

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА (Fe) И СЕЛЕНА (Se) В РОССИИ И ЛАТВИИ: ВОЗМОЖНОЕ НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

IRON (Fe) AND SELENIUM (Se) DEFICIENCY IN RUSSIA AND LATVIA: PROBABLE NEGATIVE INFLUENCE ON DEMOGRAPHIC INDICIES

В.И. Петухов¹, Е.Б. Манухина², М.Л. Нанчикеева³, Е.Я. Быкова⁴,
И. Букбарде⁴, Д.К. Бондаре¹, И.Л. Строжа¹, О.А. Константинова⁴,
Н.Л. Александрова⁴, А.В. Скальный⁵

V.I. Petukhov¹, E.B. Manukhina², M.L. Nanchikeeva³, E.Ya. Bykova⁴,
I. Bukbarde⁴, D.K. Bondare¹, I.L. Strozha¹, O.A. Konstantinova⁴,
N.L. Alexandrova⁴, A.V. Skalny⁵

¹ Рижский университет Страдыня, ул. Дзирциема, 16, Рига, LV 1007 Латвия.

² НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, ул. Балтийская, 8, Москва 125315 Россия.

³ Владимирская областная клиническая больница, Судогодское шоссе, 2, Владимир 600000 Россия.

⁴ Рижский центр репродукции, ул. Клузу, 11, Рига, LV 1013 Латвия.

⁵ АНО “Центр Биотической Медицины”, а/я 56, Москва 125047 Россия.

¹ Riga's Stradin's University, Dzirciema st., 16, Riga LV 1007 Latvia.

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya st., 8, Moscow 125315 Russia.

³ Vladimir Regional Clinical Hospital, Sudogodskoe r. 2, Vladimir 600000 Russia.

⁴ Riga's Center for Reproduction, Klusu st., 11, Riga LV 1013 Latvia.

⁵ ANO “Center for Biotic Medicine”, P.O. Box 56, Moscow 125047 Russia.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дефицит, железо, селен, депопуляция.

KEY WORDS: deficiency, iron, selenium, depopulation.

РЕЗЮМЕ: В работе приводятся результаты исследования обеспеченности железом (Fe) и селеном (Se) практически здоровых жителей России (Владимирская область) и Латвии (Рига). Выявлен заметный дефицит обоих микронутриентов, наиболее выраженный у фертильных женщин. Обсуждаются возможные пути влияния Fe- и Se-дефицита на такие демографические показатели, как смертность и продолжительность жизни у жителей России и Латвии.

ABSTRACT: The given paper reviews the results a study of iron (Fe) and selenium (Se) in practically healthy residents of Vladimir Region (Russia) and Riga (Latvia). The study revealed significant deficiency of both micro nutrients, more manifest in fertile women. The authors discuss the possible ways of the Fe and Se deficiency influence on such demographic indices as death-rate and life expectancy in Russia and Latvia.

Введение

Превышение смертности над рождаемостью, которое впервые было зарегистрировано в России и

Латвии в начале 90-х годов, приняло в наши дни зловеще стабильный характер (без какого-либо намека на скорое исчезновение). Ежегодная убыль населения за счет так называемого “отрицательного прироста” составляет в России в среднем около 1 миллиона, а в Латвии (с населением 2,4 млн.) — 12–14 тыс. человек.

К этому факту трудно привыкнуть, как трудно согласиться с мыслью об оправданности или неизбежности ежегодных, не восполняемых за счет рождаемости людских потерь, равных 0,5–0,6% от всего населения этих стран (Щепин, Тищук, 2001; Yearbook, 2001). Заметим, что общая структура смертности в годы перестройки и постперестроечного периода не претерпела существенных изменений по сравнению с довольно благополучными в демографическом отношении годами “застоя”, когда рождаемость неизменно превышала смертность. В наши дни, так же как и в “застойные”, среди причин смерти на первом месте — сердечно-сосудистые заболевания, на втором — злокачественные новообразования.

Россия и Латвия занимают передовые места в Европе по смертности от болезней системы кровооб-

ращения. Так, смертность от них в Австрии в 1999 году была 414,5 у мужчин и 282,1 у женщин (на 100 тыс. населения); в Германии 401,4 у мужчин и 258,1 у женщин. В Латвии в 1999 году этот показатель составил 812,2 у мужчин и 477 у женщин (Yearbook, 2001), а в России общая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 1999 году была 815,7 (на 100 тыс. населения). В то же время нельзя не отметить характерный для бывших республик СССР постперестроечного периода высокий процент железодефицитных состояний (ЖДС), причем как железо-дефицитных анемий (ЖДА), так и латентного дефицита железа (ЛДЖ) у женщин репродуктивного возраста, которому сопутствует значительное распространение ЖДС среди детей и подростков (Филатов, 1999).

Известна негативная роль ЖДС в депрессии клеточного и гуморального иммунитета и связанный с этим рост летальных инфекций, который не может не отражаться на общих показателях смертности.

Вторым гипозлементозом, способным, на наш взгляд, наряду с ЖДС, влиять на демографическую ситуацию в России и Латвии, является дефицит Se в организме. Для стран с низким содержанием Se в почве, к которым относятся страны Балтии и такие регионы России как Забайкалье, Верхнее Поволжье, Удмуртия, Чувашия, Ленинградская, Калининградская, Ярославская, Костромская, Ивановская, Иркутская и др. области, эта проблема приобретает особую актуальность.

Среди многих негативных последствий Se-дефицита (снижение противинфекционного и противоопухолевого иммунитета, кардиомиопатии, гепатозы и гепатиты, болезни кожи и ее придатков, остеопатии и др.) есть, как минимум, два — имеющие явную демографическую направленность: репродуктивная недостаточность и внезапная смерть новорожденных (Кудрин и др., 2000). Кажется не случайным, что драматическое ухудшение демографической ситуации за последние 10–12 лет в России и Латвии (с почти двукратным превышением смертности над рождаемостью) сопровождается не только снижением рождаемости, но и высокой младенческой смертностью. Последний показатель в России и Латвии в 2–3 раза выше, чем в развитых европейских странах (причем около половины всех смертей приходится на перинатальный период).

Неадекватная обеспеченность селеном, как показывают работы последних лет (Голубкина, 1999; Голубкина и др., 1995), обнаруживается у 80% обследованного населения России, проявляясь наиболее ярко у женщин во время беременности.

Цель настоящей работы — изучить обеспеченность железом и селеном практически здоровых лиц обоего пола в России (Владимирская область) и в Латвии (жители Риги), используя для этого образцы крови в иммуно-ферментном анализе (ELISA) сывороточного ферритина (SF) и активности селензависимой глутатионпероксидазы эритроцитов (GPx-I) и образцы волос (атомно-эмиссионная спектрометрия).

При этом оценка Fe- и Se-статуса по образцам крови проводилась как у жителей России, так и Лат-

вии (с примерно равным числом исследованных в каждой стране), тогда как анализы волос на содержание микроэлементов были сделаны только у жителей Латвии.

Материал и методы

Было исследовано 123 практически здоровых лиц (34 мужчины и 89 женщин) в возрасте от 6 до 76 лет (медиана — 42 года). Активность GPx эритроцитов (тест RANSEL) и уровень SF определяли у 42 человек (14 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 6 до 70 лет (медиана 40 лет). Нормальные значения теста RANSEL: 4171–10881 u/l. За норму SF считали 50–200 мкг/л.

У 81 практически здорового жителя Риги (20 мужчин и 61 женщины) в возрасте от 12 до 76 лет (медиана 41 год) был сделан анализ волос на содержание Fe и Se методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой на приборе Optima 2000 DV (Perkin Elmer Inc., США) в Центре Биотической Медицины (г. Москва). В качестве физиологического диапазона содержания химических элементов в волосах использовались нормативы, разработанные в АНО «Центр биотической медицины» (табл. 1) (Скальный, 2003).

Таблица 1. Диапазон нормального содержания химических элементов в волосах для разных возрастных групп (мкг/г).

Возраст	Границы нормы	Fe	Se
от 1 года до 18 лет	Нижняя	13	0,65
	Верхняя	27	2,43
от 18 до 65 лет	Нижняя	11	0,69
	Верхняя	24	2,20
старше 65 лет	Нижняя	12	0,77
	Верхняя	25	2,51

Результаты

Активность GPx-I у 42 здоровых лиц была в среднем 4300 ± 187 u/l, что несколько превышает нижнюю границу нормы. Однако, если учесть, что нормальная обеспеченности селеном соответствует активность GPx-I не ниже 66% от ее максимальных нормальных значений (Rayman, 2000), то найденный уровень активности этого фермента (39,5% от максимальной нормы) у практически здоровых российских и латвийских жителей может свидетельствовать о популяционном характере дефицита Se в этих странах.

Значения SF у здоровых лиц колебались от 0 до 311 мкг/л (в среднем $48,1 \pm 11,5$ мкг/л). У 27 человек (64,3%) на основании клинического и лабораторного (SF) исследования было диагностировано ЖДС: в 11 случаях — ЖДА (26,2%), в 16 — ЛДЖ (38,1%). Снижение уровня гемоглобина (Hb) в группе с ЖДА, состоявшей целиком из женщин в возрасте от 17 до

76 лет (медиана 34 года), было незначительным до 108–119 г/л (в среднем до $115 \pm 3,8$ г/л). Уровень SF у них был от 0 до 31 мкг/л (в среднем $11 \pm 2,9$ мкг/л).

В группе с ЛДЖ (2 мужчин и 14 женщин в возрасте от 6 до 51 года) Hb был в пределах нормы 123–177 г/л (в среднем $13,8 \pm 3,2$ г/л); значения SF колебались от 2,8 до 38,1 мкг/л (в среднем $13,8 \pm 1,6$ мкг/л).

Результаты исследования концентрации Fe и Se в волосах у 100 практически здоровых (из обеспеченных слоев населения) жителей Риги были следующими.

У 29 из 81 чел. (35,8%) содержание Fe было ниже нормы ($X = 10,3 \pm 0,5$ мкг/г); у 50 чел. (61,7%) — в пределах нормы ($X = 25,0 \pm 1,6$ мкг/г) и у 2 (2,5%) выше нормы ($X = 79,8 \pm 2,6$ мкг/г).

Концентрация Se в волосах оказалась ниже нормы у 53 из 81 чел. (65,4%), $X = 0,23 \pm 0,02$ мкг/г; у 14 чел. (17,3%) — нормальной ($X = 1,35 \pm 0,2$ мкг/г) и у 14 чел. (17,3%) — выше нормы ($X = 6,5 \pm 0,8$ мкг/г).

Результаты исследований, полученные различными методическими приемами, свидетельствуют о выраженном дефиците Fe и Se у жителей Владимирской области (Россия) и Риги (Латвия). Обращает внимание не только однозначность количественной оценки содержания Se и Fe в организме по их концентрации в волосах (эмиссионная спектрометрия) и по уровню SF и GPx-I в образцах крови, но и заметно большая чувствительность последних (SF и GPx-I) в диагностике железо- и селендефицитных состояний. Так, с помощью SF удалось выявить ЖДС у 64,3% обследованных, а по концентрации Fe в волосах — только у 35,8%. Следует сказать, что диагноз ЖДС подтверждался не только данными клинического и лабораторного исследования (SF), но и стопроцентной эффективностью проводившейся ферротерапии (100–200 мг Fe в сутки в течение 4–5 мес.). Срок наблюдения за пациентами 1–2 года.

Обсуждение

Уместно задать вопрос — есть ли связь между Fe-дефицитом и наблюдаемыми в России и Латвии демографическим кризисом? Однозначно ответить на этот вопрос довольно трудно, поскольку наиболее сильным контраргументом здесь является сцепленность ЖДС у взрослых с полом (болеют преимущественно женщины, а демографическому кризису подвержены все жители независимо от пола). Однако не все здесь столь очевидно.

Как уже говорилось, первое место среди причин смерти в России и Латвии занимают болезни системы кровообращения: 52–55% в общей структуре смертности в России, причем наибольшее распространение среди сердечно-сосудистых заболеваний имеет первичная артериальная гипертензия (ПАГ), которой страдает в России 39,2% мужчин и 41% женщин (Алмазов, 2000). Из 32206 смертей от разных причин среди жителей Латвии в 2000 году 17865 (55,5%) приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ПАГ, ИБС и др.), связь которых с ЖДС не

всегда удается установить, т.к. это требует специальных и не всегда доступных лабораторных исследований. Кроме того, может оказаться оправданным более широкое толкование понятия ЖДС, если будет доказана функциональная неполноценность важнейших железосодержащих ферментов (например, цитохромов или растворимой гуанилатциклазы) на фоне пока еще плохо диагностируемого тканевого дефицита Fe, когда остаются нормальными не только показатели красной крови, но и уровень SF практически не отличается от нормы

Неясно, как влияет железодефицит на транскрипцию H-ферритина, активация которой, как известно, зависит от многих факторов (цитокины, окислительный стресс, клеточная пролиферация и др.), что дает основание считать гиперэкспрессию H-ферритина одной из возможных защитных реакций клетки на повреждающее воздействие, например, окислительный стресс, ассоциированный с Fe^{2+} (Picard et al., 1998).

Вместе с тем на протяжении последних лет получены убедительные доказательства ключевой роли оксида азота (NO) — универсального посредника многих физиологических функций и наиболее мощного из всех известных вазодилататоров в регуляции артериального давления (АД). Относительный или абсолютный дефицит NO, синтезируемого в эндотелии сосудов, представляет собой один из ведущих механизмов развития ПАГ (Bredt, 1999). Назначение подросткам с ПАГ в течение 1 месяца L-аргинина (предшественника NO) в виде пищевой добавки на 50–100% повышало продукцию NO и эффективно снижало АД (Добровская и др., 1998).

В последние годы была признана важная роль гемсодержащих белков, S-нитрозотиолов и динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) в качестве депонирующих и транспортных форм NO, без которых, по-видимому, не удалось бы поддерживать необходимую концентрацию NO в тканях, в связи с коротким сроком жизни этой молекулы (Ванин, 1998). Поэтому вполне закономерен интерес к изучению продукции NO у больных ПАГ в условиях железодефицита.

Антигипертензивное действие NO прямо связано с активацией растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) и накоплением в клетках циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Характерной чертой рГЦ является наличие в ее составе гема. Цепи реакций, приводящей к образованию рГЦ: протопорфирин IX > железо > гем > рГЦ, придает большое значение в эндогенной регуляции фермента, хотя этот механизм пока мало изучен (Северина, 1998). Очень важно выяснить, оказывает ли влияние тканевой дефицит железа на процесс NO-зависимой активации рГЦ. Можно предположить, что, будучи гемсодержащим ферментом, рГЦ в случае ее гемдефицитности будет в меньшей степени активироваться оксидом азота, что приведет к повышению тонуса сосудов и в первую очередь артериальных, где преимущественно синтезируется NO. Действительно, показано, что гемдефицитная форма рГЦ утрачивает способность к активации

под действием доноров NO (Северина, 1998).

Известно, что конститутивный синтез NO обеспечивается эндотелиальной и нейрональной NO-синтазами (eNOS и nNOS), которые являются Fe-содержащими ферментами (гемопротеины). Поэтому нельзя исключить, что в условиях Fe-дефицита будет снижена их активность и/или синтез ферментного белка, что также способно привести к повышению АД. В экспериментах на собаках было показано, что дефицит Fe в пищевом рационе уже через 8 недель приводит к снижению содержания белка NO-синтазы (Swartz-Basile et al., 2000). Недавно были получены данные прямо подтверждающие неблагоприятное влияние дефицита железа на регуляцию АД. Было показано, что ограничение потребления железа беременными самками крыс вызывает достоверное повышение АД у потомства (Lewis et al., 2001).

Способен ли Se-дефицит (подобно дефициту железа) влиять на регуляцию АД? Исчерпывающего ответа на этот вопрос пока нет, но известно, что связанное с Se-дефицитом увеличение концентрации липопероксидов может переключать внутриклеточный синтез простагландина (натурального дезагреганта и вазодилатора) на продукцию тромбоксана A₂, обладающего диаметрально противоположным действием на тромбоциты и сосудистый тонус. Поэтому недостаток Se в организме можно отнести к числу факторов, способствующих развитию ПАГ, инсульта и острой ишемии миокарда.

На связь Se-дефицита с сердечно-сосудистыми заболеваниями указывают и недавние эксперименты на крысах самцах линии ВИСТАР и линии НИСАГ (наследственная индуцированная стрессом артериальная гипертензия). Изучали динамику антиоксидантной активности (АОА) крови и уровня селена в плазме, лимфе и миокарде в остром и восстановительном периоде инфаркта миокарда (ИМ). Было показано, что у крыс линии НИСАГ снижение уровня Se сопровождалось ослаблением АОА крови, что, по мнению авторов, может неблагоприятным образом сказываться на течении экспериментального ИМ (Якобсон и др., 2001).

Представляют интерес опубликованные недавно сведения о возможном фармакотерапевтическом действии селена в составе синтетических фенил-аминоалкил-селенидов, которые по данным экспериментальных исследований на крысах со спонтанной гипертензией, обладают дозозависимым антигипертензивным эффектом (May et al., 1997; May, Pollock, 1998).

Поэтому, отвечая на вопрос, способен ли дефицит Fe и Se влиять на демографическую ситуацию, мы склонны считать, что применительно к России и Латвии, где высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается недостаточной обеспеченностью населения этими микроэлементами, такое влияние весьма вероятно. Напомним, что в странах с близкой к оптимальной обеспеченностью Fe и Se (например, развитые страны Европы) в 3 раза ниже показатели младенческой смертности и вдвое — показатели смертности от болезней системы кровообращения, а также досто-

верно выше (почти на 10 лет) средняя продолжительность жизни по сравнению с Россией и Латвией.

Литература

- Алмазов В.А., Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б. и др. 2000. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации // Клиническая фармакология и терапия. Т.9. № 3. С.5–30.
- Ванин А.Ф. 1998. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы — две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах // Биохимия. Т.63. Вып.7. С.924–938.
- Голубкина Н.А. 1999. Исследование роли лекарственных растений в формировании селенового статуса населения. Дис... д-ра с.-х. наук. М. 352 с.
- Голубкина Н.А., Мальцев Г.Ю., Богданов Н.Г. и др. 1995. Обеспеченность селеном жителей Калужской области // Вопр. питания. № 5. С.13–16.
- Добровская И.А., Кучеренко А.Г., Марков Х.М. 1998. Актуальные проблемы детской кардиологии. М. С.100–102.
- Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. 2000. Иммунофармакология микроэлементов. М.: КМК. 537 с.
- Северина И.С. 1998. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота // Биохимия. Т.63. Вып.7. С.939–947.
- Скальный А.В. 2003. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС (АНО Центр Биотической Медицины) // Микроэлементы в медицине. Т.4. Вып.1. С.65.
- Филатов Н.Н. 1999. Состояние здоровья детского населения Москвы // Педиатрия. № 3. С.10–16.
- Щепин О.П., Тишук Е.А. 2001. Формирование медико-демографических процессов в Российской Федерации // Вестн. РАМН. № 5. С.43–48.
- Якобсон Г.С., Антонов А.Р., Головатюк А.В. и др. 2001. Содержание селена и антиоксидантная активность крови у крыс с наследственной артериальной гипертензией в динамике экспериментального инфаркта миокарда // Бюлл. Эксп. Биол. Мед. Т.132. № 7. С.38–41.
- Bredt D.S. 1999. Endogenous nitric oxide synthesis: biological significance and pathophysiology // Free Rad. Res. Vol.31. P.577–596.
- Lewis R.M., Petry C.J., Ozanne S.E., Hales C.N. 2001. Effects of maternal iron restriction in the rat on blood pressure, glucose tolerance, and serum lipids in the 3-month-old offspring // Metabolism. Vol.50. P.562–567.
- May S.W., Pollock S.H. 1998. Selenium-based antihypertensives. Rationale and Potentials // Drugs. Vol.56. P.959–964.
- May S.W., Wang L., Gill-Woznichak M.M. et al. 1997. An orally active selenium-based antihypertensive agent with restricted CNS permeability // J. Pharmacol. Exp. Ther. Vol.283. P.470–471.
- Picard V., Epsztein S., Santambrogio P. et al. 1998. Role of ferritin in the control of the labile iron pool in murine erythroleukemia cells // J. Biol. Chem. Vol.273. P.15382–15386.
- Rayman M.P. 2000. The importance of selenium to human health // Lancet. Vol.356. No.9225. P.233–241.
- Swartz-Basile D.A., Goldblatt M.I., Blaser C. et al. 2000. Iron deficiency diminishes gallbladder neuronal nitric oxide synthase // J. Surg. Res. Vol.90. P.26–31.
- Yearbook of Health Care Statistics in Latvia. 2001. Riga. 295 p.