

**Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
«Научно-исследовательский институт медицины
труда имени академика Н.Ф. Измерова»
Федерального агентства научных организаций**



Обмен железа

к.м.н. Цидильковская Э.С.

Роль железа в организме человека

Железо - облигатный биометалл:

- метаболизм;
- рост и пролиферация клеток;
- связывание и транспорт кислорода.

Железо

О

Входит в состав гемоглобина (включено в состав молекулы гема), где выполняет важнейшую функцию - **связывание и доставка кислорода клеткам организма человека.**

Поэтому железо необходимо для синтеза и функционирования гемоглобина.

Уровень железа в сыворотке имеет выраженные суточные колебания: в послеобеденный период он ниже, чем утром, приблизительно на 7 мкмоль/л.

Резервное железо запасается в печени, селезенке и костном мозге, где хранится в белках ферритине и гемосидерине.

Часть ферритина присутствует в плазме, а его концентрация служит надежным индикатором состояния запасов железа в организме.

Железо –токсичный элемент

свободное железо  инициация цепных
свободнорадикальных реакций 

-перекисное окисление липидов биомембран,

-токсическое повреждение белков 

-токсическое повреждение генома

гибель клетки

Железо осуществляет свою биологическую функцию в составе других биологически активных соединений (гемоглобин, миоглобин, железосодержащие ферменты), которые *выполняют четыре основные функции:*

1. транспортирование электронов (цитохромы, железосеропротеиды);
2. транспортирование и депонирование кислорода (гемоглобин, миоглобин);
3. участие в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы и др.);
4. транспортирование и депонирование железа (трансферрин, гемосидерин, ферритин).

Таблица 2

Железосодержащие белки организма и их функции

Белок	Локализация	Функция
Гемоглобин	Эритроциты	Перенос кислорода к тканям
Миоглобин	Мышцы	Накопление кислорода
Железосодержащие белки митохондрий (цитохромы и др.)	Большинство клеток	Производство энергии в клетках (АТФ)
Трансферрин	Кровь	Транспортировка железа
Ферритин/гемосидерин	Печень, селезенка, костный мозг	Депо железа
Железосодержащие ферменты-оксидазы	Головной мозг	Функционирование нейротрансмиттерных систем

Общее содержание железа в организме

«стандартного» человека - около 4,2 г.

- 75-80% его общего количества входит в состав гемоглобина,
- 20-25% железа является резервным,
- 5-10% входит в состав миоглобина,
- около 1% содержится в дыхательных ферментах, катализирующих процессы дыхания в клетках и тканях.

Общее количество железа в организме здорового человека

- Мужчины 3-5 г
- Женщины 3-4 г

Распределение железа в организме

Компонент	мг	%
Гемоглобин	2300	60-65
Ферритин	500	9-10
Гемосидерин	500	9-10
Миоглобин	130	7,5-8,5
Цитохромы, каталазы	10	5-7
Транспортное железо	3	0,1-0,2
Всего	3500	100

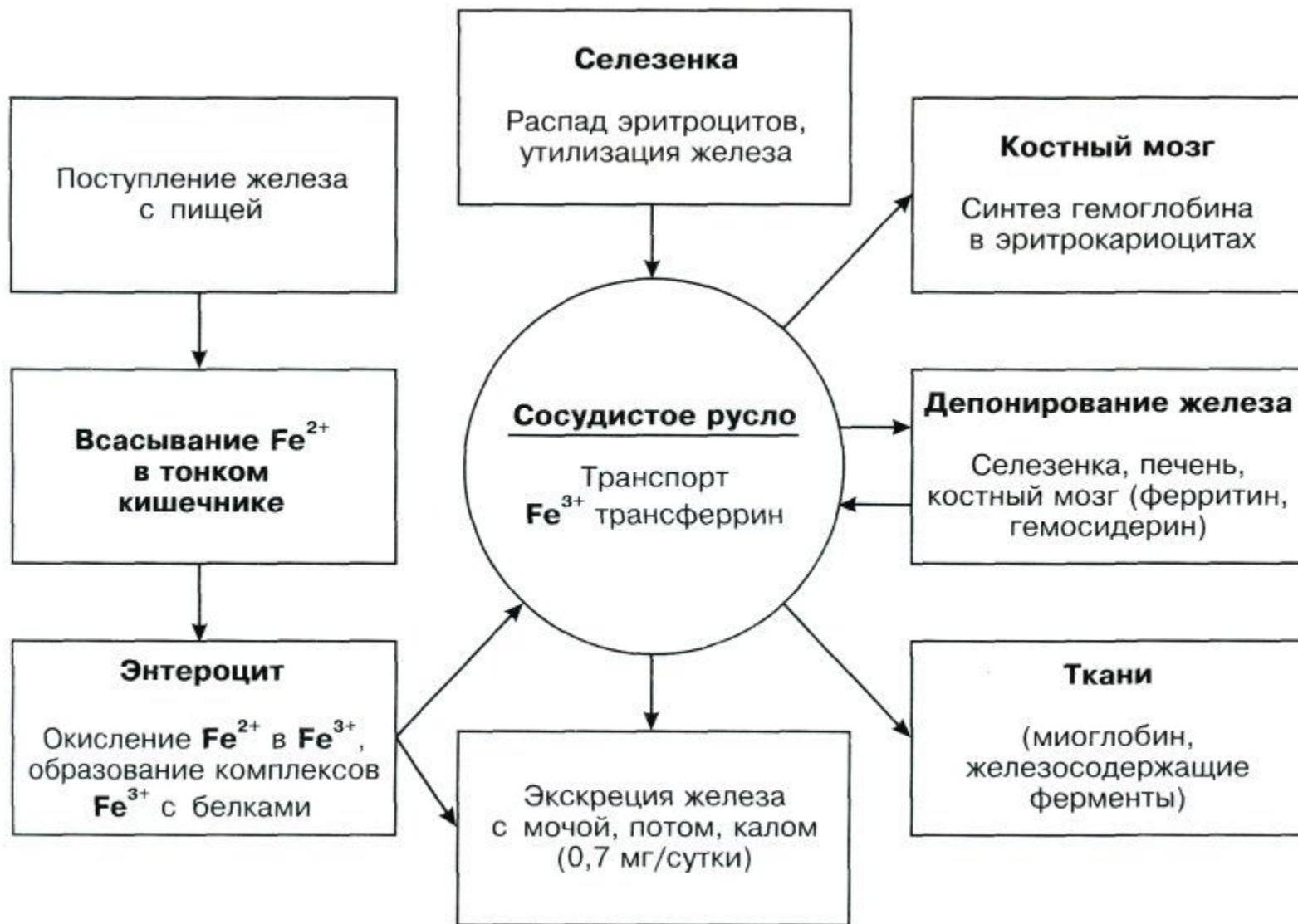


Рис. 13. Схема метаболизма железа в организме.

Всасывание железа зависит от:

- возраста и обеспеченности организма железом;
- состояния желудочно-кишечного тракта;
- количества и химических форм железа поступающего, с пищей;
- количества и химических форм прочих компонентов пищи.

Для оптимального всасывания железа необходимы:

- нормальная секреция желудочного сока,
- аскорбиновая кислота, восстанавливающая железо и образующая с ним хелатные комплексы, повышает доступность этого элемента, так же как и прочие органические кислоты,
- улучшают всасывание железа:
 - простые углеводы: лактоза, фруктоза, сорбит,
 - аминокислоты: гистидин, лизин, цистеин,образующие с железом легко всасываемые хелаты.

Всасывание железа снижают

Напитки - кофе и чай, полифенольные соединения, которых прочно связывают этот элемент.

Поэтому чай применяется для профилактики повышенного усвоения железа у больных талассемией.

Большое влияние на усвоение железа оказывают различные заболевания.

Оно усиливается при недостаточности железа, при анемиях (гемолитической, апластической, мегалобластной), гиповитаминозе В₆ и гемохроматозе, что объясняется усилением эритропоэза, истощением запасов железа и гипоксией.

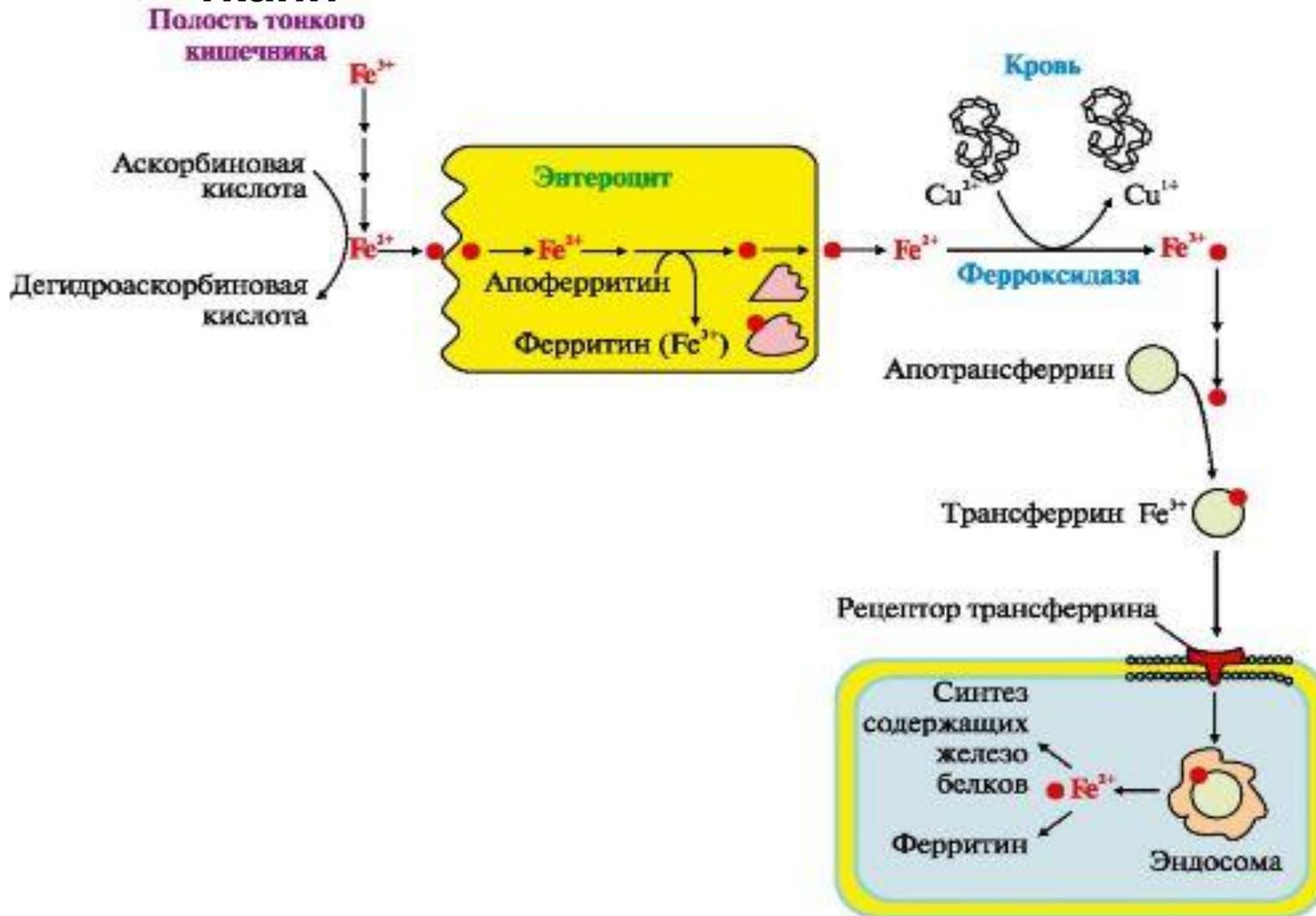
Всасывание железа в кишечнике является ключевым пунктом в гомеостазе железа и включает следующие этапы:

- **Восстановление Fe^{3+} в Fe^{2+} на мембране микроворсинок эпителия тонкой кишки.**
- **Всасывание железа апикальной мембраной энтероцита и внутриклеточный транспорт.**
- **Перенос железа через базолатеральную мембрану с помощью транспортера железа ферропортина (IREG-1).**

Регуляция

- **Гиперсидеринемия: комплекс Fe-ферритин удаляется со слизывающимся кишечным эпителием.**
- **Сидеропения: увеличение скорости всасывания Fe в кровотоки, образование комплекса Fe-трансферрин**

Поступление экзогенного железа в ткани



ВСАСЫВАНИЕ

Fe^0, Fe^{2+}, Fe^{3+}
(из пищи или лекарственных препаратов)

Fe^{2+}

(желудочно-кишечный тракт)

Fe^{2+}

Fe^{3+}

Ферритин

(слизистая оболочка тонкой кишки)

Fe^{3+} (+ трансферрин)
(плазма крови)

Костный мозг

Депо
(печень,
селезенка,
костный мозг)

Ферменты,
миоглобин
и др.

Эритроциты

Экскреция

(кишечником, почками, потовыми железами)

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ
ДЕПОНИРОВАНИЕ

ВЫДЕЛЕНИЕ

Железо продуктов (15–20 мг/сут)

Обработка желудочным соком и всасывание в тонком кишечнике (2–3 мг/сут)

Связывание ионизированного железа трансферрином

Перенос железотрансферринового комплекса

в костный мозг

в мышцы

в другие органы и ткани

Связь с гемоглобином

Связь с миоглобином

Связь с цитохромами,
ферментами

Циркуляция в крови (1,5–3 г)

Работа мышц, накопление энергии,
ферментативные реакции (125 мг)

Гемолиз

Депонирование железа в составе ферритина
и гемосидерина (0,5–1,5 мг)

Связь с трансферрином
и реутилизация

Потери железа: с желчью, мочой и калом, при слущивании
эпителия, при кровотечениях, с менструациями и молоком

- у мужчин – 1–2 мг/сут
- у женщин – 2–3 мг/сут

Транспорт железа в крови

В плазме крови железо присутствует в связанном состоянии с трансферинном:

Fe^{3+} - трансферин

Трансферин – металл-связывающий белок с Мм 88 кДа, синтезируется гепатоцитами.

Нормальная концентрация 2-4 г/л.

Биологическая функция трансферина заключается в его способности легко образовывать диссоциирующие комплексы с железом, что обеспечивает создание нетоксического пула железа в кровотоке, который легко доступен и позволяет распределять и запасать железо в организме.

Железом заполнена $1/3$ связывающих центров трансферрина, остальные $2/3$ остаются в резерве.

Степень «заполненности» трансферрина железом отражают показатели:

1. общая железосвязывающая способность сыворотки,
2. латентная железосвязывающая способность сыворотки
3. процент насыщения трансферрина.

Каждая молекула молекула трансферина может связать 2 атома трехвалентного железа. В связанном виде образуется 3-компонентный комплекс, состоящий из трансферина, бикарбоната и Fe³⁺.

Насыщение трансферина определяется как отношение концентрации железа в сыворотке крови к концентрации трансферрина в сыворотке (корректирующий фактор 1,41).

Железо (мкг/дл) _____ X100

Насыщение трансферрина железом (%) = Трансферрин (мг/дл) x 1,41

Насыщение трансферрина железом у здоровых людей
15-45%

Снижение насыщения трансферрина при дефиците железа
<15%

или нарушении распределения железа

Увеличение насыщения трансферрина при перегрузке железом
>45%

Внутриклеточный метаболизм железа

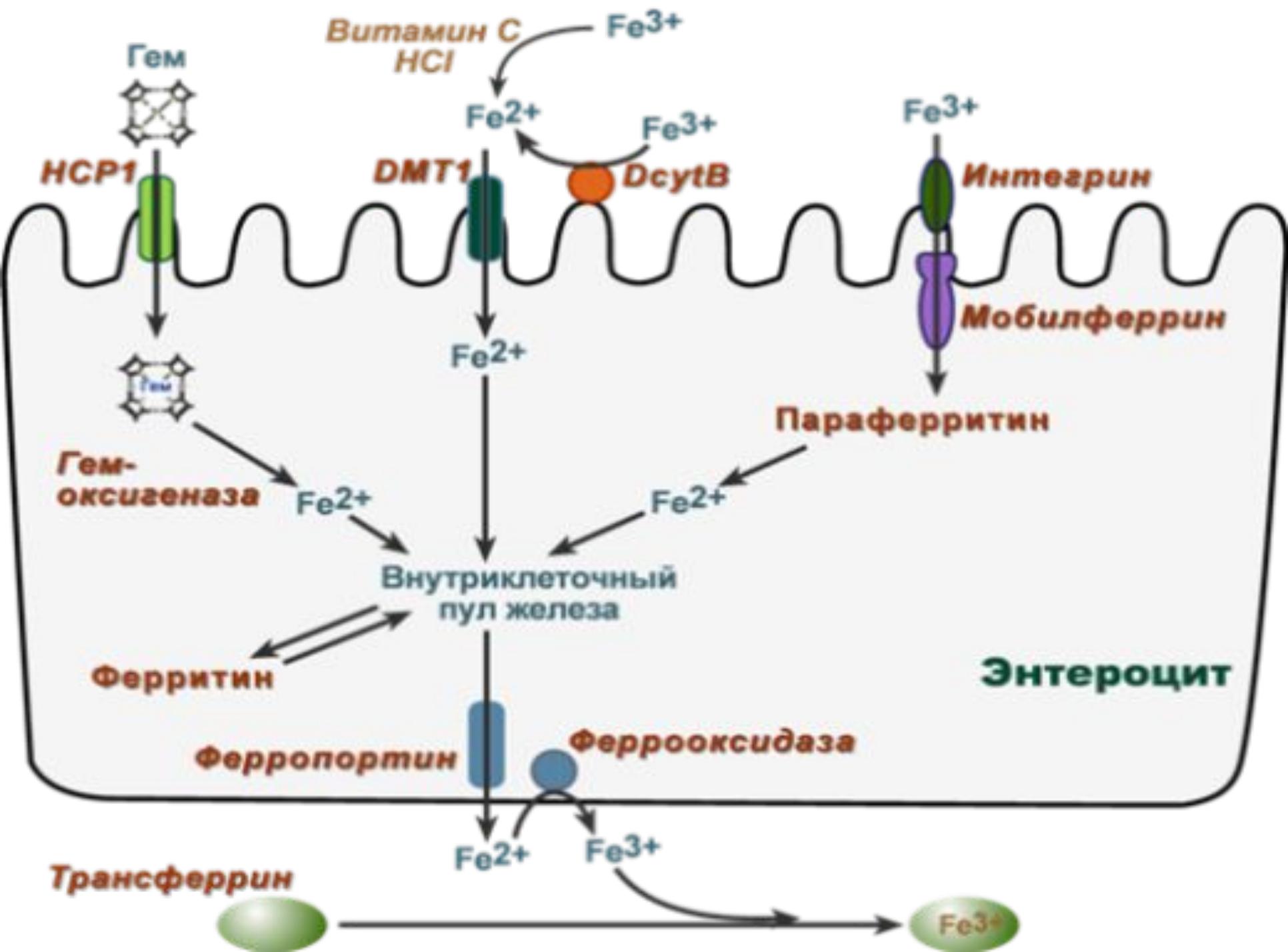
Для поступления комплекса Fe^{3+} - трансферрин необходим специфический рецептор – трансферриновый.

Трансферриновый рецептор (TrfR, CD71) – трансмембранный гликопротеин (место входа железа в клетку).

связывается с комплексом Fe^{3+} -трансферрин и погружает его в клетку путем эндоцитоза, где Fe^{3+} освобождается и поступает во внутриклеточный пул

Распределение Fe^{3+} в клетке:

- в эритрокариоцитах часть Fe^{3+} превращается в Fe^{2+} , которое используется на синтез гемоглобина;
- синтез железосодержащих белков;
- откладывается в виде ферритина.



Трансферр ИН

При дефиците железа в организме и снижении уровня железа в сыворотке крови содержание трансферрина повышается.

Такое разнонаправленное изменение этих показателей является одним из наиболее важных признаков железодефицитной анемии.

Увеличение уровня трансферрина при ЖДА связано с повышенным его синтезом в качестве компенсаторной реакции организма человека в ответ на тканевой дефицит железа.

При беременности и в детском возрасте могут наблюдаться:

- дефицит железа в организме
- снижение уровня железа в сыворотке крови
- повышение содержания трансферрина

Увеличение содержания трансферрина в этих случаях связано с усилением его синтеза для обеспечения повышенных потребностей организма в железе при беременности и росте организма у детей.

Трансферрин - один из «отрицательных» белков «острой фазы», при различных воспалительных заболеваниях его концентрация снижается, что может привести к ошибкам и диагностике дефицита железа.

Снижение содержания трансферрина --

- хронический гепатит,
- цирроз печени,
- хроническая нефропатия,
- голодание,
- неопластические процессы,
- значительная потеря белка при нефротическом синдроме или заболеваниях тонкой кишки.

Снижение содержания трансферрина и повышение концентрации железа в сыворотке:

- состояния, характеризующие накопление железа в организме (идиопатический гемохроматоз),
- гипопластические, гемолитические и мегалобластические анемии, что является следствием угнетения синтеза белка под влиянием высоких концентрация железа.

Рецептор трансферрина (TfR)

Проникновение железа в клетку происходит при создании комплекса "трансферрин-железо" и взаимодействия этого комплекса с TfR:

- наибольшее их количество - на эритроидных клетках, клетках печени, плаценты,
- плотность на поверхности клеток-предшественников эритроцитов повышается, по мере развития клеток до ретикулоцита,
- на мембране зрелого эритроцита TfR не обнаружено,
- продуктом жизненного цикла TfR является его фрагмент - полипептид (sTfR), выделяющийся в кровь.

Для усовершенствования диагностики
железодефицитной анемии (ЖДА) и анемии,
развивающейся на фоне хронических заболеваний (АХЗ)
или их сочетания наряду с традиционно используемыми
методами –

железо сыворотки,

трансферрин,

ферритин,

насыщение трансферрина железом,

ЛЖСС

**приобретает значимость показатель - "Растворимые
рецепторы трансферрина" (sTfR)**

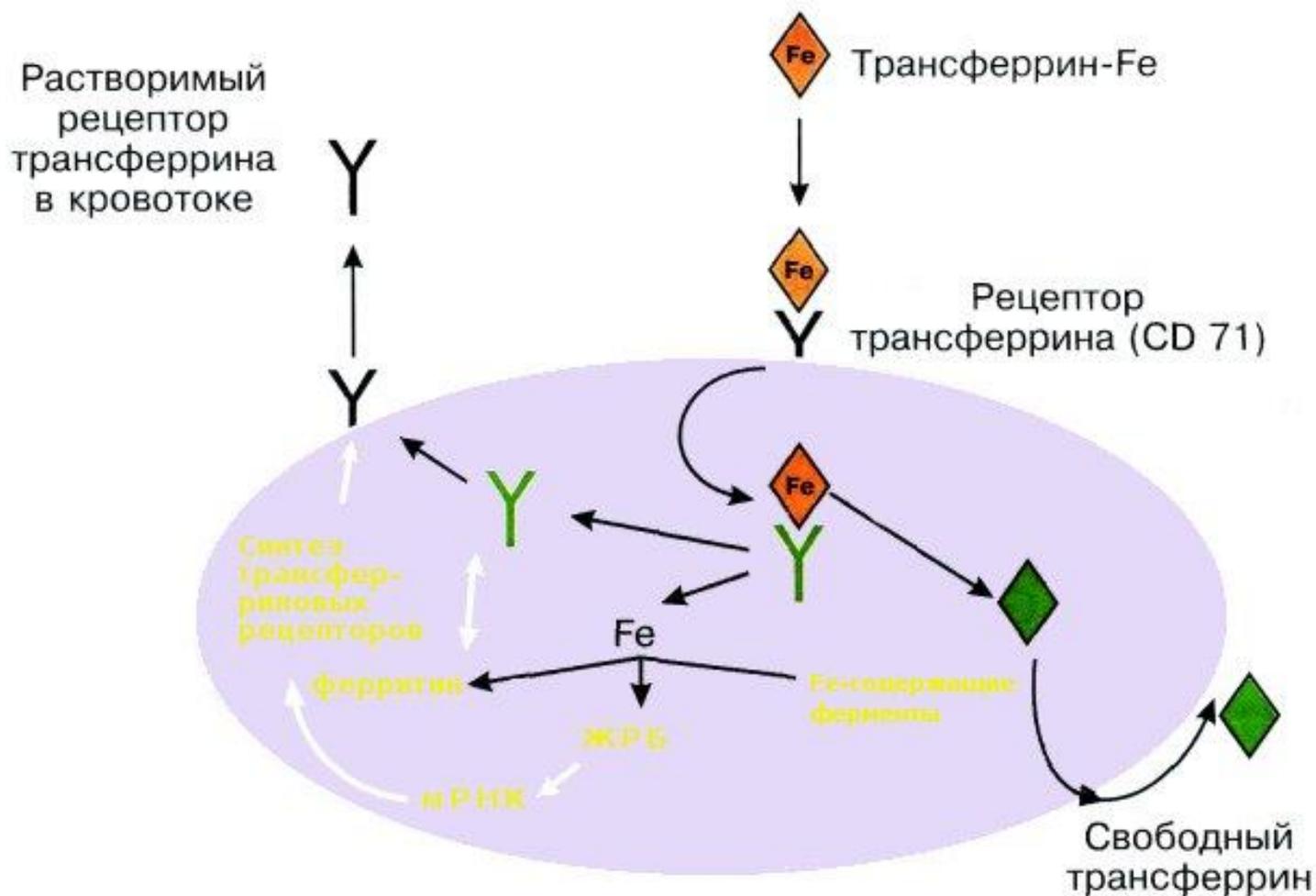


Рис. 15. Взаимодействие внутри- и внеклеточного пулов железа. В клетку Fe поступает путем эндоцитоза комплекса Fe-трансферрин-рецептор, где происходит его диссоциация. Трансферрин освобождается в кровотоке, рецептор возвращается на поверхность клетки, часть рецепторов сбрасывается клеткой в кровь, формируя растворимый рецептор. Железо используется или депонируется в виде ферритина. Чем больше внутри клетки будет Fe, тем активнее образуется ферритин и менее выражена на мембране экспрессия рецепторов к трансферрину. Железо способно связываться в клетке с железорегулирующим белком (ЖРБ), что приводит к подавлению специфической мРНК и снижению синтеза трансферриновых рецепторов.

Определяемые растворимые рецепторы трансферрина (sTfR) являются продуктом протеолиза рецептора (TfR).

После ферментативного влияния протеаз от рецептора отщепляется пептид с молекулярным весом 95 Да - растворимый рецептор трансферрина. При этом наблюдается четкая корреляция между количеством TfR и содержанием sTfR в крови, отражая скорость обновления клеток эритроидного ряда.

Концентрация sTfR в крови отражает содержания рецепторов на поверхности клеток.

Депонирование железа

Основные формы депонированного железа – ферритин и его агрегированная форма – гемосидерин.

Ферритин – комплекс, состоящий из гидрата закиси Fe^{3+} и белка апоферритина, представляет собой полукристаллическую структуру. Мм 480 кД.

Показатели ферритина в крови дают точное представление о количестве железа в организме. Поэтому в клинической диагностике концентрация ферритина должна использоваться как параметр оценивающий депонированное железо.

Нормальное значение ферритина	12 мкг/дл
Отсутствие запасов железа	<12 мкг/дл
Перегрузка железом	>12 мкг/дл

При избыточном депонировании железа ферритин теряет часть белка и превращается в нерастворимый гемосидерин

Ферритин

Н

Истощение запасов железа является
обязательным этапом формирования ЖДА

снижение содержания ферритина (менее 15 мкг/л)
характерный признак не только ЖДА,
но и латентного дефицита железа

Ферритин

Н

принадлежит к классу острофазных белков



синтез увеличивается:

острые воспалительные процессы,

болезни печени,

некоторые опухоли,

(может маскировать гипоферритинемию при

ЖДА)

Регуляция баланса железа

1. **Алиментарный регулятор** - реагирует только на алиментарное железо.

При высоком содержании в энтероцитах внутриклеточного железа подавляется экспрессия переносчика DMT-1 и клетки становятся резистентными к получению дополнительно железа.

2. **Депозитный регулятор** - чувствителен к запасам железа в организме

3. **Эритроидный регулятор** -

не реагирует на уровень железа в организме, а модулирует абсорбцию по интенсивности эритропоэза и при высокой его активности способен резко усилить всасывание железа.

Гепсидин (Hps) –ключевой регулятор обмена железа.

Гепсидин – гормон, синтезируемый в печени.

Механизм действия гепсидина:

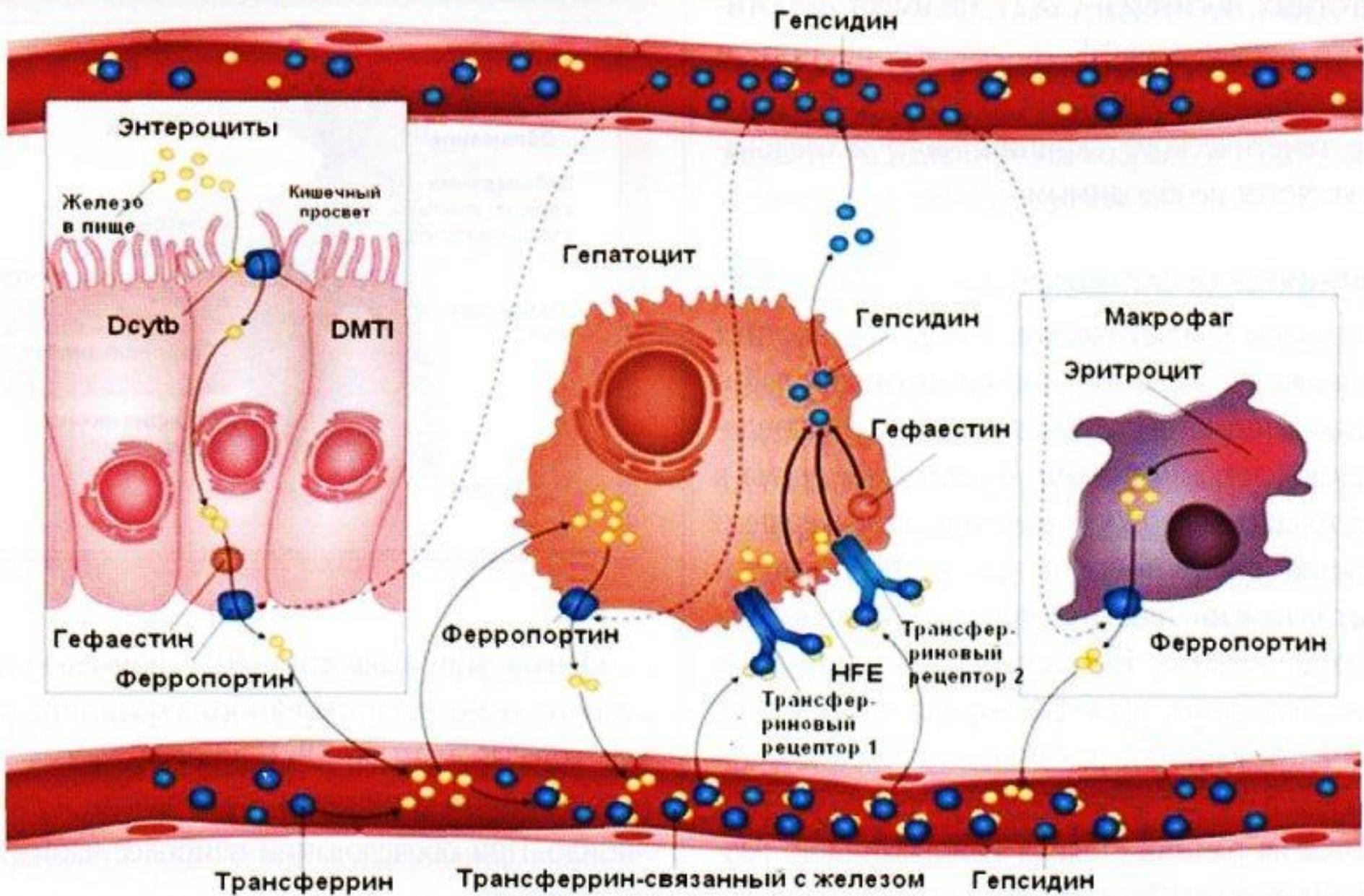
- ингибирует всасывание железа в кишечнике,
- блокирует транспорт железа через плаценту,
- блокирует выход железа из макрофагов.

Молекулярная мишень гепсидина – ферропортин (Fpt, IREG-1)

трансмембранный протеин - перенос Fe^{2+} через базальную мембрану в сосудистое русло.

Выход железа из клетки ингибируется связыванием гепсидина с ферропортином, последний погружается в цитоплазму и разрушается в лизосомах клетки.

Рисунок 8. Ключевые белки при обмене железа



Гепсид

ИН

- универсальный гуморальный регулятор метаболизма Fe,
- 25 аминокислотный пептид, богатый цистеином, с 4 дисульфидными мостиками,
- обладает ярко выраженными **антибактериальными свойствами** - способен разрывать бактериальную мембрану, за счет его структуры – пространственного разделения боковых цепей: гидрофильных (положительно заряженных) и гидрофобных (отрицательно заряженных)

Связь между гепсидином и метаболизмом Fe –

впервые показана Pigeon и соавт. (2001) –

- **избыток Fe индуцирует синтез гепсидина гепатоцитами**, причем, что мРНК экспрессируется не только под воздействием богатой Fe диеты, но также и под влиянием липополисахаридов (ЛПС).
- обратная ситуация - **при анемиях и гипоксии - уменьшение экспрессии гена гепсидина**



увеличение захвата Fe из макрофагов и кишечника

Введение ЛПС как индуктора воспаления:

- активация макрофагов



- увеличение ИЛ-6



- инициирует синтез гепсидина гепатоцитами посредством индукции его мРНК
- увеличение сывороточного ферритина

Лабораторные показатели обмена железа в норме

Сывороточное железо

Мужчины:	0,5-1,7 мг/л (11,6-31,3 мкмоль/л)
Женщины:	0,4-1,6 мг/л (9-30,4 мкмоль/л)
Дети: до 2 лет	0,4-1,0 мг/л (7-18 мкмоль/л)
Дети: 7-16 лет	0,5-1,2 мг/л (9-21,5 мкмоль/л)

Общая железосвязывающая способность (ОЖСС)

2,6-5,0 г/л (46-90 мкмоль/л)

Трансферрин

Дети (3 мес. - 10 лет)	2,0-3,6 мг/л
Взрослые	2-4 мг/л (23-45 мкмоль/л)
Пожилые (старше 60 лет)	1,8-3,8 мг/л

Насыщение трансферрина железом (НТЖ) 15-45%

Ферритин сыворотки крови

Мужчины:	15-200 мкг/л
Женщины:	12-150 мкг/л
Дети: 2-5 месяцев	50-200 мкг/л 0,5-1
Дети: 0,5-16 лет	7-140 мкг/л

Растворимые рецепторы к трансферрину Зависят от фирмы-производителя наборов

Дефицит железа в организме может быть вызван следующими состояниями:

- 1) недостаточное поступлением с пищей, например, длительное молочно-растительное питание;
- 2) плохое усвоение в ЖКТ: анацидные и гипацидные гастриты, резекция желудка и кишечника, глистные инвазии, профузные поносы у детей;
- 3) усиленная утилизация органами и тканями: при беременности, быстром росте организма, повышенной физической активности (уровень железа в плазме крови снижается);

4) потеря железа: при кровотечениях, дисфункциональных метроррагиях, фибромиомах (даже некровотокающих);

5) временное перераспределение железа в организме:

- при системных заболеваниях соединительной ткани (коллагенозах, ревматизме, ревматоидном полиартрите),
- злокачественных новообразованиях (карциноматозе, лимфогранулематозе, остром и хроническом лейкозах),
- хроническом гепатите, циррозе печени,
- острых и хронических нагноительных заболеваниях

6) Донорство

7) Нарушение транспорта железа

- наследственная атрансферринемия,
- приобретенная гипотрансферринемия при нарушении белоксинтезирующей функции печени.

Таблица 1

Потребность в железе у беременных, мг

Показатель	В среднем, мг	Диапазон, мг
Потери железа, не связанные с беременностью	170	150–200
Увеличение объема циркулирующих эритроцитов	450	200–600
Железо плода	270	200–370
Железо плаценты и пуповины	90	30–170
Кровопотеря при родах	150	90–310
Общая потребность в железе во время беременности (кровопотеря при родах не учитывается)	980	580–1340
Общая потребность железа во время беременности и родов (увеличение объема циркулирующих эритроцитов не учитывается)	680	440–1050