

ЖЕЛЕЗО И ЕГО ОБМЕН В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Авторы: Абрамас Полина Марковна (СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России)
Аль-Мадхун Амира Иядовна (СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)
Деревянко Елизавета Сергеевна (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова)

Аннотация: В статье изложены современные представления о физиологической и патологической роли железа, а также основных механизмах регуляции метаболизма его в организме человека. В последние годы показано, что не только дефицит, но и избыток данного микроэлемента имеют катастрофические последствия для организма. Содержание данного микроэлемента жестко регулируется, что позволяет говорить о гомеостазе железа. Из общего количества железа в организме здорового человека, основная часть входит в состав клеток крови, костного мозга, печени и находится в связанном с белками состоянии, что необходимо для предотвращения цитотоксических эффектов свободных ионов микроэлемента. В статье приводится краткая информация об основных белках, участвующих в метаболизме железа, и их роли в поддержании гомеостаза данного микроэлемента.

Ключевые слова: железо, гомеостаз, гепсидин, метаболизм, гемохроматоз.

Annotation: The article presents modern ideas about the physiological and pathological role of iron, as well as the main mechanisms of regulation of its metabolism in the human body. In recent years, it has been shown that not only a deficiency, but also an excess of this trace element have catastrophic consequences for the body. The content of this microelement is strictly regulated, which allows us to speak about iron homeostasis. Of the total amount of iron in the body of a healthy person, the main part is part of the cells of the blood, bone marrow, liver and is in a protein-bound state, which is necessary to prevent the cytotoxic effects of free microelement ions. The article provides brief information about the main proteins involved in iron metabolism and their role in maintaining the homeostasis of this trace element.

Keywords: iron, homeostasis, hepcidin, metabolism, hemochromatosis

Актуальность. Железо является неотъемлемой частью некоторых металлопротеинов, прежде всего гема. Железо необходимо для переноса кислорода, а также для переноса электронов и протекания каталитических реакций. Биологическая универсальность железа основана на его способности связываться с белками и действовать как донор и акцептор электронов. Таким образом, железо может легко преобразовываться между двумя своими обычными степенями окисления Fe²⁺ (двухвалентное) и Fe³⁺ (трехвалентное) за счет потери или приобретения одного электрона. Химически реакционная способность железа имеет важное значение для его биологических свойств. Во-первых, Fe²⁺ подвергается спонтанному аэробному окислению до Fe³⁺, которое практически нерастворимо при физиологическом pH, что

затрудняет усвоение железа клетками и организмами. Во-вторых, свободное железо действует как катализатор оксидативного стресса, что предполагает образование радикалов свободных форм кислорода, способных атаковать клеточные молекулы и вызывать повреждение тканей [3]. Следовательно, строгий контроль метаболизма железа необходим для удовлетворения метаболических потребностей в железе и предотвращения накопления токсичного избытка железа.

Гормональная регуляция системного гомеостаза железа гепсидином. Системный гомеостаз железа в первую очередь регулируется через ось гепсидин/ ферропортин. Гепсидин - это пептидный гормон, синтезируемый печенью, который ограничивает транспорт железа в кровоток. Механизм его действия основан на связи с ферропортином в клетках-мишенях, в основном в макрофагах и энтероцитах, что способствует интернализации и деградации ферропортина. Первоначально гепсидин был идентифицирован как антимикробный пептид [1]. Его синтез в гепатоцитах включает стадию препептида, который подвергается протеолитическому процессингу до зрелого пептида, состоящего из 25 аминокислот с восемью остатками цистеина, образующие четыре дисульфидные связи. Хотя эти связи определяют укладку и структуру гепсидина, они, по-видимому, избыточны для регуляции железа, поскольку мини-гепсидин сохраняет ферропортин-связывающую активность и способствует деградации ферропортина в клетках. Гепсидин преимущественно продуцируется в печени гепатоцитами, но он также экспрессируется в макрофагах и клетках непеченочных тканей (таких как сердце, мозг, поджелудочная железа, желудок, легкие, почки, жировая ткань, сетчатка, но в них он выполняет тканеспецифические функции) [2].

Экспрессия гепсидина регулируется в основном в ответ на поступление железа или воспаление. Железозависимая индукция гепсидина служит для предотвращения чрезмерного поглощения железа энтероцитами при повышении уровня железа в организме. Воспалительная индукция гепсидина способствует острому гипоферремическому ответу, который вызван задержкой железа в макрофагах. Считается, что это способствует защите организма при наличии инфекционного процесса [3]. Антимикробная активность гепсидина может усиливать защиту организма. Следует также отметить, что гепсидин способствует индукции транскрипции противовоспалительных генов и способствует разрешению воспаления. В совокупности эти данные подчеркивают, что гепсидин является важным

молекулярным звеном между метаболизмом железа и врожденным иммунитетом.

Экспрессия гепсидина подавляется при анемии и гипоксии. Последующее накопление ферропортина в энтероцитах и макрофагах стимулирует отток железа в плазму, чтобы удовлетворить повышенные потребности в железе для эритропоэза. Гепсидин также регулируется другими вторичными положительными стимулами, такими как стресс эндоплазматического ретикулума или глюконеогенез; или отрицательными сигналами, такими как окислительный стресс, половые гормоны и факторы роста. Некоторые из этих реакций могут быть связаны с прогрессированием хронических заболеваний печени, но текущее понимание их физиологических последствий ограничено [3].

Нарушения регуляции гепсидина. Прорывом стало открытие, что дефицит гепсидина связан с наследственным гемохроматозом, аутосомно-рецессивным и генетически гетерогенным эндокринным заболеванием, связанным с перегрузкой железом. Таким образом, мутации гена гепсидина вызывают ювенильный гемохроматоз, редкую, раннюю форму гемохроматоза. Более того, умеренный дефицит гепсидина объясняет более легкие и более распространенные формы гемохроматоза. Признаками гемохроматоза являются гиперабсорбция пищевого железа (до 8–10 мг / день) и неспособность тканевых макрофагов удерживать железо, рециркулируемое во время эритрофагоцитоза. Эти ответы вызваны aberrантной сверхэкспрессией ферропортина в энтероцитах и макрофагах из-за несоответствующей супрессии гепсидина. Неограниченный отток железа из энтероцитов и макрофагов приводит к гиперферремии, высокому насыщению трансферрина. Железо легко усваивается гепатоцитами и другими паренхиматозными клетками и вызывает клинические осложнения (заболевания печени, диабет, кардиомиопатия, артрит, остеопороз). С другой стороны, избыточная экспрессия гепсидина связана с анемией. Наиболее неблагоприятный фенотип наблюдается при железорезистентной железодефицитной анемии, наследственном заболевании, вызываемом инактивирующими мутациями в гене *TMPRSS6*, кодирующем негативный регулятор гепсидина [3]. У пациентов с железорезистентной железодефицитной анемией развивается микроцитарная гипохромная анемия, которая не реагирует на пероральные добавки железа. При хронических воспалительных состояниях концентрация гепсидина приводит к гипоферемии из-за секвестрации железа в макрофагах. Это способствует развитию анемии

воспаления, нормоцитарной нормохромной анемии, также известной как анемия хронического заболевания [2]. Гепсидин не является единственным фактором анемии хронического заболевания, которая является многофакторным состоянием, усугубляемое нарушением пролиферации эритроидных клеток-предшественников, усилением эритрофагоцитоза. Кроме того, удержанию клеточного железа способствует цитокин-опосредованная регуляция генов метаболизма железа - индукция транскрипции ферритина и подавление ферропортина [3].

Основные показатели обмена железа в организме. Основной белок метаболизма железа трансферрин осуществляет внеклеточный транспорт железа от мест его всасывания (в кишечнике) или освобождения (катаболизма эритроцитов в селезенке и печени) к местам нового использования, главным образом, к эритроидным предшественникам в костном мозге. С трансферрином сыворотки связаны 3 стандартных лабораторных показателя метаболизма железа: уровень сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки и насыщение трансферрина железом. Показатель сывороточного железа отражает количество железа, транспортирующегося в данный момент к клеткам-потребителям. В основном, это железо, связанное с трансферрином. Однако в кровотоке может циркулировать и некоторое количество железа, связанного с другими белками плазмы, например, альбумином. Это, так называемое, нетрансферриновое связанное железо обладает способностью быстро, в нерегулируемой форме, диффундировать в клетки и проявлять токсические эффекты [5]. Содержание нетрансферринового связанного железа в плазме нарастает при развитии перегрузки железом, по мере заполнения железом всех свободных рецепторов трансферрина. Общая железосвязывающая способность сыворотки отражает резервную, незаполненные железом рецепторы трансферрина, и в норме составляет 50-70 ммоль/л. При перегрузке железом характерными лабораторными симптомами являются повышение сывороточного железа и снижение общей железосвязывающей способности сыворотки. В качестве дополнительной характеристики используется расчетный показатель насыщение трансферрина железом, который вычисляется по соотношению показателей сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки. В норме он составляет от 20 до 40%. При перегрузке железом коэффициент насыщения трансферрина железом значительно превышает норму (> 50%) [5].

Утилизация железа, доставленного трансферрином к клеткам-потребителям, осуществляется с помощью специальных рецепторов, расположенных на поверхностной мембране клетки - трансферриновые рецепторы. Большая часть железа, поступившего в цитоплазму клетки («лабильный пул железа»), используется для синтеза гемоглобина, а в неэритроидных клетках – для синтеза ДНК, РНК и железосодержащих ферментов. Оставшаяся небольшая часть железа хранится внутриклеточно в безопасной и нетоксичной форме - в составе молекулы ферритина. Ферритин связывает 16-20% железа от его общего количества в организме и является преимущественно внутриклеточным белком, депонирующим железо и освобождающим его по мере необходимости [1]. В сыворотке крови здоровых людей содержится небольшое количество ферритина, основными источниками которого, предположительно, являются моноциты крови и макрофаги печени и селезенки. В физиологических условиях уровень сывороточного ферритина отражает запасы железа в организме: снижение сывороточного ферритина ≤ 40 мкг/л характерно для истинного железодефицита; повышение сывороточного ферритина > 1000 мкг/л – для первичных и вторичных гемохроматозов. При наличии очага воспаления или опухолевого роста повышение уровня сывороточного ферритина носит характер острофазового ответа. Помимо воспаления, гиперферритинемия может наблюдаться при массивном некрозе органов и тканей, когда в плазму крови освобождается значительное количество внутриклеточного ферритина. Таким образом, уровень сывороточного ферритина может служить показателем тканевых запасов железа только в отсутствии инфекционно-воспалительных, опухолевых и деструктивных процессов в организме. Ферропортин – транспортный белок, осуществляющий доставку (импорт) ионов пищевого железа в энтероциты двенадцатиперстной кишки. Ферропортин – единственный известный в настоящее время транспортный белок, осуществляющий выход (экспорт) двухвалентных ионов железа из клеток (энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов) [4]. Гепсидин – низкомолекулярный белок, регулирующий внеклеточную концентрацию железа путем выключения функции ферропортина. Феррооксидазы (церулоплазмин, гепестин) – белки, осуществляющие перевод двухвалентных ионов железа в трехвалентные, что необходимо для связывания железа с трансферрином.

Список используемой литературы:

1. Н.А. Егорова, Н. В. Канатникова. Метаболизм железа в организме

человека и его гигиенические пределы для питьевой воды. Обзор литературы. Часть 1 // Гигиена и санитария. – 2020. – № 4. – С.412– 417.

2. Kornkamon Lertsuwan, Ketsaraporn Nammultriputtar, Supanan Nanthawuttiaphan. Differential effects of Fe²⁺ and Fe³⁺ on osteoblasts and the effects of 1,25(OH)₂D₃, deferiprone and extracellular calcium on osteoblast viability under iron-overloaded conditions // PLOS ONE. – 2020. – № 15(5). – P.15.

3. Usama Abbasi, Srinivas Abbina, Arshdeep Gill, Lily E Takuechi, Jayachandran N Kizhakkedathu. Role of Iron in the Molecular Pathogenesis of Diseases and Therapeutic Opportunities // ACS Chem Biol. – 2021. – № 16(6). – P.945-972.

4. Петров В.Н. Физиология и патология обмена железа. – Л.: Наука, 2008. – С.115–123.

5. Идельсон Л.И., Воробьев А.И. Железодефицитная анемия: руководство по гематологии. – М.: Ньюдиамед, 2005. – Т. 2. – С. 171–190.

1. N.A. Egorova, N. V. Kanatnikova. Metabolizm zheleza v organizme cheloveka i ego gigienicheskie predely dlja pit'evoy vody. Obzor literatury. Chast' 1 // Gigiena i sanitarija. – 2020. – № 4. – S.412– 417.

2. Kornkamon Lertsuwan, Ketsaraporn Nammultriputtar, Supanan Nanthawuttiaphan. Differential effects of Fe²⁺ and Fe³⁺ on osteoblasts and the effects of 1,25(OH)₂D₃, deferiprone and extracellular calcium on osteoblast viability under iron-overloaded conditions // PLOS ONE. – 2020. – № 15(5). – P.15.

3. Usama Abbasi, Srinivas Abbina, Arshdeep Gill, Lily E Takuechi, Jayachandran N Kizhakkedathu. Role of Iron in the Molecular Pathogenesis of Diseases and Therapeutic Opportunities // ACS Chem Biol. – 2021. – № 16(6). – P.945-972.

4. Petrov V.N. Fiziologija i patologija obmena zheleza. – L.: Nauka, 2008. – S.115–123.

5. Idel'son L.I., Vorob'ev A.I. Zhelezodeficitnaja anemija: rukovodstvo po gematologii. – М.: N'judiamed, 2005. – Т. 2. – S. 171–190.