

NB!



Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Статья, которая представлена читателям, не является клинической, а содержит преимущественно данные, касающиеся проблем клинической фармакологии и биохимии. Однако понимание вопросов взаимодействия различных витаминов и микроэлементов в организме человека чрезвычайно важно для клинициста в настоящее время. Эта проблема стала особенно острой в последние десятилетия, когда люди, в силу особенностей образа питания и качества пищевых продуктов, находятся в состоянии

дефицита ряда витаминов и микроэлементов, постоянно нуждаясь в их восполнении.

Это дефицит кальция, йода, железа, магния, фолиевой кислоты, витамина D и др. При этом, пациенты, зачастую даже не советуясь с врачами, подбирают себе комплексы витаминов и микроэлементов и их комбинации, не учитывая, в силу незнания, особенностей их взаимодействия, возможных отрицательных последствий их неправильного сочетанного применения.

Данные, приведенные в предлагаемой статье, к сожалению, не достаточно известны, и, соответственно, не всегда учитываются клиницистами в практике. Тут речь идет о взаимодействии железа и витамина С в случае их совместного применения.

Для аудитории акушеров-гинекологов нашей страны эта информация является чрезвычайно важной, так как частота анемии у девочек в возрасте 15–19 лет составляет 15%, а у беременных в возрасте 15–49 лет – 26,4%.

Это, соответственно, требует широкого назначения препаратов железа в качестве антианемической терапии. И тут чрезвычайно важен правильный подход к выбору препарата железа и, что не менее значимо, адекватная оценка возможного негативного взаимодействия его с другими медикаментами и нутриентами, например, с аскорбиновой кислотой.

В статье приведены убедительные аргументы, указывающие на то, что неконтролируемое взаимодействие между витамином С и солями железа приводит к окислительному стрессу. Роль и место оксидативного стресса доказана в генезе целого ряда заболеваний, вплоть до развития опухолевых процессов (это атеросклероз, сосудистые нарушения и др.).

В нашей клинике проведены исследования, которыми продемонстрирована активация перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантной защиты у пациенток с миомой матки, эндометриозом, с ранним и патологическим климаксом, что изложено в публикации, представленной (в №4 (18) 2014 года «Роль оксидативного стрессу в генезе эндометриозу» Захаренко Н.Ф. и др.). Таким образом, оксидативный стресс, как возможное отрицательное воздействие медикаментозной терапии, должен очень серьезно настораживать клинициста.

Считаем, что тщательный анализ данных, представленных в предлагаемой публикации, будет способствовать формированию у врачей более внимательного отношения к назначению и комбинации медикаментов, и нутриентов в целом, и касательно препаратов железа в частности, особенно если речь идет о молодых женщинах или беременных.

ДОБАВКИ ЖЕЛЕЗА: БЫСТРОЕ УСВОЕНИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ*

ВВЕДЕНИЕ

В течение последнего десятилетия возрастает осведомленность общественности о преимуществах здорового образа жизни, что сопровождается активным использованием нутрицевтиков (пищевых добавок). Это дает возможность расширить проведенные и планируемые исследования по изучению пользы и рисков, связанных с приемом нутрицевтиков. В частности, был сделан акцент на арсенале антиоксидантов – области, которая была хорошо изучена, но весьма неоднозначна. Очень многие исследования были проведены с целью изучения действия антиоксидантов на молекулярном уровне после их всасывания (например, в крови), но подавляющее большинство из них забыли об изначальном вредном воздействии на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

Недавно велись активные дебаты по поводу токсичных побочных эффектов от самостоятельного приема нутрицевтиков. Широко сообщались преимущества для здоровья витамина С. Как было показано, витамин С проявляет антиоксидантные эффекты в низких дозах, а в высоких – наоборот, становится прооксидантом [1]. Исследования показали, что часто витамин С принимается выше рекомендуемой суточной нормы (Recommended Dietary Allowances, RDA), и его потребление дополнительно повышается в результате приема с пищей данного витамина. Согласно недавнему сообщению, уровни потребления витамина С лицами, принимающими его в виде добавок, составляют 1 524% RDA (50 мг), при этом даже у лиц, не использующих добавки, рекомендуемые уровни его потребления были превышены и в среднем составляли 210% [2].

Также установлено, что и для других ключевых нутриентов (питательных веществ), таких как железо, ежедневное потребление превышает RDA. Было выявлено, что суточный прием железа в виде добавок составляет 1 874% от корейской RDA (18 мг) по сравнению с 62% RDA у лиц, не использующих добавки. Эти впечатляющие данные относятся к одной трети населения.

Повышенный пероральный прием двухвалентного железа приводит к образованию активных форм кислорода и азота (reactive oxygen and nitrogen species, RONS), перекисного окисления липидов и оксидативного стресса [3]. Высокие концентрации железа в тканях

связаны с рядом патологий, таких как некоторые формы рака, воспалительные процессы, диабет, заболевания печени и сердца [4].

Несмотря на указанные тревожные цифры, пищевые добавки железа очень распространены. Они часто сочетаются с витамином С, чтобы улучшить всасывание железа. Повреждающий эффект избыточного потребления лишь одних солей железа или только витамина С требует серьезного рассмотрения. А в сочетании этот коктейль является еще более мощным. Неконтролируемое взаимодействие между витамином С и солями железа приводит к окислительному стрессу. Многие пациенты, страдающие от заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, часто также имеют железодефицитную анемию, что требует использования комбинированных добавок витамина С и железа. Большой интерес проявляется к влиянию препаратов железа на функцию желудка у пациентов, страдающих от воспалительных заболеваний, а также у здоровых лиц.

Многочисленные исследования на моделях воспаления желудка у животных показали, что железо приводит к увеличению окислительного повреждения и к усугублению тяжести заболевания [5–7]. В частности, исследования выявили, что инъекции двухвалентного железа и аскорбиновой кислоты вызывают развитие язвы желудка у крыс [8]. Тем не менее, двухвалентное железо и аскорбиновая кислота при введении по отдельности не приводят к возникновению проникающей в стенку желудка язвы. Авторы предполагают, что важную роль в патогенезе язвенной болезни играет перекисное окисление липидов при посредничестве кислородных радикалов, так как лечение супероксиддисмутазой значительно снижает частоту язвы при перекисном окислении.

В долгосрочном исследовании обогащенная железом диета повышала частоту колоректального рака при индуцированном колите у мышей [7].

Было показано, что в здоровом организме человека единичная клиническая доза сульфата железа вызывает окислительное повреждение [9]. Это исследование расширяет предыдущие данные, свидетельствующие, что железо усиливает перекисное окисление липидов у крыс [8].

ANNA E.O. FISHER

Школа фармации и биомолекулярных наук университета Брайтона, Брайтон, Великобритания

DECLAN P. NAUGHTON

Школа фармации и биомолекулярных наук университета Брайтона, Брайтон, Великобритания

* Статья опубликована в «Nutrition Journal». – 2004. – № 3.



Комбинированные добавки, содержащие соли железа и витамин С, усиливают оксидативный стресс в ЖКТ

Введение физиологического раствора, содержащего сульфат железа, с помощью перфузионной трубки с двойным просветом, приводило к увеличению перекисного окисления липидов в 50 раз, что измерялось с помощью реактивных веществ тиобарбитуровой кислоты. Примечательно, что при введении железа антиоксидантная способность увеличилась примерно в три раза. У пациентов с болезнью Крона лечение сульфатом железа (120 мг в течение 7 дней) усиливало клинические симптомы заболевания [10]. Эти результаты ясно показывают, что применение неестественных концентраций солей железа внутривенно сопровождается усиленным снижением уровня витамина С и может создать серьезную угрозу эпителиальному покрытию ЖКТ.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИОНОВ РЕДОКС-АКТИВНЫХ МЕТАЛЛОВ, ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ФОРМИРОВАНИЮ ROS

Аскорбиновая кислота имеет ряд известных взаимодействий с ионами металлов. Эти взаимодействия включают окислительно-восстановительные реакции:

1. Активацию молекулярного кислорода, ведущую к окислению эндогенных ароматических фрагментов (система Udenfriend) [11,12].
2. Снижение скорости реакции перехода трехвалентного железа в двухвалентное, содействие их участию в активации перекисей (реакция Фентона) [13].
3. Ионы металлов катализируют окисление аскорбиновой кислоты с сопутствующим образованием перекиси водорода (H_2O_2) и образованием потенциального оксиданта – гидроксильного радикала ($\cdot OH$) (согласно Weissberger и др.) [14–16].

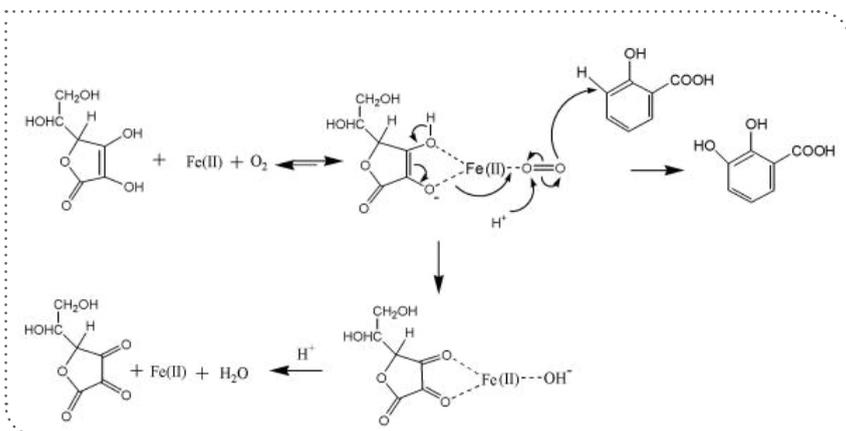


РИСУНОК 1. ПРЕДЛАГАЕМЫЙ МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ H_2O_2 ПУТЕМ ОКИСЛЕНИЯ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Система Udenfriend

В химических моделях систем система Udenfriend продемонстрировала способность гидроксильных радикалов насыщать углеводороды к спиртам и олефины

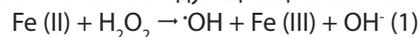
к эпоксидам [17]. Это отличает ее от системы Weissberger – различаются механизмы и типы полученных продуктов окисления [17]. Система Udenfriend включает аскорбиновую кислоту в качестве донора комплекса из двух электронов с переходным металлом – Fe (II) [11]. Предполагается, что в присутствии O_2 образование комплекса между Fe (II) и аскорбиновой кислотой приводит к формированию активных форм кислорода, предположительно $\cdot OH$ [18]. Предложенный механизм (рис. 1) показывает окисление аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую кислоту путем переноса электронов через Fe (II) и последующего гидроксильного ароматического соединения [19]. Было выявлено, что данная реакция усиливается в случае, когда железо сочетается с хелатором, например, в железо-цитратных комплексах, находящихся в биологических жидкостях [20].

Реакция Фентона

Реакция Фентона (Fenton) включает переход металла, катализируемый перекисью водорода (H_2O_2), что приводит к образованию сильных окислительных продуктов. Переходные металлы имеют различные степени окисления, и, следовательно, они способны катализировать реакции окисления и восстановления. В крови циркулирующее железо тесно связано с белком трансферрином, что снижает его восстановительный потенциал, а значит, и его способность реагировать с H_2O_2 . При хронических воспалительных заболеваниях ионы низкомолекулярных металлов могут формировать отложения в результате:

- 1) сосудистой угрозы;
- 2) активации гемоксигеназы;
- 3) освобождения белков из депо в результате действия супероксида [21].

Система Фентона может приводить к образованию гидроксильных радикалов из ионов металла, активируемых H_2O_2 (рис. 1) [22]. Затем аскорбиновая кислота может превращать Fe (III) в Fe (II), содействуя дальнейшему образованию $\cdot OH$ в последующих циклах Фентона:



Система Weissberger

Уже давно установлено, что ионы металлов катализируют окисление аскорбиновой кислоты, что приводит к образованию H_2O_2 . Первоначально данную реакцию подробно изучили Weissberger и соавт. (рис. 2) [14], а впоследствии Martell и др. [15]. При отсутствии ионов металла реакция между аскорбиновой кислотой и кислородом происходит медленно, введение ионов редокс-активных (окислительно-восстановительных) металлов в каталитических

количества значительно увеличивает скорость реакции. Константа очень низкой скорости, необходимой для самоокисления аскорбиновой кислоты, составляет $5,87 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ [15]. При наличии Fe (III) каталитическая скорость значительно возрастает – к $6,4 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$. Важно отметить, что в присутствии других хелаторов ионов металлов, не аскорбиновой кислоты, данная реакция протекает с образованием комплекса Fe (II), который быстро реагирует с H_2O_2 , образуя $\cdot\text{OH}$ [17]. Такое образование токсичного $\cdot\text{OH}$ из простой системы, содержащей ионы металла, аскорбиновую кислоту и кислород, имеет потенциально опасные последствия вследствие повсеместного распространения этих компонентов в пораженных тканях. В данных условиях крайне важно ограничить прием аскорбиновой кислоты до рекомендованных суточных уровней потребления.

Выводы

Комбинированные добавки, содержащие соли железа и витамин С, усиливают окислительный стресс в ЖКТ, что приводит к образованию язвы, воспалительных заболеваний, обострению хронических нарушений и может стать причиной возникновения рака.

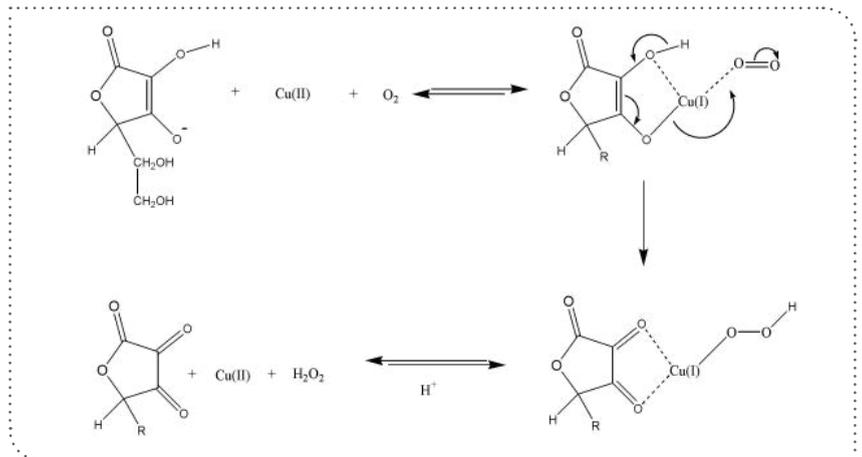
Железо и аскорбиновая кислота образуют потенциально токсичную смесь. Как было показано, аскорбиновая кислота обладает как антиоксидантным действием, так и прооксидантным, в зависимости от дозы. Химические механизмы, описанные выше, свидетельствуют о наличии у этих соединений потенциала для взаимодействия и окислительного повреждения окружающих тканей. Даже у здоровых людей отклонение в ту или иную сторону уровня аскорбиновой кислоты в плазме крови от оптимального приводит к окислительному повреждению [23]. Пагубные последствия потребления большого количества аскорбиновой кислоты и железа здоровыми лицами и больными с воспалительными заболеваниями ЖКТ требуют дальнейшего изучения.

Кроме того, могут быть вредными пищевые добавки, содержащие железо и аскорбиновую кислоту, поскольку эти компоненты в естественных условиях не существуют в концентрированном виде (в форме добавок в таблетках).

Имеются доказательства развития воспаления в результате взаимодействия ионов железа и аскорбиновой кислоты у животных. Результаты этих исследований могут быть экстраполированы на людей, в частности, некоторых из многих исследований по изучению витаминов и минеральных добавок. Недавнее исследование, проведенное Агентством по пищевым стандартам Великобритании (Food Standards Agency), является крупнейшим на сегодняшний день и может быть использовано в наблюдениях для оценки долгосрочных последствий приема комбинированных добавок железа и аскорбиновой кислоты [24].



Витамин С проявляет антиоксидантные эффекты в низких дозах, а в высоких – наоборот, становится прооксидантом



Поскольку поступление железа в желудочно-кишечный тракт изменяет его уровень в плазме крови [25], требования к добавкам, содержащим железо и витамин С, должны определяться анализом уровня железа в плазме крови, чтобы избежать повреждения ЖКТ остаточным железом.

РИСУНОК 2. ПРЕДЛАГАЕМЫЙ МЕХАНИЗМ ГИДРОКСИЛИРОВАНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ ФРАГМЕНТОВ ПУТЕМ СВЯЗЫВАНИЯ АСКОРБАТА ЖЕЛЕЗА

С полной версией статьи можно ознакомиться по ссылке:

<http://www.nutritionj.com/content/3/1/2>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Griffiths, H.R., Lunec, J. "Ascorbic acid in the 21st century – more than a simple antioxidant." *Environ Toxicol Pharmacol*, 10(2001): 173-82.
- Kim, S.H., Han, J.H., Keen, C.L. "Vitamin and mineral supplement use by healthy teenagers in Korea: motivating factors and dietary consequences." *Nutrition*, 17(2001): 373-380.
- Dabbagh, A.J., Lynch, S., Mannion, T., Frei, B. "The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vivo." *Biochem J*, 300(1994): 799-803.
- Fraga, C.G., Oteiza, P.I. "Iron toxicity and antioxidant nutrients." *Toxicol*, 180(2002): 23-32.

- Carrier, J., Aghdassi, E., Cullen, J., Allard, J.P. Iron supplementation increases disease activity and vitamin E ameliorates the effect in rats with dextran sulphate sodium-induced colitis. *J Nutrit*, 132(2002): 3146-3150.
- Carrier, J., Aghdassi, E., Platt, I., Cullen, J., Allard, J.P. "Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis." *Aliment Pharmacol Ther*, 15(2001): 1989-1999.
- Seril, D.N., Liao, J., Ho, K.L., Yang, C.S., Yang, G.Y. "Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated carcinoma development in mice." *Dig. Dis Sci*, 47(2002): 1266-1278.
- Naito, Y., Yoshikawa, T., Yoneta, T., Yagi, N., Matsuyama, K., Arai, M., Tanigawa, T., Kondo, M. "A new gastric-ulcer model in rats produced by ferrous iron and ascorbic-acid injection." *Digestion*, 56(1995): 472-478.

9. Troost, F.J., Saris, W.H., Haenen, G.R., Bast, A., Brummer, R.J.
"New method to study oxidative damage and antioxidants in the human small bowel: effects of iron application." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 285(2003): G354-359.
10. Erichsen, K., Hausken, T., Ulvik, R.J., Svardal, R.J., Berstad, A., Berge, R.K.
"Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease." *Scand J Gastroenterol*, 38(2003): 543-548.
11. Udenfriend, S., Clark, C.T., Axelrod, J., Brodie, B.B.
"Ascorbic acid in aromatic hydroxylation. I. A model system for aromatic hydroxylation." *J Biol Chem*, 208(1953): 731-739.
12. Brodie, B.B., Axelrod, J., Shore, P.A., Udenfriend, S.
"Ascorbic acid in aromatic hydroxylation. II. Products formed by reaction of substrates with ascorbic acid, ferrous ion and oxygen." *J Biol Chem*, 208(1953): 741-750.
13. Childs, A., Jacobs, C., Kaminski, T., Halliwell, B., Leeuwenburgh, C.
"Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise." *Free Radic Biol Med*, 31(2001): 745-753.
14. Weissberger, A., LuValle, J.E., Thomas, D.S. Jr.
"Oxidation processes. XVI The autoxidation of ascorbic acid." *J Amer Chem Soc*, 65(1943): 1934-1939.
15. Khan, M.M., Martell, A.E.
"Metal ion and metal chelate catalyzed oxidation of ascorbic acid by molecular oxygen. I. Cupric and ferric ion catalyzed oxidation." *J Amer Chem Soc*, 89(1967): 4176-4185.
16. Hamilton, G.A.
"Mechanisms of two- and four-electron oxidations catalyzed by some metalloenzymes." *Adv Enzymol Rel Areas Molec Biol*, 32(1969): 55-96.
17. Khan, M.M., Martell, A.E.
"Metal ion and metal chelate catalyzed oxidation of ascorbic acid by molecular oxygen. II. Cupric and ferric chelate catalyzed oxidation." *J Amer Chem Soc*, 89(1967): 7104-7111.
18. Kasai, H., Nishimura, S.
"Hydroxylation of deoxy guanosine at the C-8 position by polyphenols and aminophenols in the presence of hydrogen peroxide and ferric ion." *Nucleic Acids Res*, 75(1984): 565-566.
19. Martell, A.E., Taqui Khan, M.M.
"Metal ion catalysis of reactions of molecular oxygen." In: *Inorganic Biochemistry* Edited by: Eichhorn G.L. Amsterdam, Elsevier Scientific Publishing Company; 1973:654-688.
20. Parkes, H.G., Allen, R.E., Furst, A., Blake, D.R., Grootveld, M.C.
"Speciation of non-transferrin-bound iron ions in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy." *J Pharm Biomed Anal*, 9(1991): 29-32.
21. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.
Free radicals in biology and medicine Oxford University Press (1999).
22. Spiro, T.G.
Metal activation of dioxygen New York: Wiley (1980).
23. Rehman, A., Collis, C.S., Yang, M., Kelly, M., Diplock, A.T., Halliwell, B., Rice-Evans, C.
"The effects of iron and vitamin C co-supplementation on oxidative damage to DNA in healthy volunteers." *Biochem Biophys Res Commun*, 246(1998): 293-298.
24. Food, U.K.
Standards Agency Report: Expert Group on Vitamins and Minerals (2003).
25. Morgan, E.H., Oates, P.S.
"Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption." *Blood Cells Mol Dis*, 29(2002): 384-399.

ДОБАВКИ ЖЕЛЕЗА: БЫСТРОЕ УСВОЕНИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Anna E.O. Fisher, Школа фармацевтики и биомолекулярных наук университета Брайтона, Брайтон, Великобритания
Declan P. Naughton, Школа фармацевтики и биомолекулярных наук университета Брайтона, Брайтон, Великобритания

Комбинированные добавки, содержащие соли железа и витамин С, усиливают оксидативный стресс в желудочно-кишечном тракте, что приводит к образованию язвы у здоровых лиц, обострению хронических желудочно-кишечных воспалительных заболеваний и может вызвать рак. Описано, что активные формы кислорода и азота (reactive oxygen and nitrogen species, RONS) играют важную роль в окислительном стрессе. Ионы редокс-активных металлов, таких как железо (Fe (II)), медь и (Cu (I)), дополнительно активируют RONS и, таким образом, поддерживают их повреждающее действие. Аскорбиновая кислота может оказывать проокислительный эффект через ее взаимодействие с ионами металлов с помощью ряда установленных систем, генерирующих RONS, которые рассмотрены в данной статье. Необходимы дальнейшие исследования с целью изучения негативных последствий влияния нутрицевтиков, особенно при хронических воспалительных состояниях, которые протекают совместно с анемией.

Ключевые слова: добавки железа, аскорбиновая кислота, оксидативный стресс.

ДОБАВКИ ЗАЛІЗА: ШВИДКЕ ЗАСВОЄННЯ ТА ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ

Anna E.O. Fisher, Школа фармацевтики і біомолекулярних наук університету Брайтона, Брайтон, Великобританія
Declan P. Naughton, Школа фармацевтики і біомолекулярних наук університету Брайтона, Брайтон, Великобританія

Комбіновані добавки, що містять солі заліза і вітамін С, посилюють оксидативний стрес у шлунково-кишковому тракті, що призводить до розвитку виразки у здорових осіб, до загострення хронічних шлунково-кишкових запальних захворювань і може спричинити рак. Описано, що активні форми кисню та азоту (reactive oxygen and nitrogen species, RONS) відіграють важливу роль в окислювальному стресі. Іони редокс-активних металів, таких як залізо (Fe (II)), мідь і (Cu (I)), додатково активують RONS і, таким чином, підтримують їх ушкоджуючу дію. Аскорбінова кислота може чинити проокисний вплив через її взаємодію з іонами металів за допомогою низки встановлених систем, генеруючих RONS, які розглянуті в цій статті. Необхідні подальші дослідження з метою вивчення негативних наслідків впливу біологічно активних добавок, особливо при хронічних запальних станах, які протікають спільно з анемією.

Ключові слова: добавки заліза, аскорбінова кислота, оксидативний стрес.

IRON SUPPLEMENTS: THE QUICK FIX WITH LONG-TERM CONSEQUENCES

Anna E.O. Fisher, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, University of Brighton, Brighton, U.K
Declan P. Naughton, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, University of Brighton, Brighton, U.K

Co-supplementation of ferrous salts with vitamin C exacerbates oxidative stress in the gastrointestinal tract leading to ulceration in healthy individuals, exacerbation of chronic gastrointestinal inflammatory diseases and can lead to cancer. Reactive oxygen and nitrogen species (RONS) have been ascribed an important role in oxidative stress. Redox-active metal ions such as Fe (II) and Cu (I) further activate RONS and thus perpetuate their damaging effects. Ascorbic acid can exert a pro-oxidant effect by its interaction with metal ions via a number of established RONS generating systems which are reviewed here. Further studies are required to examine the detrimental effects of nutraceuticals especially in chronic inflammatory conditions which co-present with anaemia.

Keywords: iron supplements, ascorbic acid, oxidative stress.