

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Егорова Н.А.¹, Канатникова Н.В.².

Железо, его метаболизм в организме человека и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор литературы. Часть 1

¹ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, 119121, Москва;

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Орловской области», 302001, Орел

Железо — эссенциальный элемент, незаменимый для роста, деления, дифференцировки и функционирования любой живой клетки организма. Жизненно необходимое человеку железо одновременно опасно, поскольку при избыточном накоплении вызывает окислительный стресс с образованием высокоактивных кислородных радикалов и реактивных форм азота, способных разрушать клеточные мембраны, белки, нуклеиновые кислоты, снижать жизнеспособность клеток, что, по современным представлениям, может способствовать развитию многих болезней (кардиоваскулярных, ревматических, гастроинтестинальных, нейродегенеративных, онкологических, метаболических и др.), а также ускорять процесс старения. В обзоре рассматриваются вопросы метаболизма железа у человека, включая его регуляцию на клеточном и системном уровнях, поступление, транспорт, использование, накопление и экспорт железа в клетках, роль лабильного пула железа в цитоплазме клеток и не связанного с трансферрином железа плазмы крови. Приводятся данные о причинах, частоте встречаемости и значении перегрузки организма железом в образовании свободных радикалов, развитии окислительного стресса и связанных с ним распространенных заболеваний, а также сведения о ферроптозе — новом типе железозависимой регулируемой клеточной гибели. Уделяется внимание работам отечественных авторов, где выявлено, что длительное употребление питьевой воды с повышенным содержанием железа неблагоприятно для населения и ведёт к увеличению общей заболеваемости, развитию болезней крови, кожи и подкожной клетчатки, костно-мышечной системы, органов пищеварения, мочеполовой системы, аллергических заболеваний. Цитируются отдельные публикации о возможности негативного действия железа при концентрациях в воде на уровне 0,3 мг/л (ПДК в воде) и ниже. Материалы обзора подчёркивают профилактическое значение осторожного отношения к регламентированию железа в воде РФ, где 1/3 населения использует для питья воду, содержащую железо, и обосновывают целесообразность установления гигиенического норматива железа в воде не выше 0,3 мг/л без включения в нормативные документы уровня 1 мг/л как допустимого.

К л ю ч е в ы е с л о в а : железо; метаболизм в организме; перегрузка железом; окислительный стресс; заболеваемость; повышенное содержание железа в питьевой воде; гигиеническое нормирование железа в воде.

Для цитирования: Егорова Н.А., Канатникова Н.В. Железо, его метаболизм в организме человека и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор литературы. Часть 1. Гигиена и санитария. 2020; 99(4): 412–417. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-4-412-417>

Для корреспонденции: Егорова Наталья Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела гигиены окружающей среды, ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, 119121, Москва. E-mail: tussy@list.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: Егорова Н.А. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; Канатникова Н.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила: 10.10.2019

Принята к печати: 25.02.2020

Опубликована: 26.05.2020

Egorova N.A.¹, Kanatnikova N.V.²

Iron Metabolism in the Human Body and its Hygienic Limits for Drinking Water. Review. Part 1

¹«Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks» of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, 119121, Russian Federation;

²The Centre of Hygiene and Epidemiology in the Orel Region, Orel, 302001, Russian Federation

Iron is an essential element indispensable for the growth, division, differentiation and functioning of any living cell in the body. for humans iron is vitally important and dangerous at the same time, because with excessive accumulation it causes oxidative stress with the formation of highly active oxygen radicals and reactive forms of nitrogen that can destroy cell membranes, proteins, nucleic acids, reduce cell viability, which, according to modern concepts, can contribute to the development of many diseases (cardiovascular, rheumatic, gastrointestinal, neurodegenerative, oncological, metabolic and others), and also accelerate the aging process. This review discusses the issues of iron metabolism in humans, including its regulation at the cellular and systemic levels, the intake, transport, use, accumulation and export of iron in cells, the role of the labile iron pool in the cytoplasm of cells and plasma non-transferrin bound iron. There are provided data on the causes, prevalence iron overload in the formation of free radicals, the development of oxidative stress and related common diseases, as well as information on ferroptosis, a new type of iron-dependent regulated cell death. Attention is paid to the works of domestic authors, where it was found that prolonged use of drinking water with a high iron content is unfavorable for the population and leads to an increase in the overall incidence, the development of diseases of the blood, skin and subcutaneous tissue, musculoskeletal system, digestive system, urogenital system, and allergic diseases. There are cited separate publications on the possibility of a negative effect of iron at concentrations in water at a level

of 0.3 mg/l and lower. The materials of the review emphasize the preventive value of a cautious attitude to regulating iron in the water of the Russian Federation, where 1/3 of the population uses iron-containing water for drinking, and substantiate the feasibility of establishing a hygienic standard for iron in water not higher than 0.3 mg/l, without inclusion in regulatory documents level of 1 mg/l as permissible.

К е у в о р д с : iron; metabolism in the body; iron overload; oxidative stress; incidence; increased iron content in drinking water; hygienic regulation of iron in water.

For citation: Egorova N.A., Kanatnikova N.V. Iron Metabolism in the Human Body and its Hygienic Limits for Drinking Water. Review. Part 1. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99(4): 412-417. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-4-412-417>

For correspondence: Natalija A. Egorova, MD., Ph.D., DSci., leading researcher of the Environmental health department of the Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, 119121, Russian Federation. E-mail: tussy@list.ru

Information about the authors:

Egorova N.A., <https://orcid.org/0000-0001-6751-6149>; Kanatnikova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-7413-2901>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution: Egorova N.A. – research concept and design, collection and processing of material, writing the text, editing, statistical processing; Kanatnikova N.V. – research concept and design, editing, statistical processing. Approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript – all co-authors.

Received: November 11, 2020

Accepted: February 25, 2019

Published: May 26, 2020

Введение

Железо – один из самых распространённых на Земле элементов. В литосфере железо занимает 2-е место после алюминия среди металлов и 4-е место среди всех наиболее часто встречающихся элементов [1].

Железо – самый значимый из переходных металлов в теле человека, эссенциальный элемент, необходимый для роста, деления, дифференцировки и функционирования любой живой клетки организма. Исключительность железа определяется его ключевой ролью в таких фундаментальных функциях организма, как связывание и транспорт кислорода гемоглобином, накопление кислорода миоглобином, перенос электронов, синтез ДНК, окислительное фосфорилирование, детоксикация ксенобиотиков и продуктов эндогенного распада, иммунологические реакции [2–6]. В основе биологической многофункциональности железа лежит его способность связываться с белками в сочетании с электрон-донорными и электрон-акцепторными свойствами, обуславливающими быстрый переход из восстановленной формы Fe^{2+} в окисленную форму Fe^{3+} и, наоборот, путём потери или присоединения одного электрона.

Химическая реактивность железа играет важную роль в его биологических свойствах [7]. Железо, жизненно необходимый человеку элемент, одновременно представляет опасность из-за своей способности легко отдавать электрон и запускать цепные свободнорадикальные реакции с образованием высокоактивных кислородных радикалов, вызывающих окислительный стресс, перекисное окисление липидов (ПОЛ), обладающих разрушительной активностью в отношении клеточных мембран, белков, нуклеиновых кислот, нарушающих продукцию цитокинов, приводящих к фиброобразованию, снижающих жизнеспособность клеток и усиливающих апоптоз [2, 4, 8–10]. Поэтому жизнь, по сути, зависит от тонкого баланса между благоприятным эссенциальным и повреждающим токсическим действием железа [2, 11].

В последние годы достигнут значительный прогресс в изучении метаболизма железа, его физиологической и патологической роли в организме человека [3, 8, 12, 13]. Накапливается всё больше данных, из которых следует, что перегрузка железом – не менее актуальная проблема, чем дефицит микроэлемента, и также может иметь катастрофические последствия для организма [8, 11, 14]. Более того, по современным представлениям, избыток железа в организме приводит к более тяжёлым и необратимым последствиям, чем его дефицит, опасной может быть даже незначительная

аккумуляция железа, причём избавиться от избытка железа часто значительно сложнее, чем компенсировать его недостаток [6, 14, 15].

Метаболизм железа у человека

Регуляция на системном и клеточном уровнях. В норме в организме взрослого здорового человека содержится в среднем 3–4,5 (1,5–6) г железа [13, 16–18]. Большая часть из этого количества железа, около 2100 мг, находится в клетках крови и костного мозга, 600 мг – в макрофагах, до 1000 мг – в печени, около 300 мг – в миоглобине мышц и 400 мг – в других клетках организма [4, 8, 12].

Железо в организме человека совершает почти замкнутый кругооборот с возвращением в циркуляцию через ретикулоэндотелиальную систему при освобождении из стареющих эритроцитов. За счёт рециркуляции потребность в железе удовлетворяется более чем на 90% (20–25 мг/день) [4, 13, 18, 19]. Ежедневные потери железа крайне малы и составляют 1–2 мг. Физиологического механизма активного выведения железа в организме нет. Экскреция железа происходит пассивно через желудочно-кишечный тракт при слущивании эпителиальных клеток кишечника, при десквамации эпителиальных клеток кожи, микрокровоотделениях, с желчью, при потоотделении, а также в небольших количествах с мочой. У женщин детородного возраста железо, кроме того, теряется при менструациях и во время родов [12, 13, 18, 20]. В норме для компенсации этих потерь те же 1–2 мг железа ежедневно абсорбируются в двенадцатиперстной кишке из пищи, с которой поступает в среднем 10–20 мг железа в день, а усваивается из них всего около 10% [5, 18, 21, 22]. Интестинальная абсорбция – ключевая точка поддержания гомеостаза железа в организме человека на системном уровне.

Системным регулятором метаболизма железа является пептид гепсидин, влияющий и на абсорбцию пищевого железа, и на высвобождение железа из макрофагов в процессе его рециркуляции. К настоящему времени установлено, что гепсидин представляет собой отрицательный регулятор обмена железа, действующий по принципу обратной связи: увеличение количества железа в организме стимулирует синтез гепсидина с уменьшением абсорбции железа в кишечнике и транспорта из макрофагов для повторного использования. В свою очередь снижение количества железа в организме угнетает синтез гепсидина в печени, благодаря чему поступление железа из энтероцитов и выход его из макрофагов возрастают [3, 4, 13, 18, 23–25].

Практически всё железо находится в связанном с белками состоянии, что необходимо для предотвращения цитотоксических эффектов свободных ионов микроэлемента. Идентифицировано более 20 белков, принимающих участие в метаболизме железа. Наиболее важными из них являются трансферрин, трансферриновые рецепторы, ферритин, белки-транспортёры — DMT 1 (divalent metal transporter 1) и ферропортин, ферроксидазы — гефестин и церуллоплазмин. Эти белки функционируют в сложной системе контроля гомеостаза железа на клеточном уровне, в том числе всасывания железа в кишечнике, его транспорта, депонирования в печени, высвобождения по мере надобности для использования в костном мозге и других клетках-потребителях, катализа окисления Fe^{2+} до Fe^{3+} при переносе микроэлемента через клеточные мембраны и его доставке в митохондрии, а также выведения не утилизированного клетками железа в кровяное русло [3, 4, 8, 12, 13, 21].

Механизм синтеза и активности белков, обеспечивающих гомеостаз железа на клеточном уровне, регулируется системой IRE/IRP — железо-чувствительных элементов и железо-регуляторных белков, тонко реагирующей на потребности организма в микроэlemente. При недостатке железа IRP образуют с IRE связи с высокой аффинностью, экспрессия трансферриновых рецепторов возрастает, увеличиваются абсорбция и утилизация железа клетками, а его накопление и экспорт снижаются. Наоборот, в клетках, перенасыщенных железом, активность связывания IRE с IRP падает, синтез трансферриновых рецепторов уменьшается, это блокирует поступление железа в клетки и стимулирует накопление избыточного внутриклеточного железа в виде ферритина. Так, IRE/IRP поддерживает оптимальный внутриклеточный баланс железа [10, 26, 27]. В известной мере функции системы IRE/IRP пересекаются с действием гормона гепсидина, который ограничивает абсорбцию железа, активируя деградацию дуоденального ферропортина — базолатерального транспортёра железа. Дополнительно гепсидин способен усиливать деградацию DMT 1 — апикального транспортёра железа в энтероцитах [27].

Взаимодействие всех белков, участвующих в метаболизме железа, строго регулируется, и в норме это предупреждает нежелательные реакции с образованием свободных радикалов. К 2014 г. в сети внутриклеточного гомеостаза железа уже были идентифицированы 151 химическое соединение, 107 реакций и транспортных шагов, обеспечивающих жизненно необходимое и безопасное использование железа в организме. Исследования в этой области интенсивно развиваются, выявляются всё новые нюансы поразительно тонко сконструированного механизма обмена железа [13].

Поступление, транспорт, использование, накопление и экспорт железа в клетках. Всё необходимое железо человек получает в процессе питания. В пищевых продуктах содержится 2 вида железа — органическое гемовое, его основной источник красное мясо, и неорганическое негемовое, или ионизированное, присутствующее во многих продуктах, в том числе в овощах, фруктах, крупах и яйцах. Неорганическое железо в достаточном высоких концентрациях (до и более 1 мг/л) может обнаруживаться и в питьевой воде [5, 13, 28].

В организм неорганическое железо попадает в основном в окисленной форме Fe^{3+} . Для того чтобы быть абсорбированным дуоденальными энтероцитами, Fe^{3+} восстанавливается до Fe^{2+} при низком pH желудочного сока и в присутствии аскорбиновой кислоты, а также при участии ферроредуктазы апикальной мембраны энтероцитов — дуоденального цитохрома В. Восстановленная форма Fe^{2+} захватывается белком-транспортёром DMT 1 для трансмембранного переноса в цитоплазму энтероцита, где задерживается в форме ферритина или перемещается к базолатеральной мембране и транспортируется через неё в кровь белком ферропортином — единственным известным экспортёром элементарного железа из клеток организма

млекопитающих. На экстрацеллюлярной стороне базолатеральной мембраны Fe^{2+} окисляется до Fe^{3+} феррооксидазами гефеститном и церуллоплазмином и в окисленной форме связывается с белком трансферрином — основным транспортёром железа в крови, который сохраняет его в растворимом, но редокс-неактивном состоянии, не образуя токсичных радикалов, и доставляет железо к нуждающимся в нём клеткам, главным образом в костный мозг, где микроэлемент используется для синтеза гемоглобина, в меньшей степени ассимилируется тканями для образования миоглобина и ферментов тканевого дыхания [5, 13, 29–31]. Передача железа от трансферрина в клетку происходит с помощью присоединения к находящемуся на поверхности клетки трансферриновому рецептору с последующим эндоцитозом и диссоциацией этого комплекса в эндосоме с высвобождением Fe^{3+} и его восстановлением до Fe^{2+} для транспорта в митохондрии и последующей утилизации [3, 12, 32].

LIP — лабильный пул железа в цитоплазме клеток. Восстановленное железо Fe^{2+} транспортируется в цитозоль через мембрану эндосомы при участии DMT 1, где становится частью лабильного пула железа (LIP — labile iron pool), метаболически активного и непосредственно используемого для синтеза ферментов, гема и железосерных кластеров, синтеза/репарации ДНК и в клеточном цикле. LIP рассматривается как транзитный цитоплазматический запас железа, предположительно слабо связанного низкомолекулярными хелатами, такими как цитрат, различные пептиды, АТФ, АМФ, пирофосфат [12, 32]. С одной стороны, LIP играет эссенциальную роль в клеточном метаболизме, а с другой стороны, сохраняя редокс-активность, является катализатором реакции Фентона, приводящей к образованию активных форм кислорода — свободных радикалов и окислительному стрессу с повреждением клеток [33].

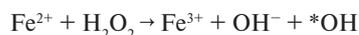
Для минимизации негативного действия Fe^{2+} клетки способны хранить и детоксицировать неиспользованную часть LIP в цитозоле в молекулах ферритина, сложного глобулярного белкового комплекса, состоящего из 24 субъединиц, образующих полую сферу, способную разместить до 4500 Fe^{3+} ионов железа в форме окси-гидроксид фосфата. Ферритин имеет ферроксидазный центр, окисляющий токсичное Fe^{2+} до Fe^{3+} . Обычный уровень растворимости Fe^{3+} низок — 10^{-18} М, ферритин увеличивает его до 10^{-4} М, что в сто триллионов раз выше. Депонированное в ферритине железо подерживается в растворимой и нетоксичной форме, сохраняя биодоступность и при необходимости расходуется на нужды организма [8, 29, 34–37]. Длительно неиспользуемый ферритин теряет свою пространственную структуру и превращается в нерастворимый в воде гемосидерин, железо которого уже недоступно для утилизации клетками [14]. Часть внутриклеточного Fe^{2+} , не утилизированная клетками и не встроившаяся в молекулы ферритина, может быть экспортирована в плазму крови ферропортином [32, 36].

NTBI — не связанное с трансферрином железо плазмы крови. В физиологических условиях почти всё железо, циркулирующее в крови, прочно хелатировано трансферрином, который аналогично ферритину цитоплазмы клеток сохраняет железо в растворимой форме, способствует транспорту и усвоению железа клетками и поддерживает железо в редокс-инертном состоянии, предупреждая образование токсичных свободных радикалов [38, 39]. Однако в плазме крови в том или ином количестве всегда присутствует железо, не связанное с трансферрином (non-transferrin-bound iron, NTBI) и другими белками, такими как гем, ферритин или гемосидерин. Точная природа NTBI остается неясной. Предположительно NTBI может состоять из Fe^{3+} , слабо хелатируемого небольшими органическими молекулами, в основном такими как цитрат, ацетат и альбумин. У здорового человека трансферрин насыщен железом только на 20–35%, и остаётся значительный резерв ненасыщенного

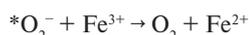
трансферрина для связывания свободного железа и поддержания NTBI на очень низком и относительно безопасном для организма уровне. Общепринято считать, что только при уровне насыщения трансферрина, превышающем 60%, NTBI начинает накапливаться в кровяном русле. Однако ряд исследований свидетельствуют о том, что у здоровых людей с нормальным резервом ненасыщенного трансферрина применение *per os* препаратов железа в форме Fe(II) SO₄ приводило к быстрому и значительному увеличению концентрации NTBI в плазме крови [13, 21, 35, 38, 39]. Не имеющие белковой защиты многие формы NTBI лабильны и способны генерировать образование высокоактивных и токсичных свободных радикалов с повреждением различных органов и тканей, поскольку легко и быстро захватываются всеми клетками организма, в особенности клетками печени [8, 12, 29, 39–41].

Свободные радикалы и окислительный стресс. Свободные радикалы представляют собой соединения, имеющие неспаренный электрон (электроны) на наружной орбите и обладающие высокой реакционной способностью, поскольку действуют как акцепторы электронов и как бы «крадут» электроны у других молекул [42, 43]. Свободнорадикальные соединения условно разделяют на низкоактивные, к ним относят супероксидный радикал *O₂⁻, и высокоактивные, главным из которых является гидроксильный радикал *OH с очень коротким, около 10⁻⁹ с, временем полужизни *in vivo*, агрессивный, имеющий чрезвычайно высокую реакционную способность и токсичность [9, 44, 45]. В норме низкоактивные соединения в небольшом количестве всегда образуются при обычном аэробном метаболизме, но вызванные ими реакции свободнорадикального окисления (СРО) не выходят за рамки физиологических процессов, и возможные повреждающие эффекты легко корректируются клетками организма [9, 42, 46].

Однако избыток ионов Fe²⁺ катализирует образование мощного гидроксильного радикала из перекиси водорода в реакции Фентона:



Железо, окисленное до Fe³⁺, может, взаимодействуя с супероксидрадикалом, вновь восстанавливаться до Fe²⁺ в реакции Хабер-Вейса:



Автокаталитическое образование *OH продолжается по принципу цепных реакций с нарастающей скоростью. Развивается окислительный стресс. При участии Fe²⁺ синтезируется также липоксидрадикал, что даёт начало перекисному окислению липидов [9, 11, 14, 42, 44, 47]. Дополнительно гидроксильный радикал может высвобождать железо из стабильных форм, таких как ферритин и гем, что усугубляет ситуацию, наращивая разрушительный каскадный эффект окислительного стресса [1, 47].

Образование реактивных форм кислорода (свободных радикалов) и реактивных форм азота в условиях окислительного стресса считается существенным, если не самым главным элементом, провоцирующим развитие многих (более чем 100) болезней — кардиоваскулярных, ревматических, гастроинтестинальных, нейродегенеративных, онкологических, метаболических и др. [48]. В свою очередь окислительный стресс так или иначе неотделим от избыточного накопления железа в организме.

Избыток железа в организме. Несмотря на жёсткость и тщательность контроля, баланс железа неустойчив, его нарушения нередко приводят к недостатку или избыточному накоплению элемента в организме. Оба состояния неблагоприятны и, по сформировавшимся представлениям, лежат в основе ряда широко распространённых заболеваний человека [18, 21, 24, 49].

Традиционно подавляющее большинство исследований обмена железа касалось дефицита железа, тогда как не менее актуальная проблема перегрузки железом оставалась недостаточно освещённой в литературе и недостаточно известной практикующим врачам [14, 50]. Однако в последние два десятилетия новые представления о регуляции обмена железа и существенные сдвиги в понимании ранее малоизученных его звеньев стали вытеснять пренебрежительное отношение к проблеме избытка железа в организме [3, 14].

Особенно возросло внимание к перегрузке организма железом, возникающей при увеличении его абсорбции энтероцитами двенадцатиперстной кишки. Частой причиной перегрузки организма железом из-за его неконтролируемой интестинальной абсорбции является наследственный гемохроматоз, обусловленный мутациями в гене *HFE*. Наследственный (первичный) гемохроматоз относится к аутосомнорецессивным заболеваниям с очень высокой распространённостью мутаций в европейской популяциях, в том числе и российской [50]. Наиболее значимыми считаются гомозиготные C282Y и H63D мутации и гетерозиготные C282Y/H63D мутации [24, 51, 52].

До недавнего времени наследственный гемохроматоз относили к редким заболеваниям, но с улучшением диагностики и проведением популяционно-генетических исследований эти представления изменились. По современным данным, частота встречаемости гомозиготных мутаций гена *HFE* у европейского населения составляет 0,3%, гетерозиготных — 8–10% (до 0,5 и 15% соответственно у жителей Северной Европы). Согласно оценкам ВОЗ, предрасположенность к гемохроматозу имеют 10% населения [24, 52, 53]. У таких людей абсорбция железа увеличивается в 2–3 раза (до 5 мг/день), что приводит к чрезмерному, более 50–60%, насыщению железом трансферрина, росту пула NTBI в сыворотке крови, накоплению железа в паренхиматозных клетках печени, сердца, поджелудочной железы, надпочечников, паразитовидных желёз с токсическим повреждающим действием [14, 16, 21, 49]. Наиболее тяжёлые проявления перегрузки железом наблюдаются у пациентов, имеющих гомозиготные мутации C282Y. Однако, хотя и в меньшей степени, они обнаруживаются и у носителей гетерозиготных мутаций [52, 54]. Несмотря на зарубежный опыт и интенсивность исследований в этой области, диагноз «наследственный гемохроматоз» в России ставился крайне редко, если ставился вообще, из-за наличия бессимптомной стадии, неспецифических начальных симптомов заболевания, полиморфизма его проявлений и отсутствия понимания проблемы, когда информированность врачей в вопросах перегрузки организма железом остаётся недостаточной [50, 53].

Патология отличается большой клинической, биохимической и генетической гетерогенностью, различной степенью тяжести клинических проявлений, многоликостью и полиорганностью поражений различных органов и систем на почве перегрузки организма важнейшим для его функционирования химическим элементом — железом; установление истинного диагноза нередко представляет значительные сложности, приобретает затяжной характер с наступлением новых серьёзных осложнений и даже летального исхода у пациента [55, 56].

Помимо генетических факторов причиной перегрузки железом могут быть другие факторы — бесконтрольное употребление железосодержащих пищевых добавок или лечение препаратами железа, особенности питания с недостатком растительных продуктов, содержащих вещества, хелатирующие железо, повышенное содержание железа в питьевой воде [5, 41, 47, 53, 57].

Продолжение обзора будет изложено в части 2 настоящей статьи в № 5 2020 г.

Литература

(пп. 1, 2, 7, 10–13, 16, 17, 19–27, 29–41, 44–47, 51, 54 см. References)*

3. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа. *Клиническая онкогематология*. 2010; 3 (3): 278–83.
4. Тарасова Н.Е., Теплякова Е.Д. Феррокинетики и механизмы её регуляции в организме человека. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2012; (1): 10–6.
5. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Смирнова А.С., Кашанская О.К., Мельнер И.А. Роль железа в организме человека. *Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина*. 2012; 24 (1024): 74–80.
6. Кузнецова Т.А. Влияние родниковой воды на состояние здоровья населения (на примере Барышского района Ульяновской области). *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016; (1): 158–67.
8. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и патологии. *Клиническая онкогематология*. 2015; 8 (4): 355–61.
9. Лукач В.Н., Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Иванов А.В. Обмен железа и его роль при травматической болезни. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; (1): 78–81.
14. Полякова С.И., Анущенко А.О., Баканов М.И., Смирнов И.Е. Анализ и интерпретация показателей обмена железа при разных формах патологии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 17 (3): 17–23.
15. Гусманова Г.Т., Калимуллина Д.Х., Бакиров А.Х., Хусаинова Р.И. Поиск генетических факторов предрасположенности к развитию цирроза печени в исходе вирусного гепатита В у больных Республики Башкортостан. *Казанский медицинский журнал*. 2012; 93 (2): 197–203.
18. Лубянова И.П. Современные представления о метаболизме железа с позиции профпатолога. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2010; 20 (2): 47–57.
28. Григорьев Ю.И., Ляпина Н.В. Оценка риска загрязнения питьевой воды для здоровья детей Тульской области. *Гигиена и санитария*. 2013; 92 (3): 36–8.
42. Васенина Е.Е., Левин О.С. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2013; (3–4): 39–46.
43. Окрут И.Е., Даутова Д.А. Оксид азота как показатель активности свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме. *Международный научный журнал «Инновационная наука»*. 2015; (8): 132–5.
48. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2015; 2 (2): 5–19.
49. Силивончик Н.Н. Наследственные заболевания вследствие перегрузки железом. *Медицинский журнал БГМУ*. 2014; 49 (3): 45–9.
50. Полякова С.И. Семейный анамнез детей с мутациями наследственного гемохроматоза. *Педиатрическая фармакология*. 2010; (3): 52–6.
52. Пальцев И.В., Калинин А.Л. Мутации гена HFE как фактор риска развития гемохроматоза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. *Проблемы здоровья и экологии*. 2010; 4 (26): 53–7.
53. Сорокин Д.В., Шмунк И.В., Спичак И.И. HFE-ассоциированный полиморфизм гена гемохроматоза у детей – пациентов гастроэнтерологического профиля. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2014; (1–2): 65–8.
55. Румянцев А.Г., Токарева Ю.Н., ред. *Болезни перегрузки железом (гемохроматозы). Руководство для врачей*. М.: Медпрактика; 2004. 328 с.
56. Еремина Е.Ю. Гемохроматоз. *Практическая медицина*. 2015; 7 (92): 40–4.
57. Полякова С.И., Потапов А.С., Полякова О.А. Наследственный гемохроматоз у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2004; (5): 118–21.

References

1. Patel M., Ramavtaram D.V. Non transferrin bound iron: nature, manifestations and analytical approaches for estimation. *Indian J Clin Biochem*. 2012; 27 (4): 322–32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12291-012-0250-7>.
2. Doulias P.-T., Vlachou C., Boudouri C., Kanavaros P., Siamopoulos K.C., Galaris D. Flow cytometric estimation of 'labile iron pool' in human white blood cells reveals a positive association with ageing. *Free Radic Res*. 2008; 42 (3): 253–9.
3. Tsvetaeva N.V., Levina A.A., Mamukova U.I. The basis of regulation of iron metabolism. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2010; 3 (3): 278–83. (in Russian)
4. Tarasova N.E., Teplyakova E.D. Ferrokinetics and the mechanisms of its regulation in human organism. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii [Journal of Fundamental Medicine and Biology]*. 2012; (1): 10–6. (in Russian)
5. Vatutin M.T., Kalinkina N.V., Smyrnova G.S., Kashanska O.K., Miller I.A. The role of iron in the human organism. *Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta im. V.N. Karazina [Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University]*. 2012; 24 (1024): 74–80. (in Russian)
6. Kuznetsova T.A. The effect of spring water on the health of the population (on example of Baryshsky district of Ulyanovsk region). *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal [Ulyanovsk Medico-Biological Journal]*. 2016; (1): 158–67. (in Russian)
7. Papanikolaou G., Pantopoulos K. Systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *IUBMB Life*. 2017; 69 (6): 399–413. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.1629>.
8. Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron metabolism in normal and pathological conditions. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2015; 8 (4): 355–61. (in Russian)
9. Lukach V.N., Orlov YU.P., Dolgikh V.T., Ivanov A.V. Iron metabolism and its role in traumatic disease. *Anesteziology i Reanimatologiya [Anesthesiology and Reanimatology]*. 2014; (1): 78–81. (in Russian)
10. Gozzelino R., Arosio P. Iron Homeostasis in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (1): pii: E130. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17010130>.
11. Chaudhuri D., Ghate N.B., Panja S., Basu T., Shendge A.K., Mandal N. Glycoside rich fraction from *Spondias pinnata* bark ameliorate iron overload induced oxidative stress and hepatic damage in Swiss albino mice. *BMC Complement Altern Med*. 2016; 16: 262. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1244-4>.
12. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 2011; 434 (3): 365–81. DOI: <https://doi.org/10.1042/BJ20101825>.
13. Chifman J., Laubenbacher R., Torti S.V. A systems biology approach to iron metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 844: 201–25. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2095-2_10.
14. Polyakova S.I., Anushenko A.O., Bakanov M.I., Smirnov I.E. Analysis and interpretation of indices of iron metabolism in various forms of pathology in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal [Russian Pediatric Journal]*. 2014; 17 (3): 17–23. (in Russian)
15. Gusmanova G.T., Kalimullina D.Kh., Bakirov A.B., Khusainova R.I. The search for genetic factors of predisposition to the development of liver cirrhosis in the course of viral hepatitis b in patients from the republic of bashkortostan. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2012; 93 (2): 197–203. (in Russian)
16. Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T., Torimoto Y., Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*. 2008; 88 (1): 7–15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12185-008-0120-5>.
17. Hunt J.R., Zito C.A., Johnson L.K. Body iron excretion by healthy men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89 (6): 1792–8. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27439>.
18. Lubianova I.P. Modern conceptions about the metabolism of iron from the position of the occupational pathologist. *Aktual'nyye problemy transportnoy meditsiny [Actual Problems of Transport Medicine]*. 2010; 20 (2): 47–57. (in Russian)
19. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017; 168 (3): 344–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.034>.
20. Zou D.M., Sun W.L. Relationship between Hepatitis C virus infection and iron overload. *Chin Med J*. 2017; 130 (7): 866–71. DOI: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.202737>.
21. Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Galy B., Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010; 142 (1): 24–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028>.
22. Fairweather-Tait S.J., Jennings A., Harvey L.J., Berry R., Walton J., Dainty J.R. Modeling tool for calculating dietary iron bioavailability in iron-sufficient adults. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105 (6): 1408–14. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.147389>.
23. Anderson G.J. Mechanisms of iron loading and toxicity. *Am J Hematol*. 2007; 82 (S12): 1128–31.
24. Siah C.W., Ombiga J., Adams L.A., Trinder D., Olynyk J.K. Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. *Clin Biochem Rev*. 2006; 27 (1): 5–16.
25. Katsarou M.-S., Latsi R., Pappasava M., Demertzis N., Kalogridis T., Tsatsakis A.M. et al. Population-based analysis of the frequency of HFE gene polymorphisms: correlation with the susceptibility to develop hereditary hemochromatosis. *Mol Med Rep*. 2016; 14 (1): 630–6. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5317>.

* Ссылки URL и даты обращения указаны в электронной версии журнала.

26. Zhang D.L., Ghosh M.C., Rouault T.A. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis – an update. *Front Pharmacol.* 2014; 5: 124. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00124>.
27. Wilkinson N., Pantopoulos K. The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models. *Front Pharmacol.* 2014; 5: 176. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00176>.
28. Grigoriev Yu.I., Lyapina N.V. Assessment of risk of contamination of drinking water for the health of children in Tula region. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2013; 92 (3): 36–8. (in Russian)
29. Silva B., Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852 (7): 1347–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2015.03.011>.
30. Ems T., Huecker M.R. Biochemistry, iron absorption. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
31. Drakesmith H., Nemeth E., Ganz T. Ironing out Ferroportin. *Cell Metab.* 2015; 22 (5): 777–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.006>.
32. Paul B.T., Manz D.H., Torti F.M., Torti S.V. Mitochondria and Iron: current questions. *Expert Rev Hematol.* 2017; 10 (1): 65–79. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1268047>.
33. Lv H., Shang P. The significance, trafficking and determination of labile iron in cytosol, mitochondria and lysosomes. *Metalomics.* 2018; 10 (7): 899–916. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8mt00048d>.
34. Lane D.J., Merlot A.M., Huang M.L., Bae D.H., Jansson P.J., Sahni S. et al. Cellular iron uptake, trafficking and metabolism: Key molecules and mechanisms and their roles in disease. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1853 (5): 1130–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.01.021>.
35. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell.* 2017; 168 (3): 344–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.034>.
36. Zhou L., Zhao B., Zhang L., Wang S., Dong D., Lv H. et al. Alterations in cellular iron metabolism provide more therapeutic opportunities for cancer. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (5): pii: E1545. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19051545>.
37. Theil E.C. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *J Nutr.* 2003; 133 (5 Suppl 1): 1549S–53S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1549S>.
38. Gkouvatsos K., Papanikolaou G., Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1820 (3): 188–202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.10.013>.
39. Brissot P., Ropert M., Le Lan C., Loréal O. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1820 (3): 403–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.07.014>.
40. Tripathi A.K., Karmakar S., Asthana A., Ashok A., Desai V., Baksi S. et al. Transport of non-transferrin bound iron to the brain: implications for alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2017; 58 (4): 1109–19. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170097>.
41. Ginanjar E., Indrawati L., Setianingsih I., Atmakusumah D., Harahap A., Timan I.S. et al. Iron absorption in iron-deficient women, who received 65 mg Fe with an Indonesian breakfast, is much better from NaFe(III) EDTA than from Fe(II)SO₄, with an acceptable increase of plasma NTBI. A Randomized Clinical Trial. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018; 11(3): pii: E85. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph11030085>.
42. Vasenina E.E., Levin O.S. Oxidizing stress in pathogenesis of neurodegenerative diseases: possibilities of therapy. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii [Modern therapy in psychiatry and neurology]*. 2013; (3–4): 39–46.
43. Okrut I.E., Dautova D.A. Nitric oxide as an indicator of free radical oxidation activity in metabolic syndrome. *Mezhdunarodnyy nauchnyy zhurnal «Innovatsionnaya nauka» [International journal of innovation science]*. 2015; (8): 132–5. (in Russian)
44. Kruszewski M. The role of labile iron pool in cardiovascular diseases. *Acta Biochimica Polonica.* 2004; 51 (2): 471–80.
45. Xu S., Zhang Y. Antioxidant activity in vitro and in vivo of Auricularia auricula polysaccharides through different extraction processes. *Adv J Food Sci Technol.* 2016; 12 (9): 485–9. DOI: <https://doi.org/10.19026/ajfst.12.3059>.
46. Kell D.B., Pretorius E. No effects without causes: the iron dysregulation and Dormant Microbes hypothesis for chronic, inflammatory diseases. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2018; 93 (3): 1518–57. DOI: <https://doi.org/10.1111/brv.12407>.
47. Kell D.B. Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples. *Arch Toxicol.* 2010; 84 (11): 825–89. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-010-0577-x>.
48. Martusevich A.K., Karuzin K.A. Oxidative stress and its role in the formation of disadaptation and pathology. *Bioradikalny i antioksidanty [Bioradicals and antioxidants]*. 2015; 2 (2): 5–19. (in Russian)
49. Silivontchik N.N. Inherited diseases of iron overload. *Meditsinskiy zhurnal BGMU [Medical Journal of Belarusian State Medical University]*. 2014; 49 (3): 45–9. (in Russian)
50. Polyakova S.I. Family anamnesis of children with mutation of the inherited hemochromatosis. *Pediatricskaya farmakologiya [Pediatric pharmacology]*. 2010; 7 (3): 52–6. (in Russian)
51. Santos P.C., Krieger J.E., Pereira A.C. Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Int J Mol Sci.* 2012; 13 (2): 1497–511. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms13021497>.
52. Paltsev I.V., Kalinin A.L. Mutations of gene HFE as a risk factor of hemochromatosis development at patient with chronic diffuse liver diseases. *Problemy zdorov'ya i ekologii [Health and Ecology Problems]*. 2010; 4 (26): 53–7. (in Russian)
53. Sorokin D.V., Shmunk I.V., Spichak I.I. The HFE-associated polymorphism of a gene of hemochromatosis at children – patients of a gastroenterology profile. *Pediatricskiy Vestnik Yuzhnogo Urala [Pediatric Bulletin of the Southern Urals]*. 2014; (1–2): 65–8. (in Russian)
54. Neghina A.M., Anghel A. Hemochromatosis genotypes and risk of iron overload – a meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2011; 21 (1): 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.05.013>.
55. Rumjancev A.G., Tokarev Yu.N., eds. *Diseases of iron overload (hemochromatosis). Guide for doctors [Rumyantsev A.G., Tokareva Yu.N., red. Bolezni peregruzki zhelezom (gemokhromatozy). Rukovodstvo dlya vrachej]*. Moscow: Medpraktika; 2004. 328 p. (in Russian)
56. Eremina E.YU. Hemochromatosis. *Prakticheskaya meditsina [Practical Medicine]*. 2015; 7 (92): 40–4. (in Russian)
57. Polyakova S.I., Potapov A.S., Polyakova O.A. Hereditary hemochromatosis in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Questions of modern pediatrics]*. 2004; 3 (5): 118–21. (in Russian)