміст ЗС, у середньому, становив $(21,43 \pm 1,56)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 19,1 до 24,0 мкмоль/л. Вміст ЗС у донорів зрілого віку, у середньому, становив $(20,17 \pm 1,86)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,4 до 24,6 мкмоль/л. У донорів середнього віку вміст ЗС, у середньому, становив $(18,03 \pm 1,14)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 16,4 до 19,8 мкмоль/л.

Вміст ЗС у активних донорів крові III групи молодого віку був більшим, ніж у донорів зрілого ($p < 0,05$) і середнього ($p < 0,001$) віку. Вміст ЗС у донорів зрілого віку був більшим, ніж у донорів середнього віку ($p < 0,01$).

У донорів молодого віку ЗЗЗС, у середньому, становила $(54,60 \pm 1,54)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 52,05 до 57,44 мкмоль/л. ЗЗЗС у донорів зрілого віку, у середньому, становила $(57,46 \pm 1,40)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 55,13 до 60,26 мкмоль/л. У активних донорів крові III групи середнього віку ЗЗЗС, у середньому, становила $(60,15 \pm 1,34)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 57,95 до 62,05 мкмоль/л.

Показник ЗЗЗС у донорів середнього віку був вище, ніж у донорів зрілого ($p < 0,001$) і молодого віку ($p < 0,001$). У донорів зрілого віку ЗЗЗС була більшою, ніж у донорів молодого віку ($p < 0,001$).

У донорів крові молодого віку НЗЗС, у середньому, становила $(33,16 \pm 2,90)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 28,05 до 37,31 мкмоль/л. Показник НЗЗС у донорів зрілого віку, у середньому, становив $(37,29 \pm 3,00)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 31,30 до 42,60 мкмоль/л. У донорів середнього віку показник НЗЗС, у середньому, становив $(42,12 \pm 2,35)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 38,86 до 45,65 мкмоль/л.

У активних донорів крові III групи середнього віку НЗЗС була більшою, ніж у донорів зрілого ($p < 0,001$) і молодого віку ($p < 0,001$). Показник ЗЗЗС у активних донорів крові III групи зрілого середнього віку був більшим, ніж у донорів молодого віку ($p < 0,001$).

У донорів молодого віку показник НТЗ, у середньому, становив $(39,34 \pm 3,77)$ %, при індивідуальних коливаннях показника від 33,9 до 46,1 %. НТЗ у донорів зрілого віку, у середньому, становив $(35,17 \pm 3,88)$ %, при індивідуальних коливаннях показника від 29,0 до 44,0 %. У донорів середнього віку НТЗ, у середньому, становив $(30,02 \pm 2,47)$ %, при індивідуальних коливаннях показника від 26,4 до 33,7 %.

Показник НТЗ у донорів молодого віку був вищим, ніж у донорів зрілого ($p < 0,01$) і середнього віку ($p < 0,001$). НТЗ у донорів крові зрілого віку була більшою, ніж у донорів середнього віку ($p < 0,001$).

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Вміст ТФ у донорів молодого віку, у середньому, становив $(2,13 \pm 0,06)$ г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,03 до 2,24 г/л. У донорів зрілого віку вміст ТФ, у середньому, становив $(2,24 \pm 0,05)$ г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,15 до 2,35 г/л. Вміст ТФ у донорів середнього віку, у середньому, становив $(2,35 \pm 0,05)$ г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,26 до 2,42 г/л.

Вміст ТФ у активних донорів крові III групи середнього віку був більшим, ніж у донорів крові молодого ($p < 0,001$) і зрілого віку ($p < 0,001$). У донорів зрілого віку вміст ТФ був більшим, ніж у донорів молодого віку ($p < 0,001$).

У активних донорів крові III групи молодого віку вміст ФН, у середньому, становив $24,01 \pm 4,17$ мкг/мл, при індивідуальних коливаннях показника від 17,21 до 30,12 мкг/мл. Вміст ФН у активних донорів крові III групи зрілого віку, у середньому, становив $(22,88 \pm 3,08)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,49 до 26,55 мкг/мл. У активних донорів крові III групи середнього віку вміст ФН, у середньому, становив $(21,34 \pm 2,18)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,15 до 24,21 мкг/мл.

Вміст ФН у активних донорів крові III групи молодого віку був більшим, ніж у донорів середнього віку ($p < 0,05$). Нами не виявлено достовірної різниці між показниками вмісту ФН у активних донорів крові III групи молодого і зрілого віку та зрілого і середнього віку ($p > 0,05$).

Досліджені нами основні показники обміну заліза у III групі активних донорів крові перебували в межах нормальних значень, а показник НЗЗС перевищував їх. Ми виявили, що середні значення показників ЗС, НТЗ і вмісту ФН у донорів-чоловіків були більші, ніж у донорів-жінок ($p < 0,05$), а середні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС, вмісту ТФ не відрізнялись ($p > 0,05$). При цьому як у чоловіків, так і у жінок максимальні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС та вмісту ТФ перевищували встановлену норму, а мінімальні значення показників НТЗ, вмісту ФН були нижчі від нормальних. Середні значення показників вмісту ЗС, НТЗ, вмісту ТФ у активних донорів III групи були менші, ніж у донорів контрольної групи ($p < 0,05$), при цьому середні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС і вмісту ТФ були більші, ніж у донорів контрольної групи ($p < 0,05$).

Вміст заліза у відмитих еритроцитах периферичної венозної крові активних донорів крові III групи, у середньому, становив $(19,73 \pm 0,31)$ мкг/г. Вміст заліза в еритроцитах у донорів-чоловіків, у середньому, становив $(21,54 \pm 0,06)$ мкг/г, а у жінок – $(17,81 \pm 0,06)$ мкг/г. Індивідуальні коливання вмісту заліза в еритроцитах у донорів-чоловіків були від 19,22 мкг/г до 23,74 мкг/г, а у жінок – від 16,23 мкг/г до 19,34 мкг/г. У обстежених нами донорів-чоловіків вміст заліза в еритроцитах був достовірно вищим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,001$). Статистично достовірної різниці між середніми значеннями вмісту заліза в еритроцитах периферичної крові обстежених активних донорів крові III групи залежно від віку нами не виявлено ($p > 0,05$). Вміст заліза в

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

еритроцитах донорів III групи був достовірно менший, ніж у донорів контрольної та I і II груп спостереження ($p < 0,05$).

Вміст міді в еритроцитах активних донорів крові III групи, в середньому, складав $(0,0003 \pm 0,00002)$ мкг/г. У обстежених активних донорів-чоловіків вміст міді був достовірно вищим, ніж у донорів-жінок ($p < 0,01$), при індивідуальних коливаннях її вмісту у чоловіків від 0,00033 до 0,00045 мкг/г, а у жінок – від 0,00027 до 0,00035 мкг/г. Достовірної різниці вмісту міді в еритроцитах периферичної крові обстежених активних донорів крові III групи залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$). Статистично достовірної різниці між середніми значеннями вмісту міді в еритроцитах периферичної крові обстежених активних донорів крові III групи залежно від віку нами не виявлено ($p > 0,05$). Вміст міді в еритроцитах донорів III групи був достовірно менший, ніж у донорів контрольної та I і II груп спостереження ($p < 0,05$).

Показник РЕОК у всіх активних донорів крові III групи становив $(70,28 \pm 1,93)$ фл, при індивідуальних значеннях коливання показника від 69,01 до 73,71 фл. Достовірної різниці показник РЕОК у обстежених активних донорів крові III групи залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$), в той же час виявлено достовірну різницю при порівнянні його із аналогічними значеннями контрольної групи ($p < 0,05$).

У активних донорів крові III групи не виявлено достовірних відмінностей показників агрегації еритроцитів, коефіцієнту агрегації тромбоцитів, гематокриту залежно від статі ($p > 0,05$). В той же час, виявлено достовірне підвищення показника агрегації еритроцитів порівняно з його значенням у контрольній та I і II групах донорів ($p < 0,05$).

Нами встановлено, що у активних донорів крові III групи концентрація сухої речовини в еритроцитах С % становила $(44,25 \pm 0,12)$ г на 100 мл, показник вмісту сухої речовини в еритроциті становив $(28,05 \pm 0,15)$ пг, вміст води в еритроциті складав $(66,09 \pm 0,19)$ %, а ППМЕ становив $(1,57 \pm 0,01)$ у.о., що було достовірно вище, ніж значення показника у контрольній та I і II групах донорів ($p < 0,05$).

Нами встановлено, що у активних донорів крові III групи показник фрагментації еритроцитів, в середньому, становив $(1,73 \pm 0,12)$ % при коливаннях індивідуальних значень 0,76 – 2,9 %. У активних донорів-чоловіків – $(1,74 \pm 0,11)$ % і донорів-жінок – $(1,72 \pm 0,17)$ %, відповідно.

У жодній із 55 проб активних донорів крові III групи при дослідженні теплової резистентності еритроцитів ми не спостерігали забарвлення плазми крові в рожевий колір, тобто факт теплового гемолізу еритроцитів був відсутній.

Дослідження еритрограм із використанням 0,002 Н розчину соляної кислоти у активних донорів крові III групи показало, що вони характеризувалися слабким зниженням кривої до 2 хвилин, швидким підвищенням з максимумом до 3'30" із наступним поступовим зниженням та досягненням нульової відмітки до 7'30".

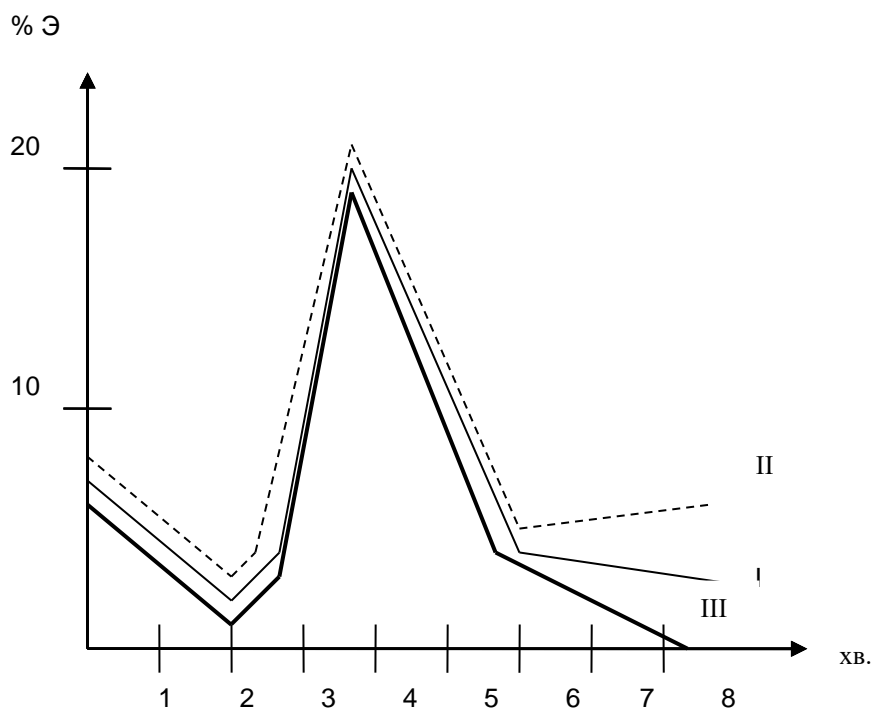


Рис. 2 Середня еритрограма для крові активних донорів крові III групи (в порівнянні із еритрограмами донорів I і II груп).

Як видно із рис.2, у активних донорів крові III групи відмічається зменшення кислотної резистентності еритроцитів порівняно із еритрограмами донорів I і II груп ($p < 0,05$).

Нами встановлено, що в групі активних донорів крові III групи ПЕЕ становив $(0,071 \pm 0,0010) \cdot 10^{12}/л$, у донорів-жінок – $(0,069 \pm 0,0021) \cdot 10^{12}/л$, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(0,071 \pm 0,0019) \cdot 10^{12}/л$. у активних донорів крові III групи виявлено достовірні відмінності ПЕЕ залежно від статі, він нижчий у жінок ($p < 0,05$). Нами виявлено достовірні відмінності ПЕЕ у активних донорів крові III групи, порівняно із донорами контрольної групи, що полягали у його збільшенні ($p < 0,05$). Очевидно, що такі зміни ППЕ можуть бути обумовлені постійним стимулюванням кісткового мозку регулярними донаціями.

Нами встановлено, що у активних донорів крові III групи вміст 2,3-ДФГ в еритроцитах становив $(14,12 \pm 0,21)$ мкмоль/г гемоглобіну, що було достовірно вище, ніж у донорів контрольної, I і II груп спостереження ($p < 0,05$). У донорів-жінок даної групи вміст 2,3-ДФГ в еритроцитах, в середньому, становив $(13,99 \pm 0,71)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(14,62 \pm 0,61)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Нами встановлено, що у активних донорів крові III групи вміст АТФ в еритроцитах становив $(3,01 \pm 0,05)$ мкмоль/г гемоглобіну. У активних донорів-жінок вміст АТФ в еритроцитах, в середньому, становив $(3,00 \pm 0,14)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(3,01 \pm 0,11)$ мкмоль/г гемоглобіну.

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

Вміст АДФ в еритроцитах активних донорів крові III групи становив $1,11 \pm 0,05$ мкмоль/г гемоглобіну. У донорів-жінок вміст АДФ в еритроцитах, в середньому, становив $(1,11 \pm 0,06)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(1,10 \pm 0,09)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Вміст АМФ в еритроцитах активних донорів крові III групи становив $(0,34 \pm 0,03)$ мкмоль/г гемоглобіну. У донорів-жінок вміст АМФ в еритроцитах, в середньому, становив $(0,34 \pm 0,05)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(0,34 \pm 0,07)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Сумарно вміст АТФ+АДФ+АМФ в еритроцитах у активних донорів крові III групи становив $(4,46 \pm 0,13)$ мкмоль/г гемоглобіну. У донорів-жінок вміст АМФ в еритроцитах, в середньому, становив $(4,46 \pm 0,25)$ мкмоль/г гемоглобіну, а у донорів-чоловіків, відповідно, $(4,45 \pm 0,27)$ мкмоль/г гемоглобіну.

Як видно із наведених в табл. 6.20 даних, у активних донорів крові III групи не виявлено достовірних відмінностей вмісту АТФ, АДФ, АМФ і показника сумарного значення АТФ+АДФ+АМФ в еритроцитах залежно від статі ($p > 0,05$). У активних донорів крові III групи виявлено достовірні відмінностей вмісту АТФ, АДФ, АМФ і показника сумарного значення АТФ+АДФ+АМФ в еритроцитах порівняно із аналогічними значеннями показників у первинних донорів та активними донорами I і II груп ($p < 0,05$).

4.6. Корекція виявлених порушень обміну заліза та енергетичного обміну в еритроцитах периферичної крові у активних донорів

Для корекції виявлених змін обміну заліза та порушень енергетичного обміну у обстежених нами донорів крові використовували комплексний препарат сульфату заліза, що містить у своєму складі 80 мг двовалентного заліза, аскорбінову кислоту та мукопротеозу. Препарат застосовували по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 2 або 3 місяців, залежно від ступеня дефіциту, до насичення депо заліза. У подальшому проводилось підтримуюче лікування половинними дозами цього ж препарату. Контроль насичення депо заліза здійснювали за показником вмісту ФН у сироватці крові.

У процесі профілактичного лікування активних донорів обстежували тричі: через три тижні від початку профілактичного лікування сульфатом заліза, другий раз – через 2 місяці вживання препарату і через 3 місяці.

у активних донорів з виявленими порушеннями обміну заліза та енергетичного обміну в еритроцитах периферичної крові у процесі лікування препаратом сульфату заліза вже через три тижні від початку лікування спостерігалось достовірне збільшення показника ЗС ($p < 0,001$), яке мало відносний характер, оскільки відбувалось у межах норми.

Ми спостерігали зменшення показників ЗЗЗС ($p < 0,001$), НЗЗС ($p < 0,001$) і збільшення показника НТЗ ($p < 0,001$), які набували нормальних значень вже через три тижні від початку лікування препаратом. Показник вмісту Тф у сироватці крові також набував нормальних значень через три тижні від початку лікування ($p < 0,001$). Показник вмісту Фн у сироватці крові набував нормальних

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

значень до 8 або 12 тижня ($p < 0,001$), залежно від ступеня ДЗ. Такий же характер мала зміна показника вмісту ЗЕр у активних донорів крові ($p < 0,001$).

У процесі лікування також нормалізувалися показники метаболізму. Виявлені зміни показників концентрації 2,3-ДФГ, АТФ, АДФ, АМФ у еритроцитах периферичної венозної крові активних донорів з ознаками ДЗ мали вторинний, неспецифічний, характер, не потребували спеціальної корекції і нормалізувалися по мірі корекції явищ ЛДЗ. Критерієм нормалізації вторинних метаболічних порушень у еритроцитах обстежених було досягнення контрольних значень показників енергетичного обміну - у еритроцитах периферичної венозної крові: достовірно зменшувалась концентрація 2,3-ДФГ, збільшувалась активність АТФ, АМФ і АДФ ($p < 0,001$).

Підсумовуючи дані розділу можна зробити висновок, що виявлені нами зміни обміну заліза у активних донорів залежать від тривалості донорського стажу і характеризують стан ЛДЗ, який супроводжується розбалансуванням енергетичних процесів у еритроцитах активних донорів крові, причому глибина порушень відповідає ступеню ДЗ.

Використання препарату сульфату заліза ефективно усуває виявлені зміни обміну заліза у активних донорів крові упродовж трьох місяців, залежно від ступеня дефіциту. При цьому також відбувається нормалізація показників енергетичного обміну в еритроцитах периферичної венозної крові, без специфічної корекції, що свідчить про вторинний характер виявлених порушень процесів енергетичного обміну.

4.7. Підведення підсумків

1. Встановлено, що при активному донорстві зі стажем понад 10 років мають місце порушення основних цитометричних показників периферичної венозної крові (виявлено достовірне зменшення значень показників середнього діаметру еритроцитів, відсотка дискоцитів, та збільшення кількості мікро- і шизоцитів, показника анізоцитозу, кількості аномальних форм еритроцитів порівняно із аналогічними показниками у контрольній групі та донорів I і II групи спостереження ($p < 0,05$)) та біохімічних показників крові, що характеризують обмін заліза - середні значення показників ЗС, НТЗ, вмісту ФН і ЗЕ достовірно відрізнялись ($p < 0,05$) і були найбільшими у донорів I групи (відповідно $(19,88 \pm 2,43)$ мкмоль/л, $(34,05 \pm 4,09)$ %, $(17,95 \pm 2,83)$ мкг/л та $(26,26 \pm 0,018)$ мкг/г) а найменшими у донорів III групи (відповідно $(16,22 \pm 1,23)$ мкмоль/л, $(16,19 \pm 4,94)$ %, $(12,78 \pm 1,73)$ мкг/л та $(19,73 \pm 0,31)$ мкг/г), тоді як середні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС і вмісту ТФ були найбільшими у донорів III групи (відповідно $(104,87 \pm 16,68)$ мкмоль/л, $(88,65 \pm 17,46)$ мкмоль/л та $(4,09 \pm 0,65)$ г/л), а найменшими у донорів I групи (відповідно $(58,42 \pm 2,81)$ мкмоль/л, $(38,54 \pm 3,19)$ мкмоль/л та $(2,28 \pm 0,11)$ г/л). На основі математичного аналізу встановлено наявність значної позитивної кореляції між показниками

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

вмісту феритину у сироватці крові та заліза в еритроцитах периферичної венозної крові ($r=0,941$, $p<0,05$).

2. У групі активних донорів зі стажем понад 10 років виявлено достовірне збільшення кількості трансформованих еритроцитів (стоматоцити, ехіноцити тощо) ($24,79\pm 0,11$) % проти ($19,07\pm 0,52$) % у первинних донорів, і, відповідно, зменшення кількості нормальних дискоцитів ($72,11\pm 0,08$) % проти ($80,91\pm 0,47$) % аналогічного показника у первинних донорів, а також достовірне зменшення середнього діаметра еритроцитів ($6,31\pm 0,03$) мкм³, проти аналогічного показника у первинних донорів ($7,22\pm 0,04$) мкм³, збільшення долі мікроцитів ($6,21\pm 0,23$) фл і зростання рівня анізоцитозу ($6,76\pm 0,13$) %, проти аналогічних показників у первинних донорів (відповідно ($4,81\pm 0,11$) фл і ($4,01\pm 0,12$) %) ($p<0,05$).

3. Встановлено, що при активному донорстві зі стажем понад 10 років мають місце порушення основних біофізичних властивостей еритроцитів за показниками морфометричного аналізу, цитометричного аналізу, оптичної щільності, розподіленням за об'ємом клітин. Установлено підвищення показників: проникливості еритроцитарних мембран ($1,57\pm 0,01$) у.о., агрегації еритроцитів ($17,01\pm 0,03$) %, розподілу еритроцитів за щільністю ($0,008\pm 0,003$) г/мл, розподілу еритроцитів за об'ємом клітин ($70,28\pm 1,93$) фл, порівняно із контрольними значеннями ($p<0,05$). Виявлені зміни є вторинними на фоні формування латентного дефіциту заліза і динамічними в процесі корекції – вони усуваються при проведенні корекції дефіциту заліза.

4. У активних донорів нами не виявлено порушення біофізичних властивостей периферичної крові за даними визначення механічної та теплової резистентності ($p>0,05$) залежно від донорського стажу, однак мало місце порушення біофізичних властивостей периферичної крові за даними визначення кислотної резистентності у групі донорів із донорським стажем понад 10 років ($p<0,05$).

5. Доведено, що залежно від донорського стажу має місце порушення реологічних властивостей периферичної крові у активних донорів крові за даними показників агрегаційної здатності еритроцитів, здатності до деформування еритроцитів, гематокриту, розподілу еритроцитів за щільністю ($p<0,05$). У активних донорів достовірно збільшувалась кількість легких фракцій еритроцитів та зменшувалась важких ($p<0,05$).

6. У активних донорів залежно від донорського стажу має місце порушення енергетичного обміну в еритроцитах донорів за даними визначення 2,3ДФГ, АТФ, АДФ, АМФ. У активних донорів із донорським стажем понад 10 років спостерігається розбалансування енергетичного обміну, що проявляється збільшенням вмісту в них 2,3-ДФГ ($14,12\pm 0,21$) мкмоль/г гемоглобіну та зменшенням АТФ ($3,01\pm 0,05$) мкмоль/г гемоглобіну, АДФ ($1,11\pm 0,05$) мкмоль/г гемоглобіну та АМФ ($0,34\pm 0,03$) мкмоль/г гемоглобіну ($p<0,05$).

7. Нами встановлено, що показник вмісту заліза в еритроцитах крові активних донорів із донорським стажем понад 10 років був достовірно меншим за аналогічні значення у первинних донорів і в середньому, складав

ДОНАЦІЇ КРОВІ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА

(19,73±0,31) мкг/г ($p<0,001$), як і показник вмісту міді в еритроцитах, і, в середньому, складав (0,0003±0,00002) мкг/г ($p<0,001$). Метод атомно-абсорбційної спектроскопії в перспективі можна рекомендувати для вивчення метало дефіцитних станів у донорів крові.

8. Встановлено, що показник ефективності еритропоезу у активних донорів-жінок із стажем понад 10 років, в середньому, становив (0,069±0,0021)·10¹²/л, і був достовірно нижчий, ніж у чоловіків ($p<0,05$). Він демонструє, що саме така кількість еритроцитів утворюється і виходить в один літр периферичної крові у даної категорії донорів щодоби.

9. Застосування комплексних залізовмісних препаратів, що містять сульфат заліза, для корекції залізодефіцитних станів у активних донорів крові дозволяє усувати дефіцит заліза і супутні порушення метаболізму в еритроцитах периферичної венозної крові упродовж 3 місяців, залежно від глибини дефіциту заліза.

Перелік використаної літератури до розділу 4

1. Видиборець С.В., Дерпак Ю.Ю., Сергієнко О.В. Донорство крові та метаболізм заліза: монографія. – Вінниця-Бориспіль: ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2012. – 144 с.

2. Видиборець С.В., Дерпак Ю.Ю. Удосконалена методика дослідження реологічних властивостей крові // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2010. – Вип. 19, кн. 2. – С. 176 – 180.

3. Видиборець С.В., Сергієнко О.В., Михайленко С.М., Дерпак Ю.Ю. Забезпечення точності та інформативності визначення біологічно активних речовин у плазмі крові // Збірник наукових праць «Актуальні питання медичної науки та практики». – Запоріжжя: Б. в. – 2010. – Вип. 77, Т. 2, кн. 2. – С. 66 – 70.

4. Дерпак Ю.Ю. Метод діагностики порушеного обміну заліза і міді у регулярних донорів крові // Міжвідомчий збірник "Гематологія і переливання крові". – 2008. – Вип. 34, Т. II. – С.92 – 98.

5. Дерпак Ю.Ю. Показник проникливості мембран еритроцитів як один із критеріїв змін еритропоезу у регулярних донорів крові // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 93 – 95.

6. Дерпак Ю.Ю. Показники агрегації еритроцитів і тромбоцитів периферичної венозної крові // Світ медицини та біології. – 2010. – № 2. – С. 57 – 59.

7. Дерпак Ю.Ю. Морфометричний аналіз еритроцитів у регулярних донорів крові // Збірник наукових праць «Актуальні питання медичної науки та практики» - Запоріжжя. – 2009.- Вип. 76, том 1, кн. 2. – С. 108 – 113.

8. Дерпак Ю.Ю. Практичне значення визначення кількості ретикулоцитів у периферичній крові регулярних донорів // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2010. – Вип. 19, кн. 3. – С. 365 – 368.
9. Дерпак Ю.Ю. Особливості розподілення еритроцитів периферичної крові за об'ємом клітин у активних донорів крові // Збірник наукових праць «Актуальні питання медичної науки та практики». – Запоріжжя. – 2011. – Вип. 78, том 1, кн. 2. – С. 81 – 85.
10. Дерпак Ю.Ю. Вивчення показників механічної, теплової та кислотної резистентності еритроцитів у регулярних донорів крові // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 64 – 66.
11. Дерпак Ю.Ю. Сравнительный анализ показателей железосвязывающей способности и ферритина сыворотки крови у регулярных доноров крови // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – № 4. – С. 56 – 58.
12. Дерпак Ю.Ю., Видиборець С.В. Патогенетичні механізми змін енергетичного обміну еритроцитів у донорів крові // Сімейна медицина. - 2014. – № 6 (56). – С. 108 – 110.
13. Дерпак Ю.Ю. Состояние энергетического обмена в эритроцитах доноров крови // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – № 4. – С. 43 – 46.
14. Дерпак Ю.Ю. Коррекция выявленных нарушений обмена железа у регулярных доноров крови // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – № 1. – С. 34 – 37.
15. Дерпак Ю.Ю., Видиборець С.В. Вплив змін порушень обміну заліза на показники механічної та теплової резистентності еритроцитів у регулярних донорів крові // Сімейна медицина. – 2015. – № 3 (59). – С. 251 – 253.
16. Дерпак Ю.Ю. Динамика показателей содержания 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах регулярных доноров крови в процессе коррекции латентного дефицита железа // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. - 2015. – № 2 (02). – С. 54 – 59.
17. Дерпак Ю.Ю., Видиборець С.В. Стан обміну аденозиндифосфорної кислоти та аденозинмонофосфату в еритроцитах у донорів крові // Міжвідомчий збірник "Гематологія і переливання крові". – 2015. – Вип. 38. – С. 125 – 131.
18. Дерпак Ю.Ю. Распределение эритроцитов по плотности у активных доноров // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – № 3 (57). – С. 109 – 110.
19. Дерпак Ю.Ю. Практичне значення визначення кількості ретикулоцитів у периферичній крові регулярних донорів / Ю. Ю. Дерпак // Світ медицини та біології. – 2016. – № 2. – С. 57 – 59.

20. Дерпак Ю.Ю. Исследование реологических свойств периферической венозной крови у регулярных доноров крови // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 361 – 367.

21. Дерпак Ю.Ю. Комплексная оценка морфологических изменений и физических свойств эритроцитов у активных доноров крови // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 7. – С. 54 – 59.

22. Дерпак Ю.Ю. Загальна характеристика показників ефективного еритропоезу та периферичної крові в активних донорів крові // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. – 2016. – № 3 (75). – С. 97 – 100.

23. Дерпак Ю.Ю., Выдыборец С.В., Зуевский В.П., Савин В.А. Комплексная оценка состояния энергетического обмена и обмена железа у регулярных доноров крови // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – № 2. – С. 60 – 63.

24. Заневська Л.Й., Утвенко С.А., Коломієць Н.В., Дерпак Ю.Ю. Статева та вікова структури донорів, які відсторонені від донацій за показниками концентрації гемоглобіну // Міжвідомчий збірник "Гематологія і переливання крові". – 2010. – Вип. 35. – С. 171 – 175.

25. Видиборець С.В., Дерпак Ю.Ю. Зміни величини ефективності еритропоезу у активних донорів крові // Матеріали XIII Конгресу світової федерації українських лікарських товариств (Львів, 30 вересня – 03 жовтня 2010 р.). – Львів – Київ – Чикаго, 2010. – С. 528.

26. Выдыборец С.В., Дерпак Ю.Ю. Результаты изучения кислотных эритрограмм активных доноров крови // Научно-практическая конференция «Обеспечения доступности современных клинических лабораторных исследований: аналитические возможности, клинические потребности, организационно-экономические условия» (Москва, 4 – 6 октября 2011 г.) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 9. – С. 30.

27. Дерпак Ю.Ю., Видиборець С.В. Показник проникливості мембран еритроцитів як один із критеріїв змін еритропоезу у регулярних донорів крові // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Нове у медицині сучасного світу» (Львів, 27 – 28 листопада 2015 р.). – Львів, 2015. – С. 27 – 29.

28. Дерпак Ю.Ю. Состояние транспортного фонда железа у активных доноров крови // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання медичної теорії та практики» (Дніпропетровськ, 11 – 12 грудня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – С. 44 – 47.

29. Derpak Yu.Yu. Density specific distribution of erythrocytes in active blood donors / Yu. Yu. Derpak // Тези доповідей V Ювілейного Міжнародного медичного конгресу "Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 19 – 21 квітня 2016 р.). – К.: ВЦ "КиївЕкспоПлаза". 2016. – С. 69.

30. Derpak Yu.Yu., Vydyborets S.V. The condition of energy exchange in red blood cells of blood donors // Тези доповідей IV Міжнародного медичного конгресу "Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 15 – 17 квітня 2015 р.). – К.: ВЦ "КиївЕкспоПлаза", 2015. – С. 70.

31. Дерпак Ю.Ю. Применение метода атомно-абсорбционной спектроскопии для диагностики железодефицитных состояний у регулярных доноров / Ю. Ю. Дерпак // Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції «Анемічний синдром в клініці внутрішніх хвороб» (Івано-Франківськ, 3 - 4 квітня 2008 р.). – Івано-Франківськ, 2008. – С. 77 – 78.

32. Дерпак Ю.Ю. Результати цитофотометричного дослідження еритроцитів у активних донорів крові // Матеріали VI Південноукраїнської науково-практичної конференції «Фундаментальні проблеми внутрішньої медицини – від молекули до практичного одужання» (Одеса, 6 квітня 2011 р.). – Одеса: Б.в., 2011. – С. 60 – 61.

33. Дерпак Ю.Ю. Обменные нарушения в эритроцитарном звене эритрона при регулярном донорстве крови // Материалы IV Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых (Гомель, 10 – 20 апреля 2012 г.). – Гомель, ГОМ ГМУ, 2012. – Вып. 4, том 1. – С. 11 – 12.

34. Дерпак Ю.Ю. Информативность показателя ферритина в сыворотке крови для диагностики железодефицитных состояний у регулярных доноров крови // Матеріали III з'їзду з медицини невідкладних станів "Гострі невідкладні стани в практиці лікаря: діагностика, лікування, профілактика" (Вінниця, 3 – 4 квітня 2012 р.) – Вінниця, 2012. – С. 58 – 60.

35. Дерпак Ю.Ю. Результати цитофотометричного дослідження еритроцитів у активних донорів крові // Матеріали Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, присвяченої 155-річчю з дня народження В. В. Підвисоцького "Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини" (Одеса, 19 - 20 квітня 2012 р.). – Одеса: ОНМедУ, 2012. – С. 28.

36. Дерпак Ю.Ю. Результати цитофотометричного дослідження еритроцитів у осіб з латентним дефіцитом заліза // Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я» (Київ, 25 – 27 вересня 2012 р.). – К.: ВЦ "КиївЕкспоПлаза", 2012. – С. 31.

37. Дерпак Ю.Ю. Диагностика металлодефицитных состояний у регулярных доноров крови // Материалы итоговой конференции студенческого научного общества и совета молодых ученых и специалистов Ханты-Мансийской государственной медицинской академи «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины» (Ханты-Мансийск, 2012 г.). – Ханты-Мансийск, 2012. – С. 106 – 107.

38. Дерпак Ю.Ю., Андрияка А.А. Характеристика некоторых показателей метаболизма эритроцитов при донорстве крови // Материалы XVI Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием) «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 20 апреля 2013 г.). – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2013. – // Фундам. наука клин. мед. – 2013. – Т. 16. – С. 140 – 141.

39. Дерпак Ю.Ю., Заневская Л.Й. Результаты комплексного дослідження властивостей еритроцитів периферичної крові у активних донорів // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Злоякісні захворювання системи крові та лімфоїдної тканини: досягнення і перспективи», присвяченої 65-річчю відділення захворювань кровотворної та лімфоїдної систем ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (Київ, 10 – 11 жовтня 2013 року. – К.: Б.в., 2013. – С. 76 – 79.

40. Сергиенко А.В., Дерпак Ю.Ю., Заневская Л.Й., Андрияка А.А., Салах А.А. Абушанаб. Изменения содержания 2,3-дифосфоглицериновой кислоты в эритроцитах в процессе формирования патентного дефицита железа / // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию кафедры общественного здоровья и здравоохранения (Санкт – Петербург, 20 марта 2014 г.). – СПб: Б.в, 2014. – С. 297 – 299.

41. Видиборець С.В., Занєвська Л.Й., Сергієнко О.В., Дерпак Ю.Ю. Результаты дослідження розподілу еритроцитів периферичної крові за об'ємом клітин у донорів крові // Збірник матеріалів науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів "Клінічні та експериментальні аспекти гематології та трансфузіології" (Львів, 26 – 27 травня 2011 р.). – Львів: ЗУКЦ, 2011. – С. 40 – 41. 42.

42. Сергиенко А.В., Выдыборец С.В., Дерпак Ю.Ю. Характеристика некоторых показателей эритроцитарного метаболизма при регулярном донорстве крови // Материалы VII съезда гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь "Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии" (Минск, 24 – 25 мая 2012 г.). – Минск: Б.и., 2012. – С. 17 – 19.

43. Сергиенко А.В., Дерпак Ю.Ю. Изменение кислотных эритрограмм при латентном дефиците железа // Материалы Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 70-летию профессора А. А. Чумакова "Актуальные вопросы медицинской науки" (Ярославль, 2012 г.). – Ярославль: Б.и., 2012. – С. 224.

44. Дерпак Ю.Ю., Заневская Л.Й., Андрияка А.А., Абушанаб Салах. Характеристика показателей метаболизма эритроцитов при формировании латентного дефицита железа // Материалы II Конгресса гематологов России (Москва, 17 – 19 апреля 2014 г.). // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, Приложение № 1. – С. 56.

Abstract

Blood transfusion service and its social component – donor ship must be the priority areas of the state policy because the results of its work are of paramount importance. The main task of the blood transfusion service is supply of high quality components for blood transfusion therapy. Quality of blood components is compliance of properties and specifications of the blood component supplied to the recipient with the set standards. Strict order of conformance with the approved regulations and procedures is important at all technological states and is a cornerstone of blood transfusion service products quality. All actions, planned and implemented, starting with planning donor ship and ending with the finished product manufacturing and storage conditions, are important for ensuring the quality as the final result.

In spite of the lately increasing number of scientific research programs on donor blood storage, integrated solution of this problem remains a challenging open issue. We studied parameters indicative of iron metabolism in donors, and glycolytic processes in peripheral blood erythrocytes depending on history of donations, donors' health at the time of plasma donation via automatic plasmapheresis, issues of donor ship optimization, and its medical and social aspects.

Potential donors reserve decrease negatively affects the volumes of donor blood collected by the blood transfusion service of Ukraine. Reducing number of donors in contrast to the increasing need for blood components and products is a topical issue of present-day transfusion medicine because the number of donors is decreasing by 10-15% annually world wide.

Exceedance of regulated number of annual donations and absence of strict control of metabolic processes in the donors can lead to abnormalities of macro- and microelement, amino acid, protein and carbohydrate metabolism and enzyme system dysfunction, which ultimately results in iron deficiency and diseases in regular blood donors. First of all, unregulated donations can disturb metabolism of iron and microelements ensuring adequate hemoglobin synthesis and erythropoiesis, functioning of metal-dependent enzyme systems and plastic processes.

Pathogenic factor of iron deficiency is its negative balance caused by the discrepancy between resorption and intake, or high losses. Iron deficiency leads to erythrocyte transport function impairment (oxygen and carbon dioxide transporting), shortening of their life cycle from 120 to 56 days, and reduction of resistance to different physical and chemical factors, in particular impact on erythrocytes in donors with latent iron deficiency: freezing at ultra-cold temperatures leads to hemolysis increase to over 30% when reference rate is 2-5%. Acid resistance of erythrocytes decreases almost 2-fold (acid erythrograms demonstrate destruction of the main erythrocyte mass during the first 8 minutes instead of 15-16 minutes). In iron deficiency, erythropoiesis intensity is not accompanied by increased production of erythrocytes, but causes metabolic, functional and morphologic changes in them, which is of particular importance for blood donors because, on an average, 5% of donors stop donating for the reason of deterioration of the peripheral blood parameters. Erythrocyte destruction caused by metabolic, functional and morphologic

changes in them leads to macrophage system overstraining. Besides, the above-mentioned changes in the erythrocytes of the blood donors result in donor blood quality lowering and, consequently, lower quality of blood components containing erythrocytes, which can affect the results of blood transfusion therapy and recipients' health.

Iron metabolism evaluation method used for blood donors by the Ukrainian blood transfusion service and approved legally provisions measurement of hemoglobin parameter pathophysiology of which changes only at the stage of overt iron deficiency. Peripheral blood parameters abnormality detected by the establishments of the blood transfusion service in more than 5% of blood donors is a cause of denial of donations, while iron deficiency was found in 25-50% of the active donors.

Study of the latent abnormalities of iron metabolism and related changes of physical properties of erythrocytes, rheological abnormalities and energy processes in erythrocytes of blood donors, as well as development of correction and prevention methods is a topical issue for the state blood transfusion service. In spite of paramount importance of the energy processes progress in erythrocytes, their impact on functional capacity of peripheral blood erythrocytes in the body of active donors, the study of this problem has just started, which calls for the development of diagnostic methods for detection of the above-mentioned changes and methods of their correction.

All the above-mentioned defines the important problem of the modern transfusion medicine – determination of them part of the changes of laboratory, morphologic, biochemical and biophysical parameters of donor erythrocytes and pathophysiologic grounding of donation safety. Solution of this problem will make available the important data on pathologic states inducing qualitative morphologic changes in erythrocytes in active donors and detection of early symptoms of such abnormalities for timely correction.

However, previous research in this field did not provide clear and unambiguous answer regarding the possibility of evaluation of the latent abnormalities of laboratory, morphologic, biochemical and biophysical parameters of donor blood erythrocytes and pathophysiologic grounding of donation safety, in particular, depending on how long the person has been donating blood.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.
Conflict of Interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Відомості про авторів

ВИДИБОРЕЦЬ Станіслав Володимирович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

ДЕРПАК Юрій Юрійович - д.мед.н., доцент кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112