



В.И. Филимонов, М.А. Тихоновская, Г.И. Бессараб, И.Е. Сухомлинова, Г.В. Пиртя, И.Ю. Буреза, А.В. Тихоновский

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА И ЕГО РЕГУЛЯЦИИ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: залізо, гомеостаз заліза, абсорбція, гепсидин.

Ключевые слова: железо, гомеостаз железа, абсорбция, гепсидин.

Key words: iron, iron homeostasis, iron absorption, hepcidin.

Описано білки, що беруть участь в абсорбції та регулюванні гомеостазу заліза. Розуміння метаболізму заліза, його ролі в розвитку патологічних змін дає можливість визначити маркери ризику розвитку патології та розробити методи запобігання як розвитку дефіциту, так і накопичення заліза в організмі, а також удосконалити методи ранньої діагностики і терапії.

Описаны белки, участвующие в абсорбции и регуляции гомеостаза железа. Понимание метаболизма железа, его регуляции и роли в развитии патологических изменений дает возможность определить маркеры риска развития патологии и разработать методы предупреждения как дефицита, так накопления железа в организме, а также усовершенствовать методы ранней диагностики и терапии.

This review focuses on the iron regulatory proteins and regulatory mechanisms iron absorption and iron homeostasis. The understanding of an iron metabolism, its role in development of pathological changes give the chance to define risk of development markers of a pathology and to develop methods to prevent the iron-restrictive anemias and accumulation of iron in an organism, to improve methods of early diagnostics and therapy.

Железо (Fe) является необходимым элементом практически для всех живых организмов [1]. Это ключевой функциональный компонент молекул, транспортирующих и хранящих кислород (например, гемоглобина и миоглобина), многих ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции, необходимые для получения энергии (например, цитохромы), производства различных метаболических интермедиатов, а также для иммунной защиты (например, никотинамидадениндинуклеотидфосфат [НАДФН] оксидазы). Из общего содержания Fe в теле взрослого мужчины, составляющего 3000–4000 мг [2], основное количество находится в циркулирующих эритроцитах, и в норме суточное потребление Fe для эритропоэза составляет около 20 мг.

С определенной долей условности можно сказать, что у здорового человека указанное количество Fe является константным. С одной стороны, это обусловлено тем, что чрезмерная перегрузка организма Fe приводит к синдрому перегрузки железом и гемохроматозу [3]. Недостаток этого микроэлемента обуславливает, в первую очередь, развитие гипохромной анемии. Кроме того, необходимо учитывать токсическое действие свободного Fe в клетке, что приписывается его способности катализировать образование реактивных свободных радикалов [1]. Так, быстрое высвобождение Fe из макрофагов может создавать локальные перегрузки железом и вызывать локализованные повреждения тканей. Поэтому в клетках Fe хранится в виде ферритина (Ф) (в комплексе с белком).

В организме человека и других позвоночных метаболизм Fe определяется двумя согласованными процессами: утилизацией его из состарившихся эритроцитов или других источников и всасывания пищевого Fe в тонком кишечнике. Потери Fe в основном осуществляются через пищеварительный тракт, путем десквамации эпителиальных клеток кишечника, в которых локализуется всасываемое Fe, не

поступившее в русло крови, а также с желчью и из-за микрокровоотечений. Fe теряется при десквамации эпителиальных клеток кожи и, в меньшей степени, с мочой. Однако у здорового взрослого мужчины эти потери настолько малы, что могут быть легко компенсированы за счет поглощения из пищи всего лишь 1–2 мг железа в сутки [3]. Понятно, что у женщин после менструальных кровопотерь потребность во всасываемом железе возрастает.

Так как места всасывания Fe, его переработки, хранения и использования далеки друг от друга, логично ожидать, что должны существовать железорегуляторные гормоны, чтобы объяснить наблюдаемые взаимодействия между этими отделами организма. Однако молекулярная основа этих сигналов была неизвестна в течение многих лет, вплоть до серии сходящихся и часто случайных открытий, обеспечивших долгожданное открытие гормона-регулятора гепсидина [4,5].

В настоящее время подавляющее большинство процессов обеих указанных путей метаболизма Fe достаточно хорошо известно.

Регуляция гомеостаза Fe – это сложный процесс, который изучают во многих лабораториях мира.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Собрать различные данные о регуляторных белках, участвующих в гомеостазе Fe.

Механизмы всасывания железа. Так как человеческий организм не имеет механизмов контроля экскреции Fe, то интестинальная абсорбция его представляет главный этап, который должен тщательно регулироваться. Регуляция этой абсорбции сама находится под воздействием общего содержания Fe в организме, эритропоэтической активности, гипоксии и природы питания. Энтероциты ворсинок двенадцатиперстной кишки и проксимальной части тощей кишки ответственны почти за полную абсорбцию гемового



и негемового Fe. Эти энтероциты являются результатом созревания и миграции мультипотентных исходных клеток, располагающихся в дуоденальных криптах [6].

Регуляция абсорбции Fe происходит в 2 слоях внутренне-го эпителия: на апикальной и базолатеральной мембранах. Чтобы попасть из интестинального просвета в плазму, Fe должно пересечь апикальную мембрану, цитоплазму энтероцита, а затем базолатеральную мембрану. При этом апикальная мембрана специализирована для транспорта гема и Fe^{2+} [5], а базолатеральная мембрана является медиатором перехода Fe во внутренние эпителиальные клетки для дальнейшего его использования организмом. Белки, ответственные за метаболизм Fe, экспрессируются энтероцитами в соответствии с запросами организма в Fe. Энтероцит, как хранитель запасов Fe, получает каким-то образом сигналы от различных тканей организма. Когда количество Fe в организме падает ниже критического уровня, энтероцит увеличивает его абсорбцию, пока не произойдет насыщение, после чего происходит восстановление внутреннего эпителия, и абсорбция Fe снижается [2].

Fe, поступившее с пищей, находится в окисленной форме Fe^{3+} . Оно захватывается апикальной поверхностью энтероцита и при помощи цитохрома В (DcytB), обладающего феррооксидазной активностью и являющегося высокоспецифичным трансмембранным электронным транспортером, восстанавливается в Fe^{2+} и движется к базолатеральной поверхности энтероцита с помощью, дивалентного металлотранспортера или дуоденального металлотранспортера (DMT1), иногда этот белок обозначается как Nrap. Белок кодируется геном Nrap, который может экспрессировать 2 альтернативно сращенные мессенджер-РНК (мРНК), различающиеся в своих 3'-нетранслируемых зонах. Этот ген кодирует 2 изоформы белка Nrap: Nramp1 и Nramp2. DMT1 (Nramp) – это интегральный мембранный гликопротеин с выраженными гидрофобными свойствами, который обладает способностью переносить множество двухвалентных ионов, в том числе, токсичные металлы, а это значит, что он не является специфичным транспортером только для Fe [5–9]. Транспорт Fe в энтероцит – временный и рН-зависимый процесс. DMT1 осуществляет захват Fe в соответствии с уровнем «лабильного» пула железа, после чего происходит транзит Fe в различные участки клетки. По мере созревания и дифференциации энтероцита, которые идут вдоль градиента крипта/ворсинка, разворачивается экспрессия сначала крипта-специфичных, а затем энтероцит-специфичных белков, ответственных за захват Fe и его транспорт из энтероцита в кровотоки. В свою очередь, синтез этих белков зависит от уровня запасов Fe и содержания Fe в «лабильном» пуле [10]. Механизмами, тонко улавливающими это состояние, являются Fe-регуляторный белок (IRP) и Fe-регуляторные элементы (IRE) [11]. Посредством взаимодействия IRP с IRE происходит увеличение экспрессии трансферриновых рецепторов (ТФР) в дуоденальной крипте и, соответственно, увеличивается всасывание Fe в кишечнике при низких запасах Fe и, напротив, при высоких запасах Fe IRP не связывается с IRE, синтез ТФР умень-

шается и, соответственно, Fe не всасывается. В противоположность этому уровень дуоденального Fe уменьшается при увеличении всасывания Fe и повышается при высокой внутриклеточной концентрации Fe. Необходимо заметить, что IRE имеет мРНК в 3'-нетранслируемой области подобно белку DMT1, т. е. оба эти белка должны деградировать при высоком содержании Fe в «лабильном» пуле [12].

По мере созревания энтероцита железо перемещается к базолатеральной поверхности клетки, где оно транспортируется ферропортином через мембрану в плазму крови [13]. В транспорте Fe через мембрану кроме ферропортина принимает участие и гепестин [14]. Его функция заключается в окислении Fe^{2+} в Fe^{3+} , поскольку ферропортин может взаимодействовать лишь с Fe^{2+} , а железотранспортный белок трансферрин (Тф) связывает Fe лишь в 3-валентном состоянии. После окисления Fe^{3+} способно соединиться с Тф, который и доставляет его тканям и клеткам.

Ферропортин, согласно своей функции, локализуется в зрелых энтероцитах и отсутствует в клетках крипты. Этот белок также обнаруживается в печени, в основном, в купфорофских клетках (сюда железо поступает после разрушения эритроцитов, что чаще всего происходит в селезенке, от которой венозная кровь поступает в печень) и на плацентарных трофобластах. Регуляция этого белка, видимо, осуществляется через IRE и IRP, поскольку мРНК ферропортина находится в 5'-нетранслируемой зоне, которая связывается так же, как и 3'-нетранслируемая зона с Fe-регуляторными белками – IRE и IRP [15]. При низком внутриклеточном содержании Fe уровень ферропортина в кишечнике снижается, уменьшая тем самым выход Fe в плазму. Однако при дефиците Fe и гипоксии в дуоденальном эпителии существует обратная регуляция. Поэтому сделан вывод, что при нормальном содержании Fe ферропортин локализован в большей степени внутри энтероцита, а при дефиците Fe – на базолатеральной мембране. Это хорошо демонстрирует возможность селективного механизма действия базолатерального транспортера [17,18].

В течение продолжительного времени искали претендента на роль гуморального регулятора метаболизма Fe. В разное время в качестве возможных кандидатов предполагались плазменные Ф и Тф, и даже ТФР [17,18]. Кроме того, установлено, что уровень активности эритропоэза может оказывать влияние на захват Fe в кишечнике [19]. Более поздние исследования установили, что гипоксия также может играть роль независимого регулятора, увеличивающего захват Fe в кишечнике [20]. Однако в последние годы пришли к заключению, что универсальным регулятором метаболизма Fe является гепсидин, который влияет как на абсорбцию пищевого Fe, так и на высвобождение Fe из макрофагов при его рециркуляции из стареющих эритроцитов [4].

Гепсидин является 25-аминокислотным пептидом, вырабатываемым гепатоцитами. Структурно молекула гепсидина представляет собой «шпильку», у которой 2 «руки», связанные дисульфидными мостиками в лестницеобразной конфигурации. Характерной чертой является наличие дисульфидной связи между 2 соседними цистеинами вблизи



поворота шпильки, что является признаком стрессовой ситуации и может иметь высокую химическую реактивность. На сегодня четко установлено, что гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма Fe, обладая блокирующим эффектом на транспорт Fe в различных местах, включая плаценту, внутренний эпителий, макрофаги и др. [21–23]. Увеличение количества Fe в организме ведет к стимуляции синтеза гепсидина, что снижает абсорбцию Fe в кишечнике и уменьшает его транспорт в циркуляцию. В свою очередь, уменьшение абсорбции Fe в кишечнике ведет к угнетению синтеза гепсидина в печени и, по принципу обратной связи, восстановлению захвата Fe из пищи и кишечника [21–23]. Таким образом, высокий «лабильный» пул Fe вызывает повышенную экспрессию гена гепсидина в печени, что приводит к повышению его концентрации в плазме, а это, в свою очередь, подавляет синтез ДМТ1, уменьшая степень абсорбции Fe клетками крипты [4,22]. Примечательно, что данный уровень захвата Fe остается одинаковым в течение всей жизни эпителиальных клеток (2 дня). Это означает, что при увеличении потребности в железе повышение его всасывания можно ожидать лишь спустя 2 суток, когда образуются новые энтероциты.

Следует обратить внимание еще на очень важный белок, ответственный за ограничение абсорбции Fe в кишечнике. Это HFE – трансмембранный белок семейства белков основного комплекса гистосовместимости класса I. HFE связывает TfR с высокой аффинностью, близкой к Tf, тем самым блокируя возможность соединения Tf с TfR, что, естественно, препятствует возможности доставки Fe к тканям. Локализован HFE на эндосоме, на базальной стороне предшественника энтероцита, т. е. в клетках крипты. Хотя до сих пор нет ясности, какие конкретно функции осуществляет HFE на уровне клетки, его значение для поддержания гомеостаза Fe неоспоримо, исходя из факта, что мутации этого белка (Cys 282-Tyr и His 63-Asp) приводят к тяжелой перегрузке Fe и гемохроматозу вследствие неограниченного взаимодействия Tf с TfR и постоянного накопления Fe в тканях [24–26]. Выработка гепсидина корректируется количеством свободных HFE молекул на поверхности клетки. Мутации в гене HFE при этом ответственны за снижение выработки гепсидина и несоответствующую интестинальную абсорбцию железа [27].

Таким образом, на клетках-предшественниках энтероцита происходит регуляция абсорбции Fe, благодаря белкам ДМТ1, HFE, IRE и IRP, которые предотвращают неконтролируемое всасывание Fe.

Кроме описанного пути регуляции поступления Fe в организм из кишечника, существует также и путь захвата Fe^{3+} , так называемый альтернативный Fe-транспортный путь. При этом Fe^{3+} связывается с муцином, который в дальнейшем передает его на интегрин, а после перехода в клетку (в энтероцит) Fe^{3+} связывается с мобилферрином [17]. В связи с этим данный путь называется интегрин-мобилферриновым и характерен только для Fe^{3+} . Часть Fe, которая всасывается по этому пути, значительно меньше той, которая захватывается традиционным путем.

Различные гомеостатические механизмы предотвращают чрезмерное поглощение железа в проксимальном отделе тонкого кишечника и регулируют скорость высвобождения железа из макрофагов, участвующих в рециркуляции, так как клеточное железо, не используемое другими ферропротеидами, накапливается в ферритине, железосвязывающая способность которого ограничена и может быть превышена после длительного периода перегрузки железом [2].

Механизмы реутилизации железа из состарившихся эритроцитов. Однако основную часть необходимого Fe организм получает не за счет всасывания в кишечнике, а путем повторного возвращения в циркуляцию Fe, освобожденного из разрушающихся эритроцитов. Fe из стареющих эритроцитов оказывается в макрофагах ретикулогистиоцитарной системы. Fe в макрофагах освобождается из порфиринового кольца с помощью гемовой оксидазы (ГО) и входит в фагосомы макрофагов (в этом процессе участвуют ферропортин и церулоплазмин, обладающие восстановительной способностью). В эндосомах Fe связывается с белком-транспортером ДМТ1 и передается на апотрансферрин с помощью ферропортина и церулоплазмينا, который обладает феррооксидазной активностью; именно он ответственен за насыщение апотрансферрина Fe и превращение его в Tf [28]. Таким путем Fe стареющих эритроцитов через ряд последовательных соединений с соответствующими белками почти полностью возвращается в кровоток, соединяясь с трансферрином. Полагают, что существует 3 возможных пути транспорта этого Fe: при помощи ДМТ1, причем абсорбция зависит как от запасов Fe в организме, так и от уровня «захвата» пищевого Fe; путем абсорбции гемового Fe; через взаимодействие с ГО и муцин-интегрин-мобилферриновым путем, при помощи чего также захватывается небольшое количество гемового Fe [17].

Tf, являясь основным транспортным белком организма, доставляет Fe к органам и тканям при помощи Tf-рецепторов (TfR). Поэтому почти все железо распадающихся эритроцитов снова оказывается в циркуляции. Активность этих процессов регулируется уровнем Fe в организме при участии белка-регулятора HFE и других Fe-регуляторных белков [29].

Трансферрин является кислым гликопротеином, имеющим 2 Fe-связывающих положения, каждый из которых может связать атом Fe^{3+} . Синтез Tf зависит от содержания Fe в организме: при дефиците Fe повышается, а при избытке снижается. Передача Fe от Tf в клетку осуществляется при помощи TfR, являющегося интегральным мембранным протеином. TfR связывается с Tf, после чего происходит интернализация комплекса TfR-Tf в эндоплазматическую везикулу – эндосому. Затем, благодаря эндоцитозу, эндосома окисляется H^+ -АТФ, что позволяет Fe^{3+} освободиться из Tf и оказаться внутри клетки. Молекула TfR состоит из 2 доменов, каждый из которых может связать молекулу Tf. Экспрессия мРНК TfR регулируется взаимодействием между мРНК-IRP и мРНК-IRE и осуществляется по принципу обратной связи. При дефиците Fe уровень TfR увеличивается, а при избытке снижается [2,17]. Fe, сразу



невысвобождаемое для нужд организма, сохраняют Fe-связывающие белки – ферропортин и гемосидерин. Эти белки относятся к депо Fe. По мере необходимости Fe из молекулы Ф может снова связаться с Tf и транспортироваться для процессов биосинтеза.

Молекула Ф состоит из 24 субъединиц, образующих глобулу с большой впадиной, где может поместиться до 4000 молекул Fe^{3+} . Молекулы Ф представлены 2 изоформами: щелочные, или легкие (ЩФ) с рН = 5,6 и молекулярной массой 19 000 Д и кислые, или тяжелые (КФ), имеющие рН = 4,5 и молекулярную массу, равную 24 000 Д. Все тканевые Ф имеют различное соотношение этих изоформ. ЩФ характерна для печени, селезенки, легких и др., его функция – хранение Fe. КФ находится, в основном, в клетках-предшественниках (например, в предшественниках эритроцитов), считается, что он может быть регулятором пролиферативных процессов. В настоящее время не вызывает сомнений, что КФ эритроцитов является индикатором активности эритропоэза [30]. После поступления в клетку Fe оказывается на митохондриях и вступает в синтетические процессы. Каким образом Fe доставляется в митохондрии, пока точно не известно, но есть предположения, что в этом процессе участвует белок ДМТ1. Только в эритроидных клетках существуют доказательства специфического направленного движения Fe в митохондрии под действием фермента феррохелатазы, которая «вставляет» Fe^{2+} в протопорфирин IX, причем в норме существует очень точный контроль за балансом синтеза гема и деградацией эритроцитов [2]. Исходя из представленных данных ясно, что нарушения в регуляции гомеостаза Fe, вызванные наследственными или приобретенными причинами, ведут к дефициту или избытку Fe в организме, и следовательно, могут приводить к серьезным заболеваниям.

Таким образом, активность белков, участвующих в метаболизме Fe, строго регулируется, что дает возможность поддерживать гомеостаз Fe в организме. Существует 3 основных регулятора: пищевой, накопления и эритропоэтический. Пищевой регулятор влияет на экспрессию ДМТ1, регулятор накопления чувствителен к запасам Fe в организме, а эритропоэтический регулятор не реагирует на уровень Fe в организме, но модулирует абсорбцию Fe в ответ на потребности в эритропоэзе. По современным представлениям, все регуляторы зависимы от пептидного гормона гепсидина [6]. Однако до сих пор четко не установлен механизм, обеспечивающий информирование костным мозгом доставку ему железа. В качестве одного из наиболее вероятных претендентов предполагается стимулятор эритропоэза эритропоэтин [31].

Еще одна причина, почему Fe должно быть под жестким контролем, обусловлена тем, что резистентность к инфекции отчасти зависит от результатов «войны за железо» между организмом человека и проникающими в него бактериями. Бактерии развили несколько сложных механизмов [32] для получения Fe из сред с малым содержанием свободного Fe. К таким механизмам относят секрецию железосвязывающих органических молекул, сидерофоров и их обратного захвата

бактериями (сильный железосвязывающий десферроксамин является сидерофором). Наиболее высокоадаптированные патогены даже развили способность отщеплять Fe от таких железосвязывающих белков человеческого организма, как гемоглобин, трансферрин и лактоферрин. Бактерии несут метаболические затраты для получения Fe в бедных железом средах, что может ограничивать их рост.

Связь между Fe и иммунитетом подтверждается также наличием, по крайней мере, 2 ключевых белков метаболизма Fe, которые имеют гомологи во врожденном иммунитете. Трансферрин, основной железотранспортный протеин в плазме, тесно связан с лактоферрином, очень распространенным железосвязывающим протеином нейтрофилов и эпителиальных выделений. Антимикробное действие лактоферрина обусловлено его способностью связывать Fe. Мутации *Ngamp1* уменьшают микробицидную активность макрофагов и вызывают повышенную восприимчивость к инфекциям с внутриклеточными патогенами у мышей и людей [33].

Своеобразным отражением борьбы за Fe между хозяином и микроорганизмами является факт, что гепсидин находится под регулирующим влиянием интерлейкинов [34]. При развитии воспалительных процессов, когда в крови повышено количество интерлейкинов, под их влиянием увеличивается образование гепсидина, а значит снижено содержание транспортного Fe, что можно расценить как еще один механизм борьбы с инфекционным процессом.

В этом плане может показаться любопытно еще и то, что впервые сообщение о гепсидине было привязано к микроорганизмам [21].

Анализ метаболизма Fe в моделях заболеваний человека и животных позволил получить сведения относительно нескольких основных влияний [3], которые определяют соотношение между тем, как много Fe всасывается из пищи и сколько переработанного его высвобождается из макрофагов. Потребность в Fe при эритропоэзе в красном костном мозге стимулирует всасывание Fe в тонком кишечнике, а чрезмерные запасы Fe (накопленные преимущественно в печени) обеспечивают тормозной сигнал. Оба эти ответа гомеостатические в большинстве условий. При заболеваниях, характеризующихся повышенным разрушением предшественников эритроцитов (например, при талассемиях), доминирование стимулов эритропоэтической потребности над ингибированием запасами Fe может вызвать перегрузку железом, даже в отсутствие переливания (быстром гемолизе эритроцитов донорской крови). Инфекции и воспалительные заболевания вызывают секвестрацию Fe в макрофагах, отличительный признак анемии воспаления (ранее известной как анемия хронического заболевания), а также снижение всасывания железа в тонком кишечнике. Принято считать, что ответ секвестрации Fe может повысить сопротивляемость организма к инфекциям, ограничивая доступность Fe для микробов [35].

Fe, необходимое для поддержания гомеостаза, всасывается в тонком кишечнике. Несмотря на то, что за счет этого процесса обеспечивается относительно небольшое количество Fe, его



регуляция очень важна, поскольку обычно как дефицит, так и избыток Fe зависят от Fe, поступающего из пищи.

Появились также данные о том, что на транспорт Fe ферропортином влияет гепсидин, поскольку при изменении структуры гепсидина его дериваты, не способные связываться с ферропортином, вызывали анемию в организме при избытке Fe в кишечнике [36]. Считается, что гепсидин вызывает интернализацию ферропортина в лизосомах. Когда концентрация гепсидина в плазме повышается в результате поступления Fe с пищей, это вызывает повышенную интернализацию ферропортина из клеточной мембраны с его последующей деградацией, приводя к ингибированию выхода железа из богатых ферропортином тканей в плазму. Напротив, при дефиците Fe в плазме продукция гепсидина уменьшается, приводя к более высоким концентрациям ферропортиновых молекул на клеточных мембранах и к повышенному экспорту железа в плазму. Поскольку с Tf может связываться лишь Fe³⁺, то Fe²⁺, соединенное с ферропортином, окисляется гепсидином до Fe³⁺. Гепсидин – белок, находящийся на базолатеральной поверхности энтероцита, во многом сходен с церулоплазмином, растворимым плазменным аналогом гепсидина [14]. Эти белки обладают феррооксидазной активностью. В отличие от церулоплазмينا, С-терминальная часть гепсидина имеет мембранно-связанный домен, который осуществляет направленное феррооксидазное действие на поверхности клеток или в просвете везикул, тем самым регулируя концентрацию экспортируемого Fe из клетки в плазму. При анемии, связанной с полом, характерной для особей женского пола, наблюдается парадоксальная перегрузка организма Fe: в тканях дефицит, а энтероциты перегружены Fe, что обусловлено резким уменьшением уровня гепсидина. Регулируется уровень гепсидина, видимо, белком HFE, хотя пока не ясно, как могут взаимодействовать HFE и гепсидин, поскольку HFE локализуется в клетках крипты, а гепсидин – на дуоденальных ворсинках. Можно предположить, что таким регулятором является гепсидин, поскольку в опытах на трансгенных мышцах изменения в уровне мРНК гепсидина резко отражались на экспрессии гепсидина [37].

ВЫВОДЫ

Представленный обзор литературы показывает, что регуляция гомеостаза Fe является высокоорганизованным и крайне важным для нормального существования организма процессом, многие звенья которого в настоящее время хорошо изучены. Но одним из нерешенных остается вопрос о том, каким образом осуществляется обратная связь между кроветворным костным мозгом и системой доставки Fe к нему для обеспечения адекватного синтеза гемоглобина эритроидными элементами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aisen P. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism / Aisen P., Enns C., Wessling-Resnick M. // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2001. – Vol. 33. – P. 940–959.
2. Andrews N.C. The molecular regulation of iron metabolism / Andrews N.C. // 5th Congress of the European Haematol. Assoc. – Birmingham, 2000. – Suppl. 14. – P. 191–196.
3. Andrews N.C. Disorders of iron metabolism / Andrews N.C. // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1986–1995.
4. Ganz T. Hcpicidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation / Ganz T. // *Blood.* – 2003. – Vol. 102, №3. – P. 783–788.
5. Roy C.N. Iron homeostasis: new tales from the crypt / Roy C.N., Enns C.A. // *Blood.* – 2000. – Vol. 96, №13. – P. 4020–4027.
6. Andrews N.C. Metal transporters and disease / Andrews N.C. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2002. – Vol. 6. – P. 181–186.
7. Conrad M. E. Pathways of iron absorption / Conrad M. E., Umbreit J.N. // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2002. – Vol. 29. – P. 336–355.
8. Andrews N.S. The iron transporter DMT1 / Andrews N.S. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 31. – P. 991–994.
9. Abboud S. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism / Abboud S., Haile D.J. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 19906–19912.
10. Kuhn L.C. Iron and gene expression: molecular mechanisms regulating cellular iron homeostasis / Kuhn L.C. // *Nutr. Rev.* – 1998. – Vol. 56. – S. 11–19.
11. Eisenstein R.S. Iron Regulatory Proteins, Iron Responsive Elements and Iron Homeostasis / Eisenstein R.S., Blemings K.P. // *J. Nutr.* – 1998. – Vol. 128. – P. 2295–2298.
12. Garate M. Overexpression of the Ferritin Iron-responsive Element Decreases the Labile Iron Pool and Abolishes the Regulation of Iron Absorption by Intestinal Epithelial (Caco-2) Cells. / Garate M., Nunez M. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 1651–1655.
13. Devalia V. Autosomal dominant reticuloendothelial iron overload associated with a 3-base pair deletion in the Ferroportin 1 gene / Devalia V., Carter K., Walker A.P. et al. // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 695–697.
14. Vulpe C.D. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse / Vulpe C.D., Kuo Y.M., Murphy T.L., et al. // *Nat Genet.* – 1999. – Vol. 21. – P. 195–199.
15. McKie A.T. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation / McKie A.T., Marciani P., Rolfs A. et al. // *Mol Cell.* – 2000. – Vol. 5. – P. 299–309.
16. Fleming R.E. Ferroportin mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding / Fleming R.E., Sly W.S. // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 521–524.
17. Finch C. Regulators of Iron Balance in Humans / Finch C. // *Blood.* – 1994. – Vol. 84. – P. 1697–1702.
18. Cook J.D. Serum transferrin receptor as an index of iron absorption / Cook J.D., Dassenko S., Skikne B.S. // *Br. J. Haematol.* – 1990. – Vol. 75. – P. 603–609.
19. Raya K.B. Relationship between erythropoiesis and the enhanced intestinal uptake of ferric iron in hypoxia in the mouse / Raya K.B., Pippard M.Y., Simpson R.Y. et al. // *Br. J. Haematol.* – 1986. – Vol. 64. – P. 587–593.
20. Mukhopadhyay C.K. Role of hypoxia-inducible factor-1 transcriptional activation of ceruloplasmin by iron deficiency / Mukhopadhyay C.K., Mazumder B., Fox P.L. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 21048–21054.
21. Park C.H. Hcpicidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver / Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276 (11). – P. 7806–7810.
22. Ganz T. Regulation of hcpicidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6 / Ganz T. // *Curr. Opin. Hematol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 251–254.
23. Kluver E. Chemical synthesis of beta-defensins and LEAP-1/hcpicidin / Kluver E., Schulz A., Forssmann W.G. et al. // *J. Pept. Res.* – 2002. – Vol. 59. – P. 241–248.
24. Andrews N.C. A genetic view of iron homeostasis / Andrews N.C. // *Semin. Hematol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 227–234.
25. Lebron J.A. Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE



- and characterization of its interaction with transferrin receptor / *Lebron J.A., Bennett M.J., Vaughn D.E. et al.* // *Cell.* – 1998. – Vol. 93. – P. 111–123.
26. *Feder J.N.* A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis / *Feder J.N., Gnirke A., Thomas W. et al.* // *Nat. Genet.* – 1996. – Vol. 13. – P. 399–408.
27. *Frazer D.M.* Hepcidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats / *Frazer D.M., Wilkins S.J., Becker E.M., et al.* // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123. – P. 835–844.
28. *Harris Z.L.* Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux / *Harris Z.L., Durley J.P., Man T.K. et al.* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96. – P. 10812–10817.
29. *Donovan A.* The molecular regulation of iron metabolism / *Donovan A., Andrews N.C.* // *Hematol. J.* – 2004. – Vol. 5. – P. 373–380.
30. *Broxmeyer H.E.* Iron in Immunity, Cancer and Inflammation. / *Eds. De Susa M., Brock J.H.* – Chichester, 1989. – P. 199–215.
31. *Павлов А.Д.* Эритропоэз, эритропоэтин. Железо. Молекулярные и клинические аспекты / *Павлов А.Д., Морцакова Е.Ф., Румянцев А.Г.* – М.: «ГЕОТАР-Медиа» 2011. – 304 с.
32. *Braun V.* Bacterial solutions to the iron-supply problem / *Braun V., Kill-mann H.* // *Trends Biochem Sci.* – 1999. – Vol. 24. – P. 104–109.
33. *Forbes J.R.* Divalent-metal transport by NRAMP proteins at the interface of host-pathogen interactions / *Forbes J.R., Gros P.* // *Trends Microbiol.* – 2001. – Vol. 9. – P. 397–403.
34. *Kemna E.* Time course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS / *Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. et al.* // *Blood.* – 2005. – Vol. 106 (5). – P. 1864–1866.
35. *Jurado R.L.* Iron, infections, and anemia of inflammation / *Jurado R.L.* // *Clin Infect Dis.* – 1997. – Vol. 25. – P. 888–895.
36. *Nemet E.* Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-containing organs / *Nemet E., Rivera S.* // *First Congress Int. Bioiron Sos.* – Prague, 2005. – Suppl. 5. – P. 56.
37. *Cherukuri S.* Unexpected role of ceruloplasmin in intestinal iron absorption / *Cherukuri S., Potla R., Nurko S. et al.* // *First Congress Int. Bioiron Sos.* – Prague, 2005. – Suppl. 4. – P. 35.

Сведения об авторах:

Филимонов В.И., д. мед. н., профессор, зав. каф. нормальной физиологии ЗГМУ.

Тихоновская М.А., к. мед. н., ст. преподаватель каф. нормальной физиологии ЗГМУ.

Бессараб Г.И., к. мед. н., доцент каф. нормальной физиологии ЗГМУ.

Сухомлинова И.Е., к. мед. н., ассистент каф. нормальной физиологии ЗГМУ.

Пиртя Г.В., ст. лаборант каф. нормальной физиологии ЗГМУ.

Тихоновский А.В., к. мед. н., ассистент каф. фармакологии ЗГМУ.

Бурга И.Ю., студент 1 медицинского факультета (стоматология) 4 курса 5 группы.

Адрес для переписки:

Тихоновская Марина Анатольевна. 69035, г. Запорожье, ул. Сталеваров, 31, каф. нормальной физиологии ЗГМУ.

Тел.: (0612) 34 25 51.

Поступила в редакцию 11.04.2012 г.