

determine the necessity of alternative preventive approaches. One of the most promising methods is vaccine prophylaxis, aimed at stimulating both local and systemic immunity against the major uropathogens.

The aim of this review was to summarize current data on the efficacy, mechanisms of action, and clinical potential of vaccines for the prevention of chronic cystitis in women, with a focus on oral, vaginal, injectable, and promising recombinant vaccines.

A systematic review of publications indexed in Scopus, PubMed, and Web of Science for the period 2010-2025 was conducted, including randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses, and guideline reviews from EAU, AUA, and NICE.

The highest level of evidence has been demonstrated for oral bacterial lysates (OM-89), which reduce the recurrence rate by 34–50% according to large RCTs and meta-analyses. Injectable vaccines (StroVac) and vaginal polyvalent vaccines (SolcoUrovac) demonstrate promising but heterogeneous results. Next-generation recombinant vaccines (FimH vaccine, ExPEC-4V) have shown high immunogenicity in Phase I-II clinical trials. The combination of OM-89 with SolcoUrovac or OM-89 with StroVac may provide advantages in patients with long-standing, treatment-refractory recurrences, indicating complementary mechanisms of action of these agents.

Vaccine prophylaxis is one of the most substantiated and strategically important approaches for the prevention of recurrent UTIs in women. Current and emerging vaccines have significant potential to reduce antibiotic resistance and improve long-term disease control.

**Key words:** recurrent urinary tract infections, chronic cystitis, UPEC, OM-89, StroVac, SolcoUrovac, FimH.

### ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Gurzhenko Yu. M.: <http://orcid.org/0000-0002-9116-2157><sup>ABDEF</sup>

Zaitsev V. I.: <http://orcid.org/0000-0001-6847-1835><sup>ABDEF</sup>

### Conflict of interest/Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Gurzhenko Yurii Mykolaiovych / Гурженко Юрій Миколайович

SI "Institute of Urology named after Academician O.F. Vozianov" / ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»

Ukraine, 04053, Kyiv, 9a V. Vynnychenko str. / Україна, 04053, м. Київ, вулиця В. Винниченка 9а

Tel.: +380506680808 / Тел.: +380506680808

E-mail: [yu.gurzhenko@gmail.com](mailto:yu.gurzhenko@gmail.com)

**A** – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

This article is distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution (CC-BY) License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited © All authors, 2026 / Ця стаття розповсюджується на умовах ліцензії **Creative Commons Attribution (CC-BY)**, яка дозволяє необмежене використання, поширення та відтворення в будь-якому форматі за умови належного цитування оригінальної роботи © Всі автори, 2026

*Received 01.10.2025 / Стаття надійшла 01.10.2025 року*  
*Accepted 04.03.2026 / Стаття прийнята до друку 04.03.2026 року*  
*Published 27.03.2026 / Опубліковано 27.03.2026 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2026-1-180-54-61

UDC 611.018.1:611.34:612.392.64

**Demydchuk A. S., Kondaurova A. Yu.**

### CELLULAR AND MORPHOLOGICAL MECHANISMS OF IRON ABSORPTION IN THE DIGESTIVE TRACT

Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

[anastasiyademydchuk@gmail.com](mailto:anastasiyademydchuk@gmail.com)

*Iron absorption in the gastrointestinal tract is a critical phase in maintaining systemic homeostasis of this trace element, as the human body lacks active excretory mechanisms, and impaired absorption invariably leads to deficiency states. The efficiency of iron uptake is governed by the coordinated interaction of specific cell populations within the small intestine mucosa and their complex morphological organization.*

*This study aims to summarize the current understanding of the cellular and morphological mechanisms of iron absorption in the gastrointestinal tract, emphasizing the role of key cellular components in iron transport and metabolic regulation.*

*Enterocytes of the proximal small intestine play a pivotal role in iron uptake; their apical membranes facilitate the reduction and transport of non-heme iron via specific transporters. Once inside the cell, iron is either sequestered*

within ferritin or exported across the basolateral membrane through ferroportin, which serves as the central regulatory link in the absorption process.

The morphological features of the mucosa—specifically the microvilli, tight intercellular junctions, and the highly vascularized architecture of the villi—establish optimal conditions for iron transit into the bloodstream. Furthermore, endothelial cells within the submucosal layer facilitate the redistribution of iron and its entry into the systemic circulation, ensuring physiological adaptation to the body's requirements.

In conclusion, iron absorption is a multilevel process predicated on the synergy between the cellular and morphological components of the intestinal wall. Consequently, any disruption to their structural integrity may precipitate the development of iron deficiency states.

**Key words:** iron, absorption, enterocyte, endothelial cell, ferroportin.

#### Connection of the publication with planned research work.

The work is a part of SRW “To study tissue reactions of various parts of the nervous system and internal organs to lesions of various origins and their modulation. Pedagogical aspects of teaching histology”, state registration number 0120U102691.

#### Introduction.

Iron absorption within the gastrointestinal tract is a pivotal component in maintaining the systemic homeostasis of this trace element, as the human body lacks active excretory mechanisms. Consequently, iron levels depend entirely on the efficiency of intestinal assimilation. Disruptions in this process are fundamental to the development of iron deficiency states, which remain among the most prevalent medico-biological challenges globally [1, 2]. Despite significant advancements in identifying molecular regulators of iron metabolism – most notably hepcidin and ferroportin – the morphological framework supporting iron absorption remains insufficiently systematized. This gap in knowledge necessitates a comprehensive cellular and morphofunctional analysis of the intestinal absorptive apparatus.

Over the past ten years, scientific publications have devoted considerable attention to the molecular mechanisms of intestinal iron absorption regulation, the role of DMT1 transporters, ferroportin and the IRE/IRP system, as well as hormonal control by hepcidin [3, 4]. It has been shown that enterocytes of the proximal small intestine are the central cells that provide apical iron transport and its intracellular regulation. Some studies highlight the involvement of macrophages and endothelial cells in the redistribution of iron and its transport to the systemic bloodstream, emphasizing the role of vascular and immune components of the mucous membrane [5, 6].

At the same time, modern literature is dominated by a biochemical and molecular biological approach, while the morphological aspects of the interaction between enterocytes, crypt cells, immunocompetent cells, and the microcirculatory bed are considered fragmentarily. The morphological prerequisites for effective absorption, the role of intercellular contacts, epithelial renewal, and the structural organization of villi in the regulation of iron transport remain insufficiently understood. In this regard, a comprehensive analysis of the cellular and morphological mechanisms of iron absorption in the digestive tract as the morphofunctional basis of systemic iron metabolism is relevant.

#### The aim of the study.

The objective of this study is to systematize and analyze current scientific data regarding the cyto-morphological mechanisms of iron absorption in the gastrointes-

tinal tract, with a particular focus on the functional role of key cellular structures and their molecular orchestrators.

#### Main part.

Iron is one of the most important trace elements for human nutrition and a critically important component for ensuring vital functions [7]. It plays a key role in oxygen transport, electron transfer, cell division, differentiation, and gene expression regulation. About 70% of the iron in the human body is part of hemoglobin, the main pigment in red blood cells that gives blood its characteristic red color [8]. The rest of the iron is bound to other proteins, such as myoglobin, transferrin and ferritin, or is stored in cells. The reticuloendothelial system plays an important role in maintaining systemic iron homeostasis by removing damaged red blood cells from the body with the help of macrophages in the spleen, liver, and bone marrow [9].

Dietary iron occurs in two primary forms: heme iron (found in hemoglobin and myoglobin within meat, fish, and seafood) and non-heme iron (predominantly  $Fe^{3+}$  in plant-based and fortified foods). Heme iron exhibits significantly higher bioavailability, ranging from 15% to 35%, whereas non-heme iron absorption is markedly lower, typically 2-10% depending on dietary composition. Consequently, even a small fraction of heme iron can contribute a substantial portion of the body's total iron uptake. These disparities underscore the critical role of the dietary source in determining the efficiency of iron absorption [10, 11, 12].

Although most iron absorption occurs in the duodenum, the stomach is critical for preparing the micronutrient for absorption and transporting it further along the gastrointestinal tract [13].

Hydrochloric acid in gastric juice performs three important functions: it dissolves iron and breaks down food complexes, converts  $Fe^{3+}$  into a more accessible form of  $Fe^{2+}$ , and creates optimal conditions for the action of intestinal reductase Dcytb on the apical membrane of enterocytes [14].

Gastric enzymes such as pepsin and cathepsins A and E break down proteins that contain heme, making it available for further absorption [15].

The small intestine is the key site for iron absorption. This is where specialized transport proteins, receptors and enzymes are located.

The mechanism of non-heme iron absorption differs from that of heme iron (the process involves several consecutive stages):

– Reduction of  $Fe^{3+}$  to  $Fe^{2+}$  (the apical membrane of the enterocyte contains ferro-reductase Dcytb, which, with the participation of ascorbate, converts trivalent iron into a divalent form. This is a critical step, as trans-

port across the membrane is only possible in the form of  $\text{Fe}^{2+}$ ).

- Transport of  $\text{Fe}^{2+}$  into the enterocyte (the main protein is DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) – a proton-dependent transporter that captures  $\text{Fe}^{2+}$  together with a proton. DMT1 has low specificity and can also transport  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ , which partly explains the competitive interactions of trace elements) [16, 17].

- Intracellular iron metabolism (in the cytoplasm, iron can: be incorporated into enzymes, heme or iron-Sulphur clusters; be deposited in ferritin and transported to the basolateral membrane for export. The level of ferritin in enterocytes is a marker of systemic iron stores: when ferritin is in excess, absorption decreases; when it is deficient, absorption increases).

- Iron export into the blood (the only known exporter is ferroportin (FPN1)).

After passing through FPN1,  $\text{Fe}^{2+}$  ions are immediately oxidized by the enzyme hephaestin to  $\text{Fe}^{3+}$  and bind to transferrin, the main transport protein in plasma) [18].

The mechanism of heme iron absorption is simpler due to the protected structure of heme, but also involves sequential processes:

- Receptor transport of heme (the HCP1 (Heme Carrier Protein 1) transporter functions on the apical membrane of enterocytes, capturing heme without the need for acid or enzymatic conversion).

- Intracellular Processing of Heme: within the cytoplasm, the enzyme heme oxygenase-1 (HO-1) oxidatively degrades the heme complex, releasing ferrous iron  $\text{Fe}^{2+}$ , biliverdin, and carbon monoxide (CO). The liberated  $\text{Fe}^{2+}$  subsequently enters the same metabolic pathways as non-heme iron, being either sequestered by ferritin or exported into the systemic circulation. This direct intracellular release bypasses several regulatory barriers associated with non-heme iron uptake, thereby explaining the superior bioavailability and higher absorption efficiency of heme-derived iron.

The absorption and subsequent distribution of iron in tissues is mainly regulated by the interaction of the hormone hepcidin, which is produced by the liver, with the protein ferroportin. Hepcidin is a peptide consisting of 25 amino acids and has a molecular weight of 2.8 kDa. It is synthesised in hepatocytes and secreted into the blood, where its concentration in healthy individuals varies from approximately 2 to 20 nM (this is almost 100 times higher than the concentration of other peptide hormones of similar size, such as insulin, glucagon or parathyroid hormone) [19].

The mechanism of action of hepcidin is based on its ability to bind to ferroportin, causing the latter's internal degradation. This leads to a decrease in iron export from enterocytes, a decrease in iron release by macrophages, and a decrease in plasma iron levels. Factors such as inflammatory cytokines (especially IL-6), excess iron in the body, infections, and chronic diseases stimulate hepcidin secretion. Iron deficiency, hypoxia, blood loss, pregnancy, and increased erythropoiesis affect the decrease in hepcidin levels [20, 21, 22, 23].

So, let's take a closer look at the cellular and morphological level of iron absorption by mature enterocytes in the middle-upper part of the small intestine villi [24].

After iron is absorbed by enterocytes from the intestinal lumen and transported through their cytoplasm, it must enter the lamina propria (connective tissue) to enter the bloodstream [25].

The intercellular substance of the lamina propria is not a cellular component, but an extremely important part of the connective tissue, where iron physically moves through this space as part of the transferrin-iron complex. It diffuses from the basement membrane of enterocytes (where it is released from the cell) to the endothelial cells of the capillaries.

Thus, in the connective tissue of the lamina propria, iron functions primarily as a component of the transferrin complex in the extracellular space, contacting cells that have specialized protein systems for its transport, the endothelium.

Adventitial cells and pericytes of the interstitial play only a supporting role in the process of iron uptake and regulation, mainly indirectly, through their influence on the structure and function of capillaries and the local immune response. They are not the main cells that absorb dietary iron (this is done by enterocytes), but they are important for overall iron homeostasis in tissue [26].

Next, the transferrin-iron complex must enter the capillary, which is permeable to it.

The complex diffuses through the basement membrane of the capillary to the surface of endothelial cells, where it binds to transferrin receptors and is transported into the cell (as described above), or seeps through the intercellular gaps in the fenestrated capillaries of the intestine.

Thus, iron does not 'push' through the basement membrane on its own or in ionic form, but uses it as a filter, passing through as part of a large protein complex – transferrin – by passive diffusion.

### Conclusions.

Iron absorption is a multilevel morphofunctional process involving enterocytes, crypt cells, macrophages, pericytes, and endothelial cells, which act as a single iron metabolism regulation system.

The morphological integrity of the mucous membrane, including microvilli, tight junctions, capillary network development, and extracellular matrix status, determines the efficiency of absorption.

Endothelial cells of the submucosal layer regulate transendothelial iron transport and its redistribution according to the systemic needs of the body.

### Prospects for further research.

Further research will focus on a more detailed study of ultrastructural changes in enterocytes in various forms of iron deficiency and their impact on absorption efficiency. Further research should include an assessment of the regulatory mechanisms of hepcidin and its effect on the morphological state of iron transport cells in the intestine.

DOI 10.29254/2077-4214-2026-1-180-54-61

УДК 611.018.1:611.34:612.392.64

Демидчук А. С., Кондаурова А. Ю.

## КЛІТИННО-МОРФОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ВСМОКТУВАННЯ ЗАЛІЗА В ТРАВНОМУ ТРАКТІ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)

[anastasiyademydchuk@gmail.com](mailto:anastasiyademydchuk@gmail.com)

*Всмоктування заліза в травному тракті є ключовим етапом підтримання системного гомеостазу цього мікроелемента, оскільки організм людини не має активних механізмів його виведення, а порушення абсорбції призводить до розвитку дефіцитних станів. Ефективність засвоєння заліза визначається узгодженою взаємодією клітинних популяцій слизової оболонки тонкої кишки та їх морфологічною організацією.*

*Метою даного дослідження є узагальнення сучасних уявлень про клітинно-морфологічні механізми всмоктування заліза в травному тракті з акцентом на роль основних клітинних компонентів у процесах транспорту та регуляції залізообміну.*

*Провідну роль у всмоктуванні заліза відіграють ентероцити проксимальних відділів тонкої кишки, апікальна мембрана яких забезпечує редукцію та транспорт негемового заліза за участю специфічних переносників. Після надходження в клітину залізо може депонуватися у складі феритину або експортуватися через базолатеральну мембрану за допомогою феропортину, що є центральною ланкою регуляції абсорбції.*

*Морфологічні особливості слизової оболонки, зокрема розвиток мікрворсин, щільні міжклітинні контакти та добре сформована судинна мережа ворсинок, створюють оптимальні умови для транзиту заліза до кровеносного русла. Ендотеліоцити підслизового шару беруть участь у перерозподілі заліза та його надходженні до системного кровотоку, забезпечуючи адаптацію до потреб організму.*

*Таким чином, всмоктування заліза є багаторівневим процесом, що базується на тісній взаємодії клітинних і морфологічних компонентів кишкової стінки, а порушення їх структурної цілісності може призводити до розвитку залізодефіцитних станів.*

**Ключові слова:** залізо, всмоктування, ентероцит, ендотеліоцит, феропортин.

### **Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Робота є фрагментом НДР «Вивчити тканинні реакції різних відділів нервової системи та внутрішніх органів на ураження різного генезу та їх модуляцію. Педагогічні аспекти викладання гістології», номер державної реєстрації 0120U102691.

### **Вступ.**

Всмоктування заліза в травному тракті є однією з ключових ланок підтримання системного гомеостазу цього мікроелемента, оскільки організм людини не має активних механізмів його екскреції, а надходження заліза повністю залежить від ефективності кишкової абсорбції. Порушення цього процесу лежить в основі розвитку залізодефіцитних станів, які залишаються однією з найпоширеніших медико-біологічних проблем у світі [1, 2]. Незважаючи на значний прогрес у вивченні молекулярних регуляторів залізообміну, зокрема ролі гепсидину та феропортину, проблема морфологічного забезпечення всмоктування заліза й досі залишається недостатньо систематизованою, що зумовлює необхідність комплексного клітинно-морфологічного аналізу цього процесу.

За останні десять років у наукових публікаціях значну увагу приділено молекулярним механізмам регуляції кишкової абсорбції заліза, ролі транспортерів DMT1, феропортину та системи IRE/IRP, а також гормональному контролю з боку гепсидину [3, 4]. Показано, що ентероцити проксимальних відділів тонкої кишки є центральними клітинами, які забезпечують апікальний транспорт заліза та його внутрішньоклітинну регуляцію. Окремі дослідження висвітлюють участь макрофагів і ендотеліоцитів у перерозподілі

заліза та його транспортуванні до системного кровотоку, що підкреслює роль судинних та імунних компонентів слизової оболонки [5, 6].

Водночас у сучасній літературі переважає біохімічний і молекулярно-біологічний підхід, тоді як морфологічні аспекти взаємодії ентероцитів, клітин крипт, імунокомпетентних клітин і мікроциркуляторного русла розглядаються фрагментарно. Недостатньо з'ясованими залишаються морфологічні передумови ефективності абсорбції, роль міжклітинних контактів, епітеліального оновлення та структурної організації ворсинок у регуляції транспорту заліза. У зв'язку з цим актуальним є комплексний аналіз клітинно-морфологічних механізмів всмоктування заліза в травному тракті як морфофункціональної основи системного залізообміну.

### **Мета дослідження.**

Систематизація й аналіз сучасних наукових даних щодо клітинних і морфологічних механізмів абсорбції заліза в шлунково-кишковому тракті з особливою увагою до ролі ключових клітинних структур і молекулярних компонентів.

### **Основна частина.**

Залізо є одним із найважливіших мікроелементів для харчування людини та критично важливим компонентом для забезпечення життєвих функцій [7]. Воно виконує ключову роль у транспортуванні кисню, передачі електронів, клітинному поділі, диференціації та регуляції експресії генів. Близько 70% заліза в організмі людини входить до складу гемоглобіну – основного пігменту еритроцитів, який надає крові її характерного червоного кольору [8]. Решта заліза пов'язана з іншими білками, такими, як міоглобін,

трансферрин і феритин, або накопичується у клітинах. Важливу роль у підтримці системного гомеостазу заліза виконує ретикулоендотеліальна система, що очищує організм від пошкоджених еритроцитів за допомогою макрофагів селезінки, печінки та кісткового мозку [9].

Харчове залізо існує у двох основних формах – гемове (частина гем у м'ясі, рибі, морепродуктах) та негемове (переважно  $\text{Fe}^{3+}$  у рослинних продуктах і збагачених харчах). Гемове залізо має суттєво вищу біодоступність (приблизно 15-35%) порівняно з негемовим (зазвичай 2-10% залежно від раціону), тому невелика доля гемового заліза може забезпечувати значну частину загального надходження елемента. Ці відмінності підкреслюють важливість джерела заліза для його всмоктування [10, 11, 12].

Хоча основна абсорбція заліза відбувається у дванадцятипалій кишці, шлунок має критичне значення для підготовки мікроелемента до всмоктування та переміщення його далі по шлунково-кишковому тракту [13].

Соляна кислота в складі шлункового соку виконує три важливі функції, а саме: забезпечує розчинення заліза і руйнування харчових комплексів, переводить  $\text{Fe}^{3+}$  у більш доступну форму  $\text{Fe}^{2+}$  та створює оптимальні умови для роботи кишкової редуктази Dcytb на апікальній мембрані ентероцитів [14].

Такі шлункові ферменти як пепсин і катепсини А та Е розщеплюють білки, що утримують гем, роблячи його доступним для подальшої абсорбції [15].

Тонкий кишечник є ключовою ділянкою засвоєння заліза. Саме тут знаходяться спеціалізовані транспортні білки, рецептори та ферменти.

Механізм всмоктування негемового заліза відмінний від механізму для гемового (процес включає кілька послідовних етапів):

– Редукція  $\text{Fe}^{3+}$  до  $\text{Fe}^{2+}$  (на апікальній мембрані ентероцита розташована фероредуктаза Dcytb, яка за участі аскорбату переводить тривалентне залізо у двовалентну форму. Це критичний крок, оскільки транспорт через мембрану можливий лише у формі  $\text{Fe}^{2+}$ ).

– Транспортування  $\text{Fe}^{2+}$  у ентероцит (основним білком є DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) – протонзалежний переносник, який захоплює  $\text{Fe}^{2+}$  разом із протоном. DMT1 має низьку специфічність і може транспортувати також  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ , що частково пояснює конкурентні взаємодії мікроелементів) [16, 17].

– Внутрішньоклітинний метаболізм заліза (у цитоплазмі залізо може: вбудовуватися у ферменти, гем або залізо-сірчані кластери; депонуватися у феритині та транспортуватися до базолатеральної мембрани для експорту. Рівень феритину в ентероцитах є маркером системних запасів заліза: при надлишку феритину абсорбція зменшується, при дефіциті – зростає).

– Експорт заліза у кров (єдиним відомим експортером є феропортин (FPN1)).

Після виходу через FPN1 іони  $\text{Fe}^{2+}$  негайно окиснюються ферментом гепхастином до  $\text{Fe}^{3+}$  і зв'язуються з трансферином, головним транспортним білком плазми) [18].

Механізм абсорбції гемового заліза простіший за рахунок захищеної структури гем у, але теж включає послідовні процеси:

– Рецепторний транспорт гем у (на апікальній мембрані ентероцитів функціонує транспортер HCP1 (Heme Carrier Protein 1), який захоплює гем без необхідності кислотного чи ферментного перетворення).

– Внутрішньоклітинна обробка гем у (у цитоплазмі фермент гемоксигеназа-1 розщеплює гем з утворенням  $\text{Fe}^{2+}$ , білівердину та монооксиду вуглецю. Отримане  $\text{Fe}^{2+}$  спрямовується у ті ж метаболічні шляхи, що й негемове залізо. Це пояснює вищу ефективність усмоктування гемового заліза).

Абсорбція та надалі розподіл заліза в тканинах переважно регулюються взаємодією гормону гепсидину, який виробляється печінкою, із білком феропортином. Гепсидин є пептидом, що складається з 25 амінокислот і має молекулярну масу 2,8 кДа. Він синтезується в гепатоцитах та виділяється в кров, де його концентрація у здорових людей варіює від приблизно 2 до 20 нМ (це майже в сто разів більше, ніж концентрація інших пептидних гормонів подібного розміру, таких як інсулін, глюкагон або паратиреоїдний гормон) [19].

Механізм дії гепсидину базується на можливості його зв'язуватися з феропортином, спричиняючи внутрішню деградацію останнього. Це призводить до зменшення експорту заліза з ентероцитів, зменшення вивільнення заліза макрофагами та зниження рівня заліза в плазмі. Такі фактори, як запальні цитокіни (особливо IL-6), надлишок заліза в організмі, інфекції, хронічні захворювання, стимулюють секрецію гепсидину. На зниження ж рівня гепсидину впливають: залізодефіцит, гіпоксія, крововтрата, вагітність та підвищений еритропоєз [20, 21, 22, 23].

Отже, зупинимось більш детально на клітинно-морфологічному рівні всмоктування заліза зрілими ентероцитами середньо-верхньої частини ворсинки тонкої кишки [24].

Після того, як залізо поглинається ентероцитом з просвіту кишківника і транспортується через його цитоплазму, воно повинно вийти у власну пластинку (сполучну тканину), щоб потрапити в кровотік [25].

Міжклітинна речовина власної пластинки не клітинний компонент, але вкрай важлива частина сполучної тканини, де залізо фізично переміщується через цей простір у складі комплексу трансферин-залізо. Воно дифундує від базальної мембрани ентероцитів (де воно вивільняється з клітини) до ендотеліальних клітин капілярів.

Отже, у сполучній тканині власної пластинки залізо функціонує в першу чергу як компонент комплексу з трансферином у позаклітинному просторі, контактуючи з клітинами, які мають спеціалізовані білкові системи для його транспортування ендотелію.

Адвентиціальні клітини та перицити інтерстицію відіграють тільки допоміжну роль у процесі захоплення та регуляції обміну заліза, головним чином опосередковано, через їхній вплив на структуру та функцію капілярів і місцеву імунну відповідь. Вони не є основними клітинами, що поглинають харчове залізо (це роблять ентероцити), але вони важливі для загального гомеостазу заліза в тканині [26].

Далі комплекс трансферин-залізо повинен потрапити всередину капіляра, яка проникла для нього.

Комплекс дифундує крізь базальну мембрану капіляра до поверхні ендотеліальних клітин, де він зв'язується з рецепторами трансферину і транспортується

ся вже всередину клітини (як описано вище), або ж просочується через міжклітинні щілини у фенестрованих капілярах кишківника.

Отже, залізо не «протискається» крізь базальну мембрану самостійно або в іонній формі, а використовує її як фільтр, проходячи у складі великого білкового комплексу – трансферину – шляхом пасивної дифузії.

#### Висновки.

Всмоктування заліза є багаторівневим морфофункціональним процесом, який охоплює ентероцити, клітини крипт, макрофаги, перицити та ендотеліоцити, що діють як єдина система регуляції залізообміну.

Морфологічна цілісність слизової оболонки, включно з мікрворсинками, щільними контактами, розвитком капілярної сітки та станом позаклітинного матриксу, визначає ефективність абсорбції.

Ендотеліоцити підслизового шару регулюють трансендотеліальний транспорт заліза та його перерозподіл відповідно до системних потреб організму.

#### Перспективи подальших досліджень.

Будуть спрямовані на детальніше вивчення ультраструктурних змін ентероцитів при різних формах дефіциту заліза та їхнього впливу на ефективність абсорбції. Подальші дослідження мають включати оцінку регуляторних механізмів гепсидину та його впливу на морфологічний стан клітин залізотранспорту в кишці.

### References / Література

1. Clara Camaschella, Antonella Nai, Laura Silvestri. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260-272. DOI: [10.3324/haematol.2019.232124](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124).
2. Correnti M, Gammella E, Cairo G, Recalcati S. Iron Absorption: Molecular and Pathophysiological Aspects. *Metabolites*. 2024;14(4):228. DOI: [10.3390/metabo14040228](https://doi.org/10.3390/metabo14040228).
3. Gallahan S, Brower S, Wapshott-Stehli H, Santos J, Ho TTB. A Systematic Review of Isotopically Measured Iron Absorption in Infants and Children Under 2 Years. *Nutrients*. 2024;16:3834. DOI: [10.3390/nu16223834](https://doi.org/10.3390/nu16223834).
4. Hsu MY, Mina E, Roetto A, Porporato PE. Iron: An Essential Element of Cancer Metabolism. *Cells*. 2020;9:2591. DOI: [10.3390/cells9122591](https://doi.org/10.3390/cells9122591).
5. Knutson MD. Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *J Biol Chem*. 2017;292(31):12735-12743. DOI: [10.1074/jbc.R117.786632](https://doi.org/10.1074/jbc.R117.786632).
6. Piskin E, Cianciosi D, Gulec S, Tomas M, Capanoglu E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega*. 2022;7(24):20441-20456. DOI: [10.1021/acsomega.2c01833](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01833).
7. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9(1):e000759. DOI: [10.1136/bmjgast-2021-000759](https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759).
8. Dutt S, Hamza I, Bartnikas TB. Molecular Mechanisms of Iron and Heme Metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2022;42:311-335. DOI: [10.1146/annurev-nutr-062320-112625](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-062320-112625).
9. Pantopoulos K. Macrophage checkpoint for iron absorption. *Blood*. 2023;141(23):2791-2793. DOI: [10.1182/blood.2023020167](https://doi.org/10.1182/blood.2023020167).
10. Frazer DM, Anderson GJ, Collins JF. Dietary Iron Absorption: Biochemical and Nutritional Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2025;1480:75-87. DOI: [10.1007/978-3-031-92033-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-031-92033-2_6).
11. Perera DN, Palliyaguruge CL, Eapasinghe DD, Liyanage DM, Seneviratne RACH, Demini SMD, et al. Factors affecting iron absorption and the role of fortification in enhancing iron levels. *Nutr Bull*. 2023;48(4):442-457. DOI: [10.1111/nbu.12643](https://doi.org/10.1111/nbu.12643).
12. Hackl LS, Moretti D, Sabatier M. Absorption of Iron Naturally Present in Soy. *Adv Nutr*. 2025;16(4):100396. DOI: [10.1016/j.advnut.2025.100396](https://doi.org/10.1016/j.advnut.2025.100396).
13. Kondaurova AY, Demydchuk AS. Neural and humoral mechanisms controlling the peristaltic function in the digestive tract. *Neurophysiology*. 2022;54:183-187. DOI: [10.1007/s11062-025-09975-9](https://doi.org/10.1007/s11062-025-09975-9).
14. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(13-14):424-430. DOI: [10.1007/s10354-016-0515-5](https://doi.org/10.1007/s10354-016-0515-5).
15. Hu S, Lin S, He X, Sun N. Iron delivery systems for controlled release of iron and enhancement of iron absorption and bioavailability. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(29):10197-10216. DOI: [10.1080/10408398.2022.2076652](https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2076652).
16. Yanatori I, Kishi F. DMT1 and iron transport. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:55-63. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.020](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.020).
17. Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients*. 2021;13(5):1695. DOI: [10.3390/nu13051695](https://doi.org/10.3390/nu13051695).
18. Gao G, Li J, Zhang Y, Chang YZ. Cellular Iron Metabolism and Regulation. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1173:21-32. DOI: [10.1007/978-981-13-9589-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-981-13-9589-5_2).
19. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:6493. DOI: [10.3390/ijms22126493](https://doi.org/10.3390/ijms22126493).
20. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med*. 2023;74:261-277. DOI: [10.1146/annurev-med-043021-032816](https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816).
21. Keleş Altun İ, Atagün Mİ, Erdoğan A, Oymak Yenilmez D, Yusufova A, Şenat A, et al. Serum hepcidin / ferroportin levels in bipolar disorder and schizophrenia. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;68:126843. DOI: [10.1016/j.jtemb.2021.126843](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126843).
22. Peeling P. Towards an Understanding of the Acute Impacts of Exercise on Iron Absorption in Athletes. *J Nutr*. 2022;152(9):2013-2014. DOI: [10.1093/jn/nxac149](https://doi.org/10.1093/jn/nxac149).
23. Ganz T. Systemic Iron Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2025;1480:33-45. DOI: [10.1007/978-3-031-92033-2\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-031-92033-2_3).
24. Qiu L, Frazer DM, Hu M, Song R, Liu X, Qin X, et al. Mechanism and regulation of iron absorption throughout the life cycle. *J Adv Res*. 2025;77:107-118. DOI: [10.1016/j.jare.2025.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.01.002).
25. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *The American journal of clinical nutrition*. 2017;106:1559S-1566S. DOI: [10.3945/ajcn.117.155804](https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155804).
26. Vilkhova OV. Structural organisation of loose fibrous connective tissue. *Bulletin of Biology and Medicine Problems*. 2020;2(156):255-259. DOI: [10.29254/2077-4214-2020-2-156-255-259](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-2-156-255-259).

### КЛІТИННО-МОРФОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ВСМОКТУВАННЯ ЗАЛІЗА В ТРАВНОМУ ТРАКТІ

Демидчук А. С., Кондаурова А. Ю.

**Резюме.** У цій роботі систематизовано знання про залізо як незамінний мікроелемент, що виконує ключові функції в організмі. Головний акцент зроблено на багаторівневій системі всмоктування заліза в тонкому кишечнику, де вирішальну роль відіграють спеціалізовані клітинні популяції та морфологічні структури.

Дослідження вказують, що засвоєння заліза значною мірою залежить від його форми. Гемове залізо, яке походить з продуктів тваринного походження, має набагато вищу біодоступність порівняно з негемовим. Шлунок також виконує важливу функцію у підготовці заліза до засвоєння. Завдяки дії соляної кислоти та ферментів, таких як пепсин і катепсини, відбувається розщеплення харчових комплексів і відновлення іонів заліза до двовалентної форми, що робить його доступним для подальшого транспортування в організмі.

Ключовою ланкою процесу є зрілі ентероцити ворсинок тонкої кишки. Всмоктування негемового заліза здійснюється через його відновлення ферментом Dcytb та подальше перенесення крізь апікальну мембрану за допомогою білка DMT1. Гемове залізо всотується за участі транспортера HCP1, після чого залізо вивільняється в клітині під дією ферменту гемоксигенази-1. Подальша доля заліза визначається потребами організму: мікроелемент або накопичується у феритині, або транспортується в кров через єдиний відомий переносник – феропортин.

Регуляція гомеостазу заліза здійснюється гормоном гепсидином, який пригнічує шляхи транспорту феропортину у відповідь на запальні процеси або надлишок заліза в організмі. На морфологічному рівні цей процес забезпечується цілісністю слизової оболонки кишечника та мікроциркуляторної системи. Залізо переміщується через власну пластинку слизової у складі комплексу з трансферином, беручи участь у взаємодії з ендотеліальними клітинами капілярів, що контролюють його надходження до кровотоку. Додаткову роль у процесі відіграють перицити та адвентиціальні клітини, які забезпечують структурну підтримку судин.

Всмоктування заліза є складним процесом, що відбувається завдяки взаємодії епітеліальних клітин, макрофагів і елементів судинної системи. Ключовими факторами у попередженні залізодефіцитних станів виступають збереження морфологічної цілісності кишкового бар'єру та належне функціонування транспортних систем.

**Ключові слова:** залізо, всмоктування, ентероцит, ендотеліоцит, феропортин.

### CELLULAR AND MORPHOLOGICAL MECHANISMS OF IRON ABSORPTION IN THE DIGESTIVE TRACT

Demydchuk A. S., Kondaurova A. Yu.

**Abstract.** This article systematizes knowledge about iron as an essential trace element that performs key functions in the body. The main focus is on the multilevel system of iron absorption in the small intestine, where specialised cell populations and morphological structures play a decisive role.

Studies indicate that iron absorption largely depends on its form. Haem iron, which comes from animal products, has a much higher bioavailability than non-haem iron. The stomach also plays an important role in preparing iron for absorption. Thanks to the action of hydrochloric acid and enzymes such as pepsin and cathepsins, food complexes are broken down and iron ions are restored to their bivalent form, making them available for further transport in the body.

The key link in the process is mature enterocytes in the villi of the small intestine. Non-haem iron is absorbed through its reduction by the enzyme Dcytb and subsequent transport across the apical membrane by the protein DMT1. Haem iron is absorbed with the participation of the HCP1 transporter, after which the iron is released into the cell under the action of the enzyme haemoxygenase-1. The further fate of iron is determined by the needs of the body: the microelement is either stored in ferritin or transported into the blood through the only known transporter, ferroportin.

Iron homeostasis is regulated by the hormone hepcidin, which inhibits ferroportin transport pathways in response to inflammatory processes or excess iron in the body. At the morphological level, this process is ensured by the integrity of the intestinal mucosa and the microcirculatory system. Iron is transported through the mucosal plate in a complex with transferrin, interacting with the endothelial cells of the capillaries that control its entry into the bloodstream. Pericytes and adventitial cells, which provide structural support to the vessels, play an additional role in the process.

Iron absorption is a complex process that occurs through the interaction of epithelial cells, macrophages, and elements of the vascular system. Key factors in the prevention of iron deficiency are the preservation of the morphological integrity of the intestinal barrier and the proper functioning of transport systems.

**Key words:** iron, absorption, enterocyte, endothelial cell, ferroportin.

### ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Demydchuk A. S.: <https://orcid.org/0000-0001-8074-2829><sup>ABD</sup>

Kondaurova A. Yu.: <https://orcid.org/0000-0002-3908-3881><sup>CFE</sup>

### Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Demydchuk Anastasia Serhiivna / Демидчук Анастасія Сергіївна

Bogomolets National Medical University / Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Ukraine, 02000, Kyiv, 34 Veresteyskyi Avenue / Україна, 02000, м. Київ, проспект Берестейський 34

Tel.: +380977178641 / Тел.: +380977178641

E-mail: [anastasiyademydchuk@gmail.com](mailto:anastasiyademydchuk@gmail.com)

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

This article is distributed under the terms of the *Creative Commons Attribution (CC-BY) License*, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited ©

All authors, 2026 / Ця стаття розповсюджується на умовах ліцензії **Creative Commons Attribution (CC-BY)**, яка дозволяє необмежене використання, поширення та відтворення в будь-якому форматі за умови належного цитування оригінальної роботи © Всі автори, 2026

Received 11.10.2025 / Стаття надійшла 11.10.2025 року  
Accepted 20.02.2026 / Стаття прийнята до друку 20.02.2026 року  
Published 27.03.2026 / Опубліковано 27.03.2026 року

DOI 10.29254/2077-4214-2026-1-180-61-72

UDC 615.272.4.03:616.1(048.8)

**Dunaieva I. P., Kryvoshapka O. V., Pautina O. I., Doroshenko O. M.,  
Shapoval O. M., Chorna N. S., Ruda N. G.**

### **OBICETRAPIB AS A CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN INHIBITOR: A CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL REVIEW AND PROSPECTS FOR USE (LITERATURE REVIEW)**

**Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)**

[innadunaieva@gmail.com](mailto:innadunaieva@gmail.com)

*Cardiovascular diseases remain the leading cause of mortality worldwide, and dyslipidemia is one of the key factors in their development. Despite the availability of effective lipid-lowering agents, a substantial proportion of patients with high and very high cardiovascular risk fail to achieve target low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels, resulting in the persistence of residual risk. In this context, the search for new pharmacological targets remains relevant. One promising approach is the inhibition of cholesteryl ester transfer protein (CETP), particularly through the use of obicetrapib, a next-generation selective CETP inhibitor.*

*The aim of this study was to summarize and critically analyze current experimental and clinical data regarding the pharmacological properties of obicetrapib, its effects on the lipid profile, efficacy, and safety based on phase II-III trials, as well as to determine its place in contemporary lipid-lowering therapy strategies. A systematic review of international scientific sources addressing the biological role of CETP, mechanisms of action of its inhibitors, and the clinical application of obicetrapib was conducted. Methods of analysis, synthesis, and generalization were employed to assess the drug's effects on lipid metabolism parameters, as well as its efficacy and safety. In phase II-III clinical trials, obicetrapib demonstrated significant reductions in LDL, apolipoprotein B, and lipoprotein(a), along with an increase in high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. In the BROADWAY and TANDEM studies, the drug was effective both as monotherapy and in combination with ezetimibe in high-risk patients. The safety profile remained favorable, with no adverse effects on blood pressure or hormonal parameters.*

*Thus, obicetrapib may be considered a promising agent for intensive correction of dyslipidemia and reduction of residual cardiovascular risk.*

**Key words:** obicetrapib, cholesteryl ester transfer protein, dyslipidemia, lipid-lowering therapy, cardiovascular risk.

#### **Connection of the publication with planned research work.**

The work is a fragment of the SRW "Pharmacological study of potential drugs containing biologically active substances of natural origin for the treatment of skin diseases," state registration number 0124U002658.

#### **Introduction.**

Atherosclerotic cardiovascular diseases remain the leading cause of premature mortality and disability worldwide, imposing a substantial medical, social, and economic burden [1-3]. A key pathogenetic factor in the development of atherosclerosis is impaired lipid metabolism, primarily elevated low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, which is directly associated with the progression of atherosclerotic vascular lesions and the occurrence of cardiovascular events. Data from epidemiological and clinical studies convincingly demonstrate a dose-dependent relationship between plasma LDL concentration and the risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular mortality [3-6].

Current international and national clinical guidelines for the management of dyslipidemia are focused on achieving progressively lower LDL target levels, particularly in patients with very high cardiovascular risk,

including individuals with established atherosclerotic cardiovascular diseases, diabetes mellitus, and familial hypercholesterolemia. This approach is based on the "lower is better" concept, which has been confirmed by numerous randomized clinical trials and meta-analyses [3, 4].

At the same time, despite the availability of effective lipid-lowering therapies, including high-dose statins, combination therapy with ezetimibe, and the use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, a significant proportion of patients in real-world clinical practice fail to achieve the recommended LDL target levels. The reasons for this include individual variability in therapeutic response, intolerance or limited adherence to treatment, as well as the persistence of other atherogenic components of the lipid profile, such as elevated apolipoprotein B and lipoprotein(a) levels [7-9].

The presence of so-called residual lipid and cardiovascular risk necessitates the search for new pharmacological targets and therapeutic strategies aimed at the comprehensive correction of lipid metabolism disorders. One promising approach is the inhibition of cholesteryl ester transfer protein (CETP), a key regulator of lipopro-