

© Недоборенко В.М., Кайдашев І.П., Лавренко А. В., Весніна Л. Е., Мамонтова Т.В.  
УДК 612.017:577.1:[616.155.194+616-056.52]-085-037:615.356-055.2

## ДОДАВАННЯ ДО ЛІКУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ ЗНИЖУЄ РІВЕНЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ 6 У ХВОРИХ ЖІНОК НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ З ОЖИРІННЯМ\*

Недоборенко В.М., Кайдашев І.П., Лавренко А. В., Весніна Л. Е., Мамонтова Т.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

*По современным представлениям при ожирении (ОЖ) наблюдается состояние хронического низко интенсивного воспаления с повышенным содержанием провоспалительных цитокинов с привлечением факторов транскрипции, в частности нуклеарных  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) и может сопровождаться изменением концентрации железа в сыворотке крови. Кверцетин позиционирует как противовоспалительное вещество супрессивного влияния NF- $\kappa\text{B}$ . Целью исследования стало определить влияние включения кверцетина в комплексное лечение на маркеры системного воспаления у больных женщин с железодефицитной анемией (ЖДА) и ОЖ. В исследовании приняли участие 30 больных женщин ЖДА с сопутствующим ОЖ. Оценивали показатели гемограммы, параметров обмена железа (сывороточное железо, ферритин, гепсидин, общая железосвязывающая способность сыворотки крови, насыщение трансферрина железом) и маркеров воспаления: С - реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови до и после лечения сульфатом железа. Все пациенты были женского пола со средним возрастом  $40,3 \pm 7,59$  лет. При распределении больных по причине возникновения, степени тяжести ЖДА и базисными показателями достоверной разницы между группами не было ( $p > 0,05$ ). В процессе лечения СРБ и гепсидин имели значительную достоверную расхождение между ними на основной так и в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), но в противовес этому отсутствовало расхождение между ними на  $60 \pm 3$  дня лечения ( $p > 0,05$ ). ИЛ -6 на  $60 \pm 3$  дня лечения имел достоверное снижение показателя в основной группе в противовес контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Ферритин в процессе лечения имел значительное достоверную расхождение между основной и контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Комплексное лечение с добавлением препарата кверцетину больным женщинам ЖДА с сопутствующим ОЖ снижает уровень ИЛ-6 и способствует более быстрому восстановлению депо железа.*

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, ожирение, кверцетин.

### Вступ

З сучасних позицій, ожиріння (ОЖ) розглядається як запальний процес, що розвивається в результаті ліполізу з подальшою активною секрецією жирової тканини низки протеїнів, які об'єднуються в групу адипокіні [1], з характерним підвищенням в плазмі крові клітинних біомаркерів запалення без будь-яких видимих клінічних ознак, що в свою чергу призводить до розвитку хронічного низько інтенсивного запалення та часто відбувається за рахунок факторів транскрипції, зокрема нуклеарного  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), що є найбільш важливим прозапальним ядерним транскрипційним фактором, який відповідає на більшу частину зовнішніх і внутрішніх стимулів та провокує запалення, активуючи або пригнічуючи транскрипцію безлічі генів, що беруть участь у запальній реакції [8].

Внаслідок підвищеного вмісту прозапальних цитокинів, таких як інтерлейкін - 6 (ІЛ-6) та С-реактивний білок (СРБ) в сироватці крові, підвищується експресія гену гепсидина [3] - пептидного гормону, який є основним регуляторним білком системного метаболізму заліза, посередником імунного захисту та запалення [6]. Як наслідок цієї взаємодії, поглинання заліза з їжі знижується шляхом гепсидин - опосередкованого зменшення експресії феропортину еритроцитів (єдиним відомим на сьогодні експортером заліза), що призводить до зниження вмісту циркулюючого рівнів заліза, яке посилюється пригніченням експорту його з макрофагів шляхом того ж механізму.

Ожиріння підвищує рівень гепсидину та зменшує відповідь на пероральне лікування препаратами заліза залізодефіцитної анемії у дітей [11].

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонон), член родини біофлавоноїдів є одним із найбільш поширених компонентів їжі, який міститься в овочах, фруктах, чаї та вині. Кверцетин позиціонує як протизапальна речовина з супресивним впливом на NF- $\kappa\text{B}$ .

Мета роботи: визначити вплив включення кверцетину до комплексного лікування на маркери системного запалення у хворих жінок з залізодефіцитною анемією (ЗДА) та ОЖ.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено з дозволу комісії з біоетики Української медичної стоматологічної академії, усі обстежені особи підписали добровільну інформовану згоду.

Обстежено 30 хворих жінок на ЗДА із супутнім ОЖ, що знаходились на лікуванні у поліклінічному відділенні 1-ої міської клінічної лікарні м.Полтава в період з березня 2016 року по січень 2017 року, які були розподілені на основну групу - 15 хворих ( $n=15$ ), що приймали як базисне лікування препарат сульфат заліза ("Евромедекс", Франція), по 1 таблетці (еквівалентно 80 мг заліза (II)) 2 рази на день за 30 хвилин до їжі) з додатковим призначенням перорально препарату кверцетину в добовій дозі 4,0 (ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", м.Київ, Україна) та контрольну групу - 15 хворих ( $n=15$ ), що приймали лише базисне лікування.

\* Цитування при атестації кадрів: Недоборенко В.М., Кайдашев І.П., Лавренко А. В., Весніна Л. Е., Мамонтова Т.В. Додавання до лікування кверцетину знижує рівень інтерлейкіну 6 у хворих жінок на залізодефіцитну анемію з ожирінням. // Проблеми екології і медицини. – 2017. – Т. 21, № 5-6. – С. 34–36.

Критеріями включення була наявність ЗДА, що встановлена на основі: рівня гемоглобіну (Hb)  $\leq 120$  г/л для жінок, ознак мікроцитозу та гіпохромної анемії Mean Corpuscular Volume (MCV)  $\leq 80$  фл, Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)  $\leq 27,5$  пг, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)  $\leq 335$  г/л, за наявності рівня сироваткового заліза (СЗ)  $< 5$  мкмоль/л та рівня феритину  $\leq 12$  нг/мл в сироватці крові. Ступінь тяжкості анемії визначався відповідно наказу МОЗ України № 709 від 02. 11. 2015 року.

Визначення гематологічних параметрів крові проводилися на гематологічному аналізаторі BC3000 Plus Mindray, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай.

Визначення рівня заліза в сироватці крові проводили фотометричним методом набором реагентів ТОВ "СпайнЛаб", Україна.

Рівень феритину (ООО «Алкор-Био», Росія), гепсидину (Peptide Enzyme Immunoassay (EIA) Protocols, Peninsula Laboratories, LLC, США), СРБ (ООО «Хема», Росія) та ІЛ-6 (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу.

Також всім пацієнтам проводили визначення рівня загального білку, загального білірубину, АЛТ, АСТ, креатиніну, ендоскопічні та рентгенологічні обстеження шлуночко-кишкового тракту, для виключення виразково - запальних захворювань на момент дослідження.

Для всіх хворих обстеження включало вимірювання антропометричних показників: зріст, маса тіла, окружність талії та стегон, обчислення індексу маси тіла (ІМТ). Індекс розраховується як відношення маси тіла в кілограмах (кг) до квадрату зросту в метрах (м<sup>2</sup>).

ОЖ у дорослих встановлювалося згідно визначення ВООЗ на основі індексу маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Характер розподілу жирової тканини визначається за допомогою коефіцієнта окружність талії/окружність

стегон (ОТ/ОС). Величина ОТ/ОС жінок  $> 0,85$  свідчить про абдомінальний тип ОЖ.

Із дослідження було виключено хворих, які на момент дослідження були вживали препарати заліза протягом останніх 3 місяців, вживали частіше ніж до 3 разів на тиждень НПЗП протягом останніх 6 місяців, стани зі значними кровотечами за останні 6 місяців, онкопатологію, аутоімунні захворювання, гострі та хронічні захворювання, що можуть призвести до тканинної гіпоксії, хронічна ниркова недостатність, хронічні захворювання печінки з гепатоцелюлярною недостатністю, вегетаріанство, вагітність та лактація.

Статистична обробка отриманих даних виконана за допомогою програмного пакета SPSS 17.0. Достовірність розбіжностей (p) оцінювали за t-критерієм Ст'юдента для незалежних вибірок та статистики парних вибірок. Для аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Всі пацієнти були жіночої статі з середнім віком  $40,3 \pm 7,59$  років. При розподілу хворих за причиною виникнення та ступенем тяжкості ЗДА встановлено відсутність вірогідної різниці між групами.

В порівнянні антропометричних даних та показників гемограми статистичної різниці між жінками не було.

Аналіз величини співвідношення ОТ/ОС виявив, що всі жінки мали абдомінальний тип відкладення жирової тканини.

Базисні показники Hb, MCV, MCHC, MCH, C3, ЗЗС та НТЗ у групах жінок хворих на ЗДА з ОЖ мали в порівнянні між собою статистично не значимі розбіжності щодо цих параметрів ( $p > 0,05$ ).

Достовірної розбіжності між групами в показниках гемограми на початок лікування та  $60 \pm 3$  дні лікування не було ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1.  
Динаміка змін показників гемограми хворих жінок на ЗДА з ОЖ (M $\pm$ SD)

Показник, одиниця виміру	Основна група (n = 15)		Контрольна група (n = 15)	
	0 день	60 $\pm$ 3дні	0 день	60 $\pm$ 3дні
Еритроцити, 10 <sup>9</sup> /л	3,9 $\pm$ 0,2	4,36 $\pm$ 0,17†	3,98 $\pm$ 0,26	4,27 $\pm$ 0,15†
Hb, г/л	89,8 $\pm$ 10,4	122,4 $\pm$ 2,4†	90,4 $\pm$ 10,3	121,2 $\pm$ 3,2†
MCV, фл	72,3 $\pm$ 4,5	83,3 $\pm$ 1,7†	71,6 $\pm$ 5,1	82,9 $\pm$ 2,1†
MCHC, г/л	314,0 $\pm$ 19,8	337,2 $\pm$ 10,2†	316,6 $\pm$ 19,42	336,6 $\pm$ 12,0†
MCH, г/л	22,6 $\pm$ 1,8	28,0 $\pm$ 0,9†	22,6 $\pm$ 1,95	27,9 $\pm$ 1,0††

\*-  $p < 0,05$  достовірна розбіжність від контрольної групи

†-  $p < 0,05$  достовірна розбіжність між парними вибірками

В процесі лікування СРБ мав значну достовірну розбіжність як в основній так і в контрольній групі ( $p < 0,05$ ), але на протипагу цьому відсутня розбіжність між ними на  $60 \pm 3$  дні лікування ( $p > 0,05$ ).

ІЛ -6 на  $60 \pm 3$  дні лікування мав достовірне зниження показника в основній групі на протипагу контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Гепсидин як до лікування так і після лікування не мав достовірної розбіжності між групами ( $p < 0,05$ ). На протипагу цьому феритин в процесі лікування мав значну достовірну розбіжність між основною та контрольною групою ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 2.  
Динаміка маркерів запалення та показників обміну заліза при комплексному лікуванні хворих на ЗДА з ОЖ (M $\pm$ SD).

Показник, одиниця виміру	Основна група (n = 15)		Контрольна група (n = 15)	
	0 день	60 $\pm$ 3дні	0 день	60 $\pm$ 3дні
СРБ, мг/мл	5,9 $\pm$ 2,0	14,6 $\pm$ 9,1†	5,8 $\pm$ 1,9	13,9 $\pm$ 10,0†
ІЛ-6, пг/мл	1,5 $\pm$ 0,9	0,9 $\pm$ 0,8*†	1,6 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 1,3
Гепсидин, нг/мл	18,2 $\pm$ 11,6	6,8 $\pm$ 4,8†	15,1 $\pm$ 12,5	5,7 $\pm$ 3,7†
Феритин, нг/мл	4,8 $\pm$ 2,9	33,3 $\pm$ 12,2*†	4,7 $\pm$ 2,5	25,6 $\pm$ 11,9†

\*-  $p < 0,05$  достовірна розбіжність від контрольної групи

†-  $p < 0,05$  достовірна розбіжність між парними вибірками

За сучасними уявленнями при ожирінні спостерігається стан хронічного низько інтенсивного запалення, що виникає внаслідок збільшення маси жирової тканини та надмірної продукції медіаторів запалення, зокрема ІЛ-6 та СРБ[7]. Цілком можливо, що прозапальні цитокіни викликають більшу експресію гепсидину і підвищують синтез феритину в ретикулоендотеліальних клітинах [10], внаслідок чого зменшується абсорбція заліза в умовах підвищеного зберігання заліза, будь то в межах ретикулоендотеліальної системи або всередині адипоцитів. Клінічно, можна було б очікувати, що це призведе до поєднання дефіциту сложитого заліза та функціонального дефіциту заліза [12].

В нашому дослідженні відсутня достовірна розбіжність впливу кверцитину на СРБ, що співставлено з попередньо проведеним дослідженням осіб з ОЖ та надмірною вагою з метаболічним синдромом [5].

Наші дані щодо іншого маркера запальної реакції ІЛ-6, який мав достовірне зменшення на  $60 \pm 3$  дні комплексного лікування в основній групі в порівнянні з контрольною ( $0,9 \pm 0,8$  та  $1,8 \pm 1,5$  пг/мл відповідно) та узгоджуються з проведеним дослідженням у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із вісцеральним ожирінням [2].

Гепсидин, що є гострофазним реагентом в нашому дослідженні не мав достовірних розбіжностей в групах як до так і після лікування, не зважаючи на позитивну кореляцію з ІЛ-6 [3], що можливо пояснити відсутністю в хворих жінок визначного ступеня ожиріння Cheng et al. [4] and Karl et al. [9].

Дані нашого дослідження показали статистичну значимість впливу комплексного лікування з додаванням кверцитину на феритин, як білка гострої фази запалення, в основній групі при порівнянні з контрольною ( $33,3 \pm 12,2$  та  $25,6 \pm 11,9$  нг/мл відповідно), що вірогідно, зумовлює його протизапальну активність.

#### Висновок

Комплексне лікування з додаванням препарату кверцитину хворим жінкам на ЗДА із супутнім ОЖ знижує рівень ІЛ-6 та сприяє швидшому відновленню депо заліза.

#### Література

1. Дворецкий Л. И. Ожирение и железодефицит. Еще одна коморбитность?. Архивв внутренней медицины. 2015;5: 9–16.
2. Фадеева Г.А. Клініко-імунологічна ефективність застосування кверцитину у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із вісцеральним ожирінням. Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. 2009;2 (Т.1): 162-167.
3. Bekri S., Gual P. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. Gastroenterology. 2006; 131: 788-796.
4. Cheng HL, Bryant CE, Rooney KB et al. Iron, hepcidin and inflammatory status of young healthy overweight and obese women in Australia. PloS One. 2013; 8(7):e68675. doi.org/10.1371/journal.pone.0068675
5. Egert S, Boesch-Saadatmandi C, Wolfram S, et al. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. J Nutr 2010;140:278-284.
6. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood. 2003; 102(3):783–788.
7. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. Am J Clin Nutr. 2006; 83:461-465.
8. Kaïdashev IP. NF-κB activation as a molecular basis of pathological process by metabolic syndrome. Fiziol Zh. 2012;58(1):93-101. Review. Ukrainian.
9. Karl JP, Lieberman HR, Cable SJ et al. Poor iron status is not associated with overweight or overfat in non-obese pre-menopausal women. J Am Coll Nutr. 2009; 28(1): 37–42.
10. Rogers JT: Ferritin translation by interleukin-1 and interleukin-6: the role of sequences upstream of the start codons of the heavy and light subunit genes. Blood 1996; 87:2525-2537.
11. Sanad M, Osman M, Gharib A. Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: A case control study. Italian Journal of Pediatrics. 2011; 37:34. doi.org/10.1186/1824-7288-37-34
12. Yanoff LB, Menzie CM, Denkinge B, Sebring NG, McHugh T, Remaley AT, Yanovski JA: Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. Int J Obes (Lond) 2007; 31(9):1412-19.