

УДК 616-098

Патофизиология микроэлементозов. Сообщение 3. Железо

Оберлис Д.¹, Скальный А.В.^{2,4}, Скальная М.Г.², Никоноров А.А.³, Никонорова Е.А.²

¹ — Техасский технический университет, шт. Техас, США

² — АНО «Центр биотической медицины» — Сателлитный центр института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

³ — Оренбургский государственный медицинский университет, г.Оренбург

⁴ — Оренбургский государственный университет, г.Оренбург

В статье представлены основные кинетические данные железа и его биологическая роль в организме человека. Рассмотрены возможные механизмы реализации его биологических функций, как на уровне клетки, так и целостного организма. Представлены основные симптомы, связанные как с дефицитом, так и избытком железа, рассмотрены железо-ассоциированные заболевания.

Ключевые слова: железо, биологическая роль, железо-ассоциированные заболевания

Для корреспонденции: Никонорова Е.А., nikonorova_evga@mail.ru

Pathophysiology of microelementoses. Post 3. Iron

Oberleas D.¹, Skalny A.V.^{2,4}, Skalaya M.G.², Nikonorov A.A.³, Nikonorova E.A.²

¹ — Department of Nutrition and Food Science, Texas Technique University, Lubbock, Texas 79423, USA

² — ANO Centre for Biotic Medicine — Satellite Centre of UNESCO institute of trace elements, Zemlyanoi val 46, Moscow, 105064, Russia; Lion, France. nikonorova_evga@mail.ru

³ — Orenburg State Medical University, Sovetskaya str. 6, Orenburg, 460000, Russia

⁴ — Orenburg State University, Pobeda pr. 13, Orenburg, 460018, Russia

For correspondence: Nikonorova E.A., nikonorova_evga@mail.ru

The basic iron kinetic data and its biological role in the human body are presented. Possible mechanisms for the implementation of its biological functions, both at the level of cells and the entire organism, are set out. Main symptoms associated with a deficiency or an excess of iron and iron-associated diseases are considered.

Keywords. iron, biological role, iron related diseases

Введение

Железо (от лат. ferrum — твердый) для человека является эссенциальным микроэлементом. В организм человека железо в основном поступает с пищей и питьевой водой. Пищевые продукты животного происхождения содержат железо в наиболее легко усваиваемой форме: организм усваивает до 35% «животного» железа и менее 3% — «растительного». Большое количество железа содержится в говяжьей печени, в говядине, рыбе (тунец), тыкве, устрицах, овсяной крупе, какао, горохе, листовой зелени, пивных дрожжах, инжире, изюме.

В организме взрослого человека содержится 3–5 г железа; почти 2/3 этого количества входит в состав гемоглобина. Полагают, что оптимальная интенсивность поступления железа — 10–20 мг/сутки. Дефицит железа может развиваться при недостаточном поступлении этого элемента (1 мг/сутки и менее), а порог токсичности — 200 мг/сутки. Летальная доза — 7–35 г. Адекватный уровень потребления (АУП) железа для человека — 15 мг/сутки, верхний допустимый уровень потребления (ВДУП) — 45 мг/сутки (МР 2.3.1.1915-04).

Основные кинетические данные (А.В.Скальный, 2004) [3]

Суточное поступление с продуктами питания — 16 мг (мужчины), 12 мг (женщины), с воздухом — 0,03 мг; реабсорбция — 10%; суточное выведение с мочой — 0,25 мг

(мужчины), 0,2 мг (женщины), с калом — 15 мг (мужчины), 11 мг (женщины), с потом — 0,5 мг (мужчины), 0,6 мг (женщины), прочее (волосы и др.) — 0,01 мг (мужчины), менструальные потери у женщин — 0,9).

Основная роль в организме

Железо является самым распространенным переходным металлом в организме человека. Оно может существовать в двух формах: восстановленной (Fe^{2+}) и окисленной (Fe^{3+}) (причем Fe^{2+} быстро окисляется на воздухе до Fe^{3+} за исключением кислых растворов). Обе формы железа образуют сильные кислоты Льюиса. В щелочных растворах образуются полимерные комплексы железа с высокой молекулярной массой (около 150 кДа).

Поддерживать железо Fe^{3+} в растворенном виде в нейтральных и основных растворах возможно только с помощью таких лигандов, как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), нитрилтриуксусная кислота и цитрат. В ферментных системах железо присутствует как в форме Fe^{2+} , так и в форме Fe^{3+} и часто в катализируемой реакции является акцептором или донором электронов.

Железо является кофактором белков (табл. 2), участвующих в переносе кислорода, клеточном метаболизме, энергетическом обмене, митохондриальном дыхании, синтезе ДНК, а также необходимо для роста и дифференцировки клеток [24, 45].

В то же время хорошо известна роль железа в образовании свободных радикалов и развитии оксидативного стресса [6, 7].

В избыточных количествах железо оказывает токсическое влияние на функционирование печени, сердца и других систем организма [1].

Метаболизм

В среднем усваивается только около 10% железа, поступившего в организм с пищей. Пищевое железо обычно присутствует в двух формах — гемовой и негемовой:

а) 40% железа в тканях животных содержится в гемовой форме (в гемоглобине и миоглобине), 60% — в негемовой форме, в основном в составе ферритина;

б) продукты растительного происхождения содержат только негемовое железо.

Всасывание железа происходит в основном в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки, однако небольшие его количества могут усваиваться и в желудке, подвздошной и прямой кишке [41]. Гастрин (главный стимулятор выработки желудочного сока) связывает две молекулы железа и поставляет его в готовом для всасывания виде в 12-перстную кишку. Негемовое Fe^{3+} под влиянием цитохрома b (DcytB), находящегося на клетках внутренней поверхности проксимального отдела двенадцатиперстной кишки, восстанавливается до Fe^{2+} [22, 32]. Затем ионы Fe^{2+} переносятся через слизистую оболочку с помощью апикального транспортера DMT-1 (также известного как DCT1 и Nramp2) [21, 47]. Поступление гемового железа происходит при участии гемнесущего протеина-1 (HCP-1). Внутри эритроцитов гемовое железо освобождается из структуры HCP-1 под влиянием гемоксигеназ-1 (HO-1) после чего становится частью «лабильного пула железа» («labile iron pool», LIP) [10, 15, 22, 38].

DMT-1 — широко распространенный трансмембранный белок, концентрация которого в двенадцатиперстной кишке повышается при дефиците железа. DMT-1 является основным транспортным белком Fe^{2+} . Он также переносит цинк, магний, медь и другие двухвалентные катионы, однако направленный внутрь поток протонов образует только железо. Этот поток активируется при концентрациях железа 2 мкМ и достигает насыщения приблизительно при 10 мкМ при оптимальном pH $6,74 \pm 0,15$. Оказалось, что важную роль играет при этом гистидиновый остаток белка DMT-1 [46].

Всасывание железа происходит в три стадии:

- 1) проход через щеточную кайму и слизистую оболочку;
- 2) транзит через или накопление в клетках слизистой;
- 3) перенос через серозную мембрану в кровь транспортером ферропортин 1, который требует его окисления до Fe^{3+} молекулой гефестина [9, 38, 39].

Для того чтобы негемовое железо абсорбировалось, оно должно быть в форме ионов. Неорганическое негемовое железо существует в двух валентных состояниях — Fe^{3+} и Fe^{2+} . Растворимость ионов Fe^{3+} в нейтральном растворе равняется 10^{-17} М [13], тогда как растворимость ионов Fe^{2+} в нейтральном растворе равняется 10^{-1} М [27], то есть их растворимость отличается на 17 порядков. Нормальным состоянием железа является форма Fe^{3+} , однако Fe^{2+} усваивается лучше.

Влияние фитата на абсорбцию железа подвергалось сомнению. Тем не менее, фитат железа, содержащий трехвалентное железо (Fe^{3+}), не растворяется в разбавленной кислоте и, следовательно, может образовывать в желудке нерастворимые комплексы. Содержащий трехвалентное железо фитат начинает диссоциировать при pH ≥ 5 и полностью диссоциирует при pH 6,0 [37]. В присутствии альтернативных органических носителей, например, аскорбиновой, лимонной кислот или аминокислот комплексы железа могут разрушаться, делая его до-

Таблица 1

Распространение железа в организме человека

Гемоглобин	3,00 г
Цитохромы, каталазы, другие ферменты	0,01 г
Ферритин	0,70 г
Мышечное железо:	
— миоглобин	0,15 г
— негемовое железо	0,50 г
Примечание. Источник: Schapira, 1964 [43]	

Таблица 2

Железосодержащие ферменты [5]

Фермент	Функции
НАДН оксидаза	Участие в образовании супероксидных радикалов
Сукцинатдегидрогеназа (железо-серные центры комплекса II)	Тканевое дыхание
Гемоглобин и миоглобин	
НАДН-цитохром-с-редуктаза, сукцинил-цитохром-с-редуктаза	
Пероксидаза и каталаза	Восстановление (обезвреживание) H_2O_2 ; реализация функции макрофагов (иммунная)
Рибонуклеотидредуктаза	Превращение рибонуклеотидов в диоксирибонуклеотиды
Пролилгидроксилаза	Гидроксилирование пролина (созревание коллагена); регуляция клеточного ответа на гипоксию (HIFa белок)

ступным для усвоения. В отсутствие альтернативных носителей железо образует оксиды и гидроксиды и становится в значительной мере недоступным для усвоения. Таким образом, действие фитата на всасывание железа оказывается не первичным, а вторичным. Оксалат, полифосфаты и другие нерастворимые комплексы также могут делать железо недоступным для усвоения [19, 26].

Гены и транспортеры, участвующие в метаболизме железа, представлены в таблице 3. Два белка клеток слизистой оболочки особенно важны для усвоения и регуляции гомеостаза железа. Ферритин клеток слизистой постоянно распадается и синтезируется вновь. Избыток железа, который необходим для поддержания нужного организму количества этого элемента, сохраняется в клетках слизистой оболочки в составе ферритина и быстро теряется при десквамации энтероцитов. Другим сходным с ферритином внутриклеточным транспортным белком является интегрин [20, 21].

Трансферрин — транспортный белок плазмы крови, который переносит железо из кишечника в места отложения и ретикулоэндотелиальные клетки, где используется большая часть этого элемента, тем самым участвуя в поддержании гомеостаза железа. Трансферрин также регулирует всасывание железа через мембраны серозной оболочки. Несмотря на то, что железом насыщена только 1/3 молекул трансферрина, это, по-видимому, является нормальным физиологическим состоянием [23]. Имеются данные, что в процессе насыщения трансферрина участвует гастрин. Отмечено, что процент насыщения трансферрина железом снижается при низком уровне гастринина, и наоборот. Уровень трансферрина влияет на экспрессию гепсидина печенью.

Усвоению железа способствуют соляная кислота в желудке, аскорбиновая кислота и дефицит железа. При дефиците железа его всасывание может увеличиваться в 4—5 раз. Как только микроэлемент проникает через серозную оболочку и усваивается, ферритин возвращается в слущивающиеся клетки внутренней поверхности просвета кишечника или заключаются в лизосомы и выводится, таким образом, из организма. У многих видов животных гемовое железо имеет склонность к образованию плохо всасывающихся полимеров.

В последнее время понимание процессов регуляции усвоения железа значительно улучшилось. Клетки млекопитающих реагируют на дефицит железа увеличением числа

трансферриновых рецепторов (TfR_s) на поверхности клеточной мембраны и усилением синтеза трансферрина (Tf) внутри клеток. Обратная взаимосвязь между обеспеченностью организма железом и синтезом ферритина служит для увеличения мобильного фонда железа. При избытке железа наблюдается противоположное действие.

Внутриклеточный гомеостаз железа контролируется в основном на посттрансляционном уровне [17]. Регуляция происходит в основном через белки IRP (iron responsive proteins), координирующие внутриклеточные уровни ферритина (Ft) и трансферрина с величиной «лабильного пула железа», которая выступает стимулом этих процессов. Регуляторными белками является закодированный в 9 хромосоме человека протеин IRP-1 с молекулярной массой 98 кДа, обладающий активностью аконтозы, и высокомолекулярный ему белок IRP-2. При высоких уровнях железа IRP-2 быстро перенастраивается на регулируемый протеосомами распад. Считается, что он более чувствителен к гемму, чем к свободным ионам железа и чаще обнаруживается в цитоплазме [17].

Элиминация железа из клеток осуществляется белком ферропортином (FPN), активность которого зависит от гормона гепсидина. Воспаление, гипоксия, эритроидные факторы, HFE ген, гемоювелин, рецепторы трансферрина 2 и содержание трансферрина влияют на уровень гепсидина. Так, под влиянием воспаления и повышения выработки IL-6 происходит активация выработки гепсидина, что приводит к развитию анемии [45].

Выделение

Из организма выводятся очень малые количества железа, большая часть которого возвращается и вновь используется организмом. Большие потери железа наблюдаются только при менструациях или кровотечениях вследствие травм. Значительная часть выделяемого с фекалиями железа имеет пищевое происхождение. Выделение железа с фекалиями оценивается в 0,2—0,5 мг в день. Выделение его с мочой еще меньше — в среднем около 0,1 мг в день. Концентрации железа в моче больных с протеинурией, гемоглобинурией или при избыточной нагрузке железом в несколько раз превышают нормальный уровень.

Максимальная потеря железа в способствующем общему потоотделению климате происходит через пот,

Таблица 3

Гены и транспортеры, участвующие в метаболизме железа [5]

Гены и транспортеры	Функция
Трансферрин (TRF ген)	Транспорт железа к органам и тканям
Гепсидин (HFE ген)	Регулирует абсорбцию железа из ЖКТ, экспрессию и транслокацию белков-транспортеров
Рецепторы трансферрина 1 и 2 (TRF1, 2)	Транспорт железа в клетку
DMT-1	
Липокалин-2 (LCN-2)	Альтернативный транспорт железа в клетку в комплексе LCN-2-катехол
Белки-регуляторы железа (IRP-1, IRP-2)	Контроль внутриклеточного гомеостаза железа в тканях
Гемоювелин (HLV ген)	Регулирует выработку гепсидина
Ферритин	Внутриклеточный пул железа
Ферропортин	Вывод железа из клетки
Гефестин (церулоплазмин)	Феррооксидаза, окисление железа Fe^{2+} до Fe^{3+}

кожу и волосы. Общие потери железа с мочой, фекалиями и потом составляют, возможно, от 0,5 до 1,5 мг в день. В среднем за весь менструальный цикл женщины теряют от 0,5 до 1 мг железа в день. При сдаче 500 мл донорской крови теряется около 250 мг железа. При относительно медленном обороте биологическое полувыведение железа в организме оценивается в 140 дней [35].

Распределение и депонирование в организме

Железо в плазме крови представлено тремя основными источниками: абсорбированное энтероцитами в проксимальном отделе 12-перстной кишки (пищевой источник), поступившее из гепатоцитов (депонированное) и освобожденное из макрофагов ретикулоэндотелиальной системы (реутилизация). Поступившее из энтероцита железо окисляется церулоплазмином (гефестином). В дальнейшем, при участии гепсидина происходит присоединение Fe^{3+} к трансферрину [25].

Железо откладывается в различных органах, особенно в печени, селезенке и костном мозге в виде ферритина, уровни которого повышаются при поглощении железа или разрушении эритроцитов. Относительные количества железа, появляющиеся в составе ферритина, зависят от ряда факторов, которые контролируют его запасы и потребность в железе ретикулоэндотелиальных тканей.

Ферритин состоит из растворимой в воде белковой части апоферритина и мицелл коллоидных, гидратированных комплексов оксида /гидроксид-фосфата железа различного состава. Несмотря на то, что железо откладывается в виде Fe^{3+} , захват и высвобождение его из ферритина происходит в форме Fe^{2+} . Синтез апоферритина *in vivo* начинается в ответ на ион Fe^{2+} , который затем заключается в протеиновую оболочку [29, 30].

Ферритины из разных источников обладают способностью сохранять весьма значительные количества железа (до 4500 атомов в одной молекуле) в виде оксидов железа Fe^{3+} в обширном внутреннем пространстве белка с различными количествами анионов фосфата. Субъединицы ферритина гомологичны и содержат гетерополимеры из 24 полипептидных цепей. Существует два типа локализованных в цитоплазме субъединиц (H и L). У аэробных организмов ферритины выводят из клетки превышающие ее потребности избыточные количества железа. Редуктанты и хелаторы запускают механизм высвобождения железа из ферритина. К важным редуктантам относятся продукт *nifS*-гена и роданаза. *NifS* использует в качестве субстрата цистеин и аланин, при этом конечным продуктом становится служащий источником аниона сульфид. Роданаза функционирует в присутствии связанного с ферментом персульфида. Внутриклеточный глутатион присутствует в клетках в больших количествах и также может участвовать в высвобождении железа из ферритина. [18]

Негемовое железо плазмы транспортируется только с помощью трансферрина, который представляет собой α -1-гликопротеин с приблизительной молекулярной массой 83 кДа, способный связывать ион железа на одну молекулу трансферрина. Концентрация трансферрина в плазме крови человека — 200—350 мг в 100 мл. Каждый грамм трансферрина связывает 1,25 мг железа, что придает сыворотке крови связывающую способность, равную 45—82 ммоль/л. Трансферрин обычно насыщен железом приблизительно на одну треть. Проводимые в семьях исследования показали, что трансферрин генетически свя-

зан с простой со-доминантной аллелью. В нормальных здоровых популяциях существует 14 его генетических вариантов. Наиболее часто встречающийся трансферрин называют трансферрином С. Сообщалось о нескольких случаях атрансферремии, которая выражалась в устойчивости к лечению с помощью содержащих железо препаратов и вызванной дефицитом железа анемии с очень низкими уровнями железа в плазме крови, что вполне можно было объяснить генетическими причинами [11].

Метаболическая функция железа

Гемоглобин. Три четверти железа организма содержится в протопорфириновом комплексе гема, который является необходимым для переноса кислорода компонентом, входящим в состав простетической группы гемоглобина. Сходным образом железо связывается и с порфиринами гемопротеинов, например цитохромами, каталазой, пероксидазой и мышечным миоглобином. Функции этого микроэлемента в этих системах включают связывание с гемом молекулы кислорода, перенос электронов в цитохромах и расщепление пероксидов каталазой и пероксидазой [43].

Миоглобин. Второй крупнейшей фракцией железа является мышечный миоглобин, в который содержится 15 мг железа на 1 кг мышечной ткани. Его структура очень напоминает одну из цепей гемоглобина с одним гемом и единственным атомом железа. Он присоединяет кислород из крови, который используется в процессе мышечного сокращения [43].

Цитохромы — цитохромы а (оксидаза), b и c обнаруживаются в электронной транспортной цепи, локализованной в кристах митохондрий всех аэробных клеток. Цитохром представляет собой белок розового цвета с молекулярной массой 13 кДа с единственной глобиновой цепью, 1 гемовой группой и 1 атомом железа. Самые высокие его концентрации в сердечной мышце. Цитохром P₄₅₀ находится в мембранах микросом печени и клеток слизистой кишечника. Он принимает участие в окислительной деградации лекарств и эндогенных веществ.

Каталаза — разлагает образующуюся в процессе обмена веществ перекись водорода на воду и молекулярный кислород.

Пероксидаза — схожа с каталазой, но использует в качестве субстрата органические пероксиды.

Существует множество других биологически активных ферментов, в которых железо не связано с порфирином. Среди них:

Аконитаза — фермент цикла Кребса, превращает лимонную кислоту через аконитовую в изолимонную. Атом железа поддерживает нужные пространственные взаимоотношения между гидроксильной и карбонильной группами. В роли фермента, превращающего цитрат в изоцитрат, может выступать и регулирующий железо белок IRP-1 [38].

Глицерофосфатдегидрогеназы присутствуют в митохондриях и цитоплазме. Цитоплазматический фермент, используя в качестве кофермента восстановленный ниацинаденидинуклеотид (НАДН), восстанавливает дигидроксиацетонфосфат до L- α -глицерофосфата, что необходимо для биосинтеза триглицеридов. Митохондриальный фермент — металлофлавопротеин, который использует в качестве кофермента флавинаденидинуклеотид (ФАДН₂). Эти ферменты являются частью шунтов для

проникновения в митохондрии восстанавливающих эквивалентов, которые участвуют в анаэробном гликолизе.

Фенольные оксигеназы — ферменты, катализирующие в присутствии молекулярного кислорода расщепление ароматических колец фенольных соединений.

Сукцинатдегидрогеназа — фермент цикла Кребса, превращающий янтарную кислоту в fumarовую. На одну молекулу фермента приходится 4 атома негемового железа и одна молекула коферментной формы рибофлавина (ФАДН₂).

Другими, не содержащими порфирины, но содержащими железо ферментами являются *НАДН-дегидрогеназа*, *ксантиноксидаза* и *рибонуклеотидредуктаза*.

Другие ферменты, например *триптофанпирролаза* и *фосфоенол-пируваткарбоксикиназа*, могут не содержать железо, но оно требуется им как кофактор или активатор.

Взаимодействие с нутриентами и лекарствами

Кальций способствует усвоению железа, за исключением тех случаев, когда дозы кальция чрезвычайно велики. Фосфаты, входящие в состав яиц, сыра и молока, оксалаты, фитаты и танины, содержащиеся в черном чае, отрубях, кофе препятствуют усвоению железа. Витамин Е и цинк в высоких концентрациях снижают усвоение железа.

Витамины С, В12, кислота желудочного сока, пепсин, медь способствуют усвоению железа, особенно если они поступают из животных источников. Снижение кислотности желудочного сока в результате продолжительного приема антацидов или препаратов для уменьшения кислотности сопровождается уменьшением усвоения железа.

Кофе, чай, молоко, темная овощная зелень, а также дефицит витамина А могут снижать способность организма усваивать железо.

Избыток железа уменьшает способность организма усваивать медь и цинк.

Для того, чтобы вызвать искусственный дефицит железа у экспериментальных животных, их обычно переводят на диету на основе молока или сухого яичного альбумина.

Клинические проявления дефицита железа (гипосидероза). Показания к применению препаратов железа

Признаками дефицита железа являются истощение запасов железа в организме и полное исчезновение его из плазмы крови. Общая железосвязывающая способность (ОЖСС) плазмы крови увеличивается. Экскреция железа с мочой и фекалиями снижается. Дефицит железа не оказывает влияние на темп роста до тех пор, пока не достигает своего критического уровня. Анемия в чистом виде возможна и в отсутствие дефицита железа, а дефицит железа может быть без анемии.

Анемия является самым ярко выраженным, но не всегда самым важным проявлением дефицита железа (табл. 4). При дефиците железа наблюдаются:

1. Патологическое истончение эпителия слизистой оболочки ротовой полости;
2. Изменения в пищевode, которые приводят к трудностям при проглатывании твердой пищи («сидеропеническая дисфагия»);
3. Могут развиваться атрофия желудка и ахлоргидрия;
4. Нарушения всасывания витамина В₁₂, которые могут быть расценены, как связанные с нарушениями в процессах внутренней секреции;
5. Снижается активность цитохромоксидазы почек, но не сердца;
6. В ряде тканей снижается содержание цитохрома с;
7. Снижение активности сукцинатдегидрогеназы сердца и почек, но не печени;
8. Снижается активность аконитазы почек, тогда как в сердце, печени и мозге подобных изменений не происходит;
9. Активность каталазы не меняется даже в условиях глубокого дефицита железа.

Пониженный уровень поступления железа или чрезмерная его потеря (кровотечения) приводят к развитию такого заболевания, как микроцитарная гипохромная анемия. Снижение уровня гемоглобина и уменьшение размеров эритроцитов при данном заболевании приводит к тканевой гипоксии. В результате чего наблюдается слабость, повышенная утомляемость, снижается работоспособность, возникает син-

Таблица 4

Последовательность изменений при постепенном снижении содержания железа в организме (из: Bothwell et al., 1979) [16]

Показатель	Норма	Фаза 2	Фаза 3	Фаза 4
		Железо Снижение	Железо Дефицит Эритропоэз	Железо Дефицит Анемия
Fe костного мозга (0–6)	2–3+	[0-1+]	0	0
Трансферрин ЖСС (мг/л)	330 ± 30	360	390	410
Ферритин плазмы (мг/л)	100 ± 60	20	10	10
Усвоение железа	Норма	[↑]	↑	↑
Железо плазмы (мг/л)	115 ± 50	115	[<60]	<40
Насыщение трансферрина (%)	35 ± 15	30	<15	<10
Сидеробласты (%)	40–60	40-60	<10	<10
Эритроцитарный протопорфирин (мг/л эритроцитов)	30	30	[100]	200
Эритроциты		Норма	Норма	Норма [микроциты] [гипохромные]

дром усталых ног, сердцебиение, бледность кожи, извращение вкуса и обоняния, синдром Пламмера-Винсона, происходит нарушение иммунитета. Снижается уровень гепсидина до критических значений. Данный механизм является компенсаторным, так как помогает увеличить уровень железа в организме, используя все механизмы: повышение абсорбции железа, высвобождение его из депо гепатоцитов и ускорение процессов реутилизации [2, 4].

Другой вид анемии — анемия хронических заболеваний (АХЗ), которая является нормохромной, микроцитарной. Для нее характерно снижение уровня эритропоэтина, сывороточного железа и периода жизни эритроцитов. Причинами ее возникновения являются: острые и хронические инфекции, паразитарные заболевания, воспаление, развитие рака, травмы, критические состояния. В данном случае нарушения в обмене железа связывают с выбросом провоспалительных цитокинов [14, 45].

У беременных определенное снижение уровня железа расценивается как нормальное физиологическое состояние, сопровождающееся истощением запасов железа у матери растущим плодом. В регуляции обмена железа в условиях беременности и заместительной гормональной терапии большая роль принадлежит эстрогенам. Так, высокие дозы эстрогена напрямую снижают выработку гепсидина печенью, что сопровождается усилением всасывания железа из ЖКТ и повышением запасов железа в организме [33].

Риск развития железодефицитного состояния появляется у больных с ожирением [7]. Отмечена выраженная корреляционная связь между сниженным уровнем сывороточного железа и степенью ожирения. Основным предполагаемым механизмом развития железодефицитной анемии при ожирении является повышенная экспрессия гепсидина в результате хронического низкоградиентного воспаления [36, 44].

Отмечается связь содержания железа с сахарным диабетом 2 типа (обратнопропорциональная) и врожденными аномалиями системы кровообращения (прямопропорциональная).

Ассоциированные болезни

Наследственный гемохроматоз (НГ). Наследственный гемохроматоз является причиной неправильного усвоения железа и отложения в клетках паренхимы печени. Уровни железа в плазме крови могут увеличиваться по сравнению с нормой в три раза. Трансферрин, определенный по ОЖСС, более насыщен. НГ возникает в результате мутаций нескольких генов, при этом характерной мутацией является мутация С282Y, изменяющая сходный с классом I белок главного гистосовместимого комплекса, названный протеином HFE [10]. Идентифицируют пять типов вызванного мутациями наследственного гемохроматоза:

- тип 1 представляет собой аутомное рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене HFE; встречается в основном у мужчин в Северной Европе;

- тип 2, ювенильный гемохроматоз, представляет собой редкое аутомное рецессивное заболевание с неизвестной генной абберацией хромосомы 1q, влияющий в равной степени и на мужчин, и на женщин;

- тип 3 — это аутомное рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене трансферринового рецептора 2 (TfR2);

- тип 4 — аутомное доминантное заболевание с нарушением в строении ферропортина, комплекса генов 1/IREG1/MTP1, было обнаружено только в трех семьях;

- тип 5 — аутомное доминантное заболевание с нарушением в гене H-ферритина, наблюдалось лишь в одной японской семье [15, 38].

У больных наследственным гемохроматозом (НГ) обнаруживается повышенная активность люминалжелезоредуктазы, пониженная экспрессия DMТ-1, снижение запасов эритроцитарного ферритина и повышенная экспрессия ферропортина-1. Каждое из этих изменений может вносить свой вклад в наблюдаемое при этом повышенное усвоение железа [22].

Несмотря на то, что наследуемые аутомно-рецессивные проявления наследственного гемохроматоза известны на протяжении значительного времени, вызывающие их изменения гены идентифицированы относительно недавно. Клонирование гена HFE привело к созданию действующей молекулы, которая оказалась молекулой сходного с классом I протеина главного комплекса гистосовместимости [22].

На усвоение железа в пищеварительном тракте влияют потребность организма в железе и, по крайней мере, два функциональных регулятора:

- 1) регулятор эритропоэза;
- 2) регулятор накопления.

Первый регулирует всасывание железа в пищеварительном тракте в ответ на потребности эритропоэза, независимо от запасов железа в организме. Второй предотвращает избыточное отложение железа, обеспечивая при этом его нормальные запасы. У больных с наследственными нарушениями гомеостаза нарушение в регуляторной системе накопления железа приводит к его избыточному усвоению [22].

Отложение железа в печени. Усвоенное железо связывается в воротной вене с трансферрином, поступает в печень и попадает через трансферриновые рецепторы (TfR) в гепатоциты, где, возможно, накапливается и несвязанное с трансферрином железо, что случается только при наследственном гемохроматозе [22].

Ретикулоэндотелиальные запасы железа. Железо, полученное из макрофагов или в процессе фагоцитоза старых эритроцитов, либо откладывается в ферритине, либо с помощью ферропортина-1 высвобождается в плазму крови, или окисляется церулоплазмином и транспортируется трансферрином. У больных наследственным гемохроматозом изменений в этой системе не наблюдается [22].

Неонатальный гемохроматоз — характеризуется нагрузкой на печень и нарушением ее функции в перинатальный период развития. Кроме того, при неонатальном гемохроматозе наблюдается накопление железа в миокарде и клетках поджелудочной железы. При этом генетической связи с комплексом HLA гена не существует [10]. Сообщалось о разновидности подобного избытка железа у детей, перенесших на первом году жизни операцию на сердце и легких с временным отводом из них крови [36].

Ацерулоплазминемия. Ацерулоплазминемия — это аутомное рецессивное нарушение метаболизма железа, характеризующееся его накоплением в тканях паренхимы, что приводит к побочному эффекту, состоящему в полном отсутствии в плазме крови церулоплазмина. Во всех случаях полного отсутствия в плазме церулоплазмина не обнаруживается специфической наследуемой мутации. Хотя существуют сходные заболевания с переизбытком железа, при этом нарушении наблюдается характерная клиническая картина с рядом неврологических проявлений. Основные клинические симптомы при этом являются результатом накопления железа в базальных ганглиях [28].

Показатель	Железодефицитная анемия	Анемия воспаления	Избыток железа
Гемоглобин, мг/дл	Снижение (менее 12,5 — у мужчин; менее 11,5 — у женщин)	Снижение или норма	Норма или повышенный
Насыщение трансферрина, %	Менее 20	Низкий уровень	Более 55
Ферритин, нг/мл	Менее 20	Более 20	Более 200 — у женщин; более 300 — у мужчин*
Сывороточное железо	Низкое	Низкое	Низкое или норма
Морфология эритроцитов	Микроцитарная	Нормоцитарная	Нормоцитарная

Примечание. * Следует помнить, что ферритин относится к белкам острой фазы воспаления и может повышаться при некоторых заболеваниях печени. В диагностике гиперферремического состояния уровень сывороточного железа может быть малоинформативным и не коррелировать с его тканевым накоплением.

Железодефицитная анемия. Многие женщины в США сталкиваются с проблемой недостаточного потребления железа. В докладе Pennington et al. (1989) говорится, что мужчины в возрасте 25—30 лет и женщины в возрасте 60—65 лет достигают нужного уровня и даже превышают норму потребления железа для своей возрастной группы. Все остальные половозрастные группы потребляют приблизительно 75% и менее от рекомендуемого количества железа. Поскольку недостаточное потребление железа является проблемой всемирного масштаба, в 1978 г. была создана Международная консультативная группа по вопросам алиментарной анемии (INACG, the International Nutritional Anemia Consultative Group), призванная установить критерии оценки статуса железа и определить биологическую доступность его различных соединений, которые используются в качестве биологически активных добавок к пище или для обогащения пищевых продуктов. В 2000 г. была опубликована одна из последних математических моделей оценки биодоступности негемового железа [41]. В этой модели после соотнесения результатов усвоения железа и его статуса в организме, с помощью множественного регрессионного анализа были определены биохимически важные, влияющие на усвоение железа вещества. К ним отнесены продукты животного происхождения ($P = 0,0001$), фитат ($P = 0,0001$) и аскорбиновая кислота ($P = 0,0441$).

Так как существует множество влияющих на статус железа факторов, MONSEN и VALINTFY (1982) разработали модель оценки биодоступности железа со следующими компонентами:

- факторы, повышающие усвоение негемового железа, например, аскорбиновая кислота и/или мясо, рыба, птица;
- факторы, подавляющие усвоение, включающие пищевые продукты, содержащие танины (чай, кофе), фитат, клетчатка и большие количества таких образующих стабильные комплексы агентов, как ЭДТА;
- улучшение питания, выбор пищевых продуктов — источников, содержащих биодоступное железо;
- добавки солей железа, обладающих высокой биодоступностью (сульфаты и глюконаты).

Таким образом, существует ряд мер, для тех, кто имеет пограничную обеспеченность железом, и тех, кто имеет более серьезный дефицит железа.

В клиническом обследовании 10 женщин-бегунов на длинные дистанции [31] 60% обследованных имели латентный дефицит железа (низкие запасы ферритина) и через 9 недель падение гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов на фоне роста общей железосвязывающей способ-

ности (ОЖСС) на 8,3%. Интересно, что если тренировки прерывались травмами, показатели обеспеченности железом улучшались. Мониторинг потребления железа особенно важен для женщин-спортсменок, которые могут потреблять меньше энергии и пищевых веществ и иметь большие потери железа по сравнению со спортсменами-мужчинами [8].

Критерии лабораторной диагностики

К биохимическим маркерам циркулирующего и депонированного железа относится ферритин, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки крови, процент насыщения трансферрина, растворимые трансферриновые рецепторы (sTFR). Последний показатель используется для определения нарушения статуса железа на ранней стадии (табл. 5) [5].

Особую группу составляют беременные женщины. В первый триместр беременности уровень гемоглобина ниже 11 г/дл и ферритина ниже 15 мкг/л оценивается как анемия. Во второй триместр данный показатель составляет — 10,5 г/дл (в ряде работ — до 9,5 г/дл) [14]. При вызванной дефицитом железа анемии гемоглобин отмечается ниже 11 г/дл, а уровень ферритина — выше 15 мкг/л. Причиной развития такой анемии может быть развитие талассемии, гемоглобинопатии, В12 и фолиевой анемии, анемии воспаления, в том числе у HIV-положительных женщин [12].

References

- Aphtanas L.I. et al. Elemental status of the Russian population. Part 2: Element status of the Central Federal District population. / Ed. Skalny A.V., Kiselev M.Ph. St. Peterburg. : Medkniga «EL-BI-SPb». 2011. 432 P. (in Russian)
- Oberlias D., Kharland B., Skalny A. V. The biological role of macro- and micronutrients in humans and animals. SPb.: Nauka. 2008. 544 P. (in Russian)
- Skalny A. V. Chemical elements in the human physiology and ecology. Moskva.: Oniks 21 vek. 2004. 216 P. (in Russian)
- Skalny A. V. , Grabeklis A.R., Demidov V.A., Skalnaya M.G., Berezkina E.S. Relationship of the population element status with the morbidity in the Central Federal District. Part 1: Essential and conditionally Essential chemicals. Mikroelementy v medicine. 2012; 13(2):1-7. (in Russian)
- Skalny A. V. , Skalnaya M.G. Trace elements: the biological role and significance for medical practice. 2. Post Iron. Voprosy biologicheskoi, medicinskoj i farmazevticheskoi khimii. /Ed. Bykov V.A. Publishing House: «Radiotekhnika». 2015; 2:19-26. (in Russian)
- Skalny A. V., Tsygan B.N. Pathophysiology of the macro- and micronutrients exchange. In: Pathophysiology of metabolism: The schoolbook. /Ed. Tsygan V.N. St. Peterburg: SpzLit. 2013. 262-333. (in Russian)

7. Tsygan V.N., Kamilova T.A., Skalnyi A. V., Tsygan N.V., Dolgo-Soburov V.B. Pathophysiology of cell. St. Petersburg: ELBI-SPb. 2014. 128 P. (in Russian)
8. Skalnyi A.V., Ordzhonikidze Z.G., Katulin A.N. 2005. [Food in sports: macro and trace elements]. Moscow: Gorodets (in Russian).
9. Abboud S., Halle D.J. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J. Biol. Chem.* 2000; 275(26):19906-12.
10. Andrews N.C. Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341(26): 1986-95.
11. Bearn A.G., Parker W.C. 1964. Some observations on transferrin. Gross F. (ed) *Iron Metabolism*. P.60-72. Berlin: Springer-Verlag.
12. Bencaiova G., Breyman C. Mild Anemia and Pregnancy Outcome in a Swiss Collective. *J. Pregnancy*. 2014.
13. Biedermann G., Schindler P. On the solubility product of precipitated iron (III) hydroxide. *Acta Chem. Scand.* 1957; 11(4):731-740.
14. Brabin L., Brabin B.J. and Giesd S. Material iron — infection interconnections and neonatal mortality, with an emphasis on developing countries. *Nutr. Rev.* 2013; 71(8): 528-540.
15. Bomford A. Genetics of haemochromatosis. *Lancet.* 2002; 360(9346):1673-81.
16. Bothwell T.H., Charlton R.W., Cook J.D., Finch C.A. *Iron Metabolism in Man*. 1979. Oxford: Blackwell Sci. Publ.
17. Cairo G., Pietrangelo A. Iron regulatory proteins in pathobiology. *Biochem. J.* 2000; 352(2):241-50.
18. Cassanelli S., Moulis J.-M. Sulfide is an efficient iron releasing agent for mammalian ferritin. *Biochim. Biophys. Acta.* 2001; 1547(1):174-82.
19. Christopher J.P., Hegenauer J.C., Saltman P.D. Iron metabolism as a function of chelation. Hoekstra W.G., Suttie J.W., Gantner H.E., Mertz W. (eds) *Trace Element Metabolism in Animals-2*. 1974. P.133-145. Baltimore: University Park Press.
20. Conrad M.E., Umbreit J.N., Peterson R.D.A., Moore E.G., Harper K.P. Function of integrin in duodenal mucosal uptake of iron. *Blood.* 1993; 81(2):517-21.
21. Fleming M.D., Romano M.A.; Su M.A.; Garrick L.M., Garrick M.D., Andrews N.C. Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: Evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998; 95:1148-53.
22. Fleming R.E., Sly W.S. Mechanisms of iron accumulation in hereditary hemochromatosis. Hoffman J.F., De Weer P. (eds) *Annual Review of Physiology*. 2002; 64:663-80. Palo Alto: Annual Reviews.
23. Forth W., Rummel W. Iron absorption. *Physiol. Rev.* 1973; 53(3):724-792.
24. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol. Rev.* 2013; 93(4):1721-41.
25. Ganz T., Nemeth E. Hepsidin and iron homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1823(9):1434-43.
26. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. *Ann. Rev. Nutr.* 1981; 1:123-147.
27. Leussing D.L., Kolthoff I.M. The solubility product of ferrous hydroxide and the ionization of the aquo-ferrous ion. *J. Am. Chem. Soc.* 1953; 75(10):2476-79.
28. Harris Z.L., Durlay A.P., Man T.K., Gitlin J.D. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999; 96(19):10812-17.
29. Harrison P.M. Ferritin and haemosiderin. Gross F. (ed) *Iron Metabolism*. 1964. 40-59. Berlin: Springer-Verlag.
30. Harrison P.M., Banyard S.H., Hoare R.J., Russell S.M., Trefry A. The structure and function of ferritin. Jacobs A. (ed) *Iron Metabolism*. 1977. 19-40. Amsterdam: Elsevier Scientific Publishers.
31. Manore M.M., Besenfelder P.D., Wells C.L., Carroll S.S., Hooker S.P. Nutrient intakes and iron status in female long-distance runners during training. *J. Am. Diet. Assoc.* 1989. 89(2):257-59.
32. McKie A.T., Barrow D., Launde-Dada G.O., Rolfs A., Sager G., Mudaly E., Mudaly M., Richardson C., Barlow D., Bomford A., Peters T.J., Raja K.B., Shirali S., Hediger M.A., Farzaneh F., Simpson R.J. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Sci.* 2001; 291(2):1755-59.
33. Miller E.M., Collins J.F. Iron Status and Reproduction in US Woman: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *PLoS One.* 2014; 9(11):112-216.
34. Monsen E.R., Balintfy J.L. Calculating dietary iron bioavailability: Refinement and computerization. *J. Am. Diet. Assoc.* 1982; 80(4):307-411.
35. Moore C.V., Dubach R. Metabolism and requirements of iron in the human. *J. Am. Med. Assoc.* 1956; 162(3):197-204.
36. Mumby S., Chaturvedi R.R., Brierley J., Lincoln C., Petros A., Redington A.N., Guteridge J.M.C. Iron overload in paediatrics undergoing cardiopulmonary bypass. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000; 1500(3):342-48.
37. Oberleas D., Centano J., Collery P., Vernet G., Finkelman R.B., Gibb H., Etienne J.-C. (eds). *Ferrous and ferric ions with phytate in vitro. Metal Ions in Biology and Medicine*. 2000; 6:558-60. Paris: John Libbey Eurotext.
38. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *Am. J. Physiol.* 2002; 282(3-1):G403-G414.
39. Raja K.B., Pountney D., Gomford A., Przemioslo R., Sherman D., Simpson R.J., Williams R., Peters T.J. A duodenal mucosal abnormality in the reduction of Fe(III) in patients with genetic hemochromatosis. *Gut.* 1996; 38:765.
40. Reddy M.B., Hurrell R.F., Cook J.D. Estimation of nonheme-iron bioavailability from meal composition. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(4):937-43.
41. Schuemann K., Elsenhans B., Forth W. Kinetic analysis of ⁵⁹Fe movement across the intestinal wall in duodenal rat segments ex vivo. *Am. J. Physiol.* 1999; 276(2-2):G431-G440.
42. Schapira G. Iron metabolism, past, present, and future. Gross F. (ed) *Iron Metabolism*. 1964. 1-8. Berlin: Springer-Verlag.
43. Subcommittee on Iron. Iron deficiency. National Research Council, Report on Iron, Baltimore, 1979. University Park Press.
44. Tussing-Humphreys L. et al. Rethinking Iron Regulation and Assessment in Iron Deficiency, Anemia of Chronic Disease and Obesity: Introducing Hepsidin. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2012; 112(3): 391-400.
45. Qurat-ul-ain J., Kats S.D. Treatment of Anemia in Heart Failure: Potential Risks and Benefits of Intravenous Iron-Therapy in Cardiovascular Disease. *Cardiol. Rev.* 2010; 18(5): 240-250.
46. Worthington M.T., Browne L., Battle E.H., Luo R.Q. Functional properties of transfected human DMT1 iron transporter. *Am. J. Physiol.* 2000; 279(6-1):G1265-1273.
47. Zoller H., Koch R.O., Theurl I., Obrist P., Pietrangelo A., Montosi G., Haile D.J., Vogel W., Weiss G. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. *Gastroenterology.* 2001; 120(6):1412-19.

Сведения об авторах

Оберлис Д., проф., д.м.н. — Техасский технический университет, шт. Техас, США

Скальный А.В., проф., д.м.н., зав.кафедрой «Медицинская элементарология» РУДН, Москва — Российский Университет Дружбы Народов, АНО «Центр биотической медицины» — Сателлитный центр института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва; Оренбургский государственный университет, г.Оренбург.

Скальная М.Г., проф., д.м.н. — АНО «Центр биотической медицины» — Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Сателлитный центр института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

Никоноров А.А., проф., д.м.н., зав.кафедрой «Биохимия» ОРГМА — Оренбургский государственный университет, г.Оренбург.

Никонорова Е.А. — ассистент кафедры «Медицинская Элементарология» РУДН, Москва — Российский Университет Дружбы Народов, Москва, АНО «Центр биотической медицины» — Сателлитный центр института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва.