

УДК 616-073+621.317.42.616-057+621.791:00.5

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЗМЕ ЖЕЛЕЗА С ПОЗИЦИИ ПРОФПАТОЛОГА

*Лубянова И.П.*

*Институт медицины труда АМН Украины, г. Киев. e-mail – lubip@svitonline.com*

**Ключевые слова:** метаболизм железа, гемохроматоз, производственная среда

До настоящего времени гигиенисты считают железо и его оксиды малотоксичными химическими веществами IV класса опасности по гигиенической классификации и возможность развития хронической интоксикации этим металлом и его оксидами в условиях производства не рассматривается [1-4].

В токсикологической практике принимается во внимание токсичность железа в основном только при острых отравлениях медикаментозными препаратами, содержащими железо. Вместе с тем в общей клинике в последние годы возросло внимание к биологии железа, изменениям в организме, связанным с накоплением железа [5, 6]. Изучаются причины повышенного его поступления, патогенез, методы диагностики, лечения патологии, обусловленной токсичностью «хронической перегрузки организма железом» (iron overload). Реакция организма на воздействие неблагоприятных факторов окружающей, в том числе и производственной среды, зависят от метаболизма железа. Оценка его представляет интерес и для экологов, профпатологов, гигиенистов труда [6, 7].

Железо – незаменимый элемент, необходимый для жизнедеятельности почти всех живых организмов на Земле. Участвуя в энергетическом обеспечении клеток, железо необходимо как для организма млекопитающих, растений так и для микроорганизмов, в том числе и патогенных [8-10].

В организме человека железо, как эссенциальный элемент, обеспечивает

функционирование более сотни белков и ферментов. Биологическая ценность железа обусловлена способностью легко менять валентность в широком диапазоне pH, т.е. способностью легко принимать, образуя окисленную или ферри- форму железа ( $Fe^{3+}$ ) или отдавать электроны в процессе восстановления железа с образованием ферро- формы железа ( $Fe^{2+}$ ) [10, 11].

Способность железа легко окисляться и восстанавливаться определила многогранность его функций, незаменимость другими металлами в сложных биохимических процессах связывания, транспорта и передачи кислорода акцепторным клеткам и тканям, обеспечивая клеточное дыхание, участие в метаболических превращениях белков, жиров и углеводов, эндогенных метаболитов и ксенобиотиков. Исследования последних лет показали непосредственное влияние ионов железа на процессы митоза, неспецифическую реакцию иммунной системы, синтез ДНК (в составе коэнзима редуктазы рибонуклеотидов), участие в синтезе коллагена [10-14]. Нарушение метаболизма железа в организме, его недостаток или избыточное содержание, определяют патогенез большинства заболеваний [5, 7, 10, 14].

Оптимальный баланс железа в клетках организма обеспечивается тщательным жестким контролем за поступлением железа, его распределением в соответствии с потребностями между клеточными структурами и последующим выведением из клетки, а также за управлением этими процессами

ми [6, 15-19].

В организме здорового человека содержится в среднем 4,0-4,5 г железа в результате поступления его через плацентарный барьер (в период внутриутробного развития), через желудочно-кишечный тракт (основной путь), органы дыхания - второй по значимости естественный путь поступления различных соединений в организм [18, 20]. Возможно также парентеральное введение в составе железосодержащих препаратов или при переливании крови, эритроцитарной массы [7, 14].

Ежедневные потери железа чрезвычайно малы, порядка 1 мг в день. В основном они осуществляются через пищеварительный тракт: десквамацию эпителиальных клеток кишечника, микро кровотечений и потерь с желчью. Железо также теряется и при десквамации эпителиальных клеток кожи, пототделении и в меньшей степени с мочой, а у женщин детородного возраста – в период менструации и во время родов. Содержание железа в организме в

норме регулируется только его абсорбцией в пищеварительном тракте, т.к. регуляция его экскреции отсутствует и она осуществляется пассивно [19]. Интестинальная абсорбция, обеспечивает гомеостаз железа на уровне целостного организма.

Выделяют следующие механизмы регуляции абсорбции железа в кишечнике: алиментарный регулятор запасов железа в организме, эритроидный, связанный с активностью эритропоэза в костном мозге, анемический, гипоксический (гипоксемический), воспалительный процесс [7, 15, 16].

До 45-летнего возраста содержание железа в организме женщин заметно ниже, чем у мужчин. В последующие годы этот показатель увеличивается и сравнивается с таковым у мужчин. Основная часть железа приходится на гемоглобин (57%) и миоглобин (9%). Существенная доля его присутствует в клетках в виде негемовых запасов железа - ферритине и гемосидерине. Небольшое, но высокоактивное

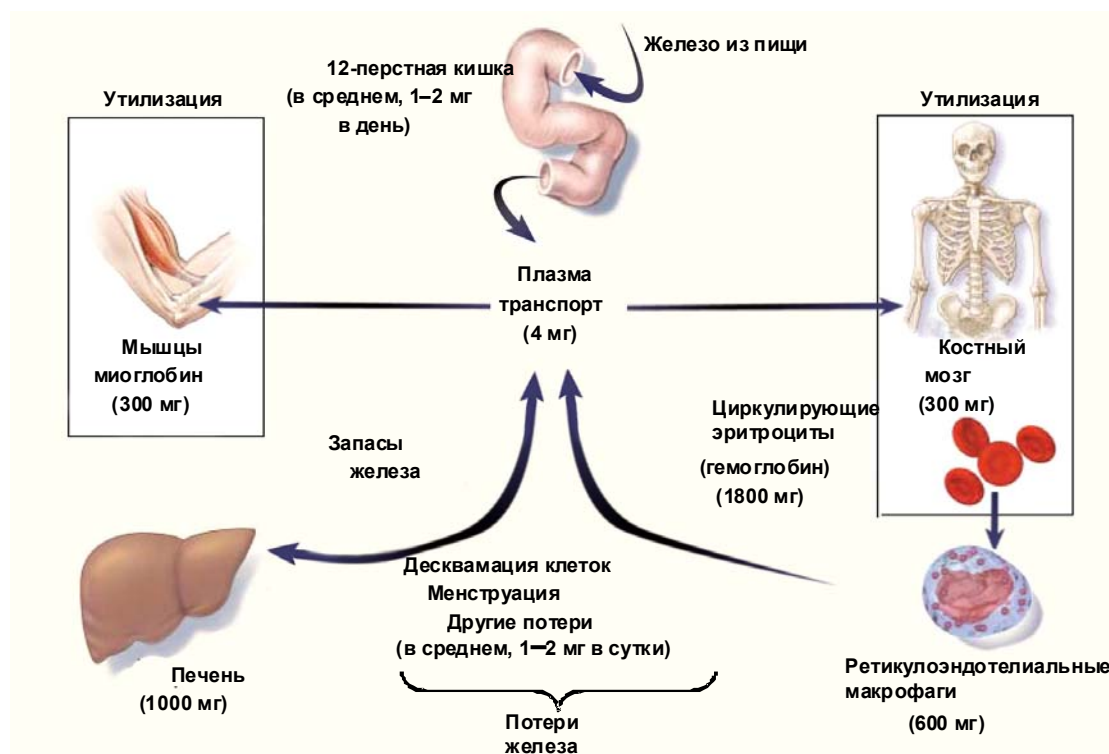


Рис. 1. Распределение и запасы железа в организме [19]

количество этого биометалла находится в цитохромах дыхательной цепи, каталазе, пероксидазе и других железосодержащих ферментах. В плазме содержится около 4 мг железа, концентрация его у здорового человека может варьировать в широких пределах.

Железо в организме человека совершает почти замкнутый кругооборот (рис. 1). Освобождаясь при разрушении эритроцитов, оно реутилизируется, причем этот процесс сопровождается частичным (от 5 до 25 мг) выделением железа с желчью в кишечник и затем всасыванием его с участием энтероцитов в кровь и повторным включением в общий баланс организма [8, 19].

По данным Международной комиссии по радиологической защите (Публ. 2, 1961, цит. по [20]), величина биологического периода полувыведения железа ( $T_6$ ) составляет ~ 1800 суток. Это свидетельствует о том, что железо относится к высоко кумулятивным элементам.

Все железосодержащие и железозависимые белки по характеру их связи с этим биоэлементом, а также с учетом их функции можно разделить на четыре группы, в том числе три составляют стабильный пул железа и одна группа – лабильный пул железа (Табл.

1.)

Самая большая группа ферропротеинов объединяет гемсодержащие белки, включающие приблизительно 2/3 железа. К ним относятся гемоглобин, миоглобин, нейроглобин, циклооксигеназа, NO-синтаза, цитохромы дыхательной цепи ( $a_1, a_3, b_1, b_5, c$ ), цитохром  $P_{450}$ , каталаза, пероксидазы (миелопероксидаза, тиреопероксидаза, лактопероксидаза) и другие.

Гем является конечным продуктом в цепи превращений порфиринов в результате включения  $Fe^{2+}$  в протопорфириновое кольцо при участии фермента феррохелатазы, чувствительного к воздействию свинца (рис. 2). Угнетение активности этого фермента нарушает утилизацию железа, и оно может накапливаться, связываясь с другими белками и лигандами.

Следующую группу составляет негемовое железо, включающее железосерные белки и железофлавопротеиды, к которым относятся негемовые ферменты митохондрий, также участвующие в транспорте электронов, но содержащиеся в своем составе больше железа, чем цитохромы. Эта группа включает НАДН-дегидрогеназу, сукцинатдегидрогеназу, ксантиноксидазу, а также специализированный железосерный белок нуклеинового обмена - рибонуклеотид редуктазу, оксигеназы, в том числе липоксигеназу [9, 23].

Трансферрин, лактоферрин, ферритин и гемосидерин представляют группу ферропротеидов транспортного и резервного железа, они иммунологически близки и относятся к антигенам широкой межорганной специ-

Железосодержащие комплексы в организме человека

СТАБИЛЬНЫЙ ПУЛ ЖЕЛЕЗА (связанный с белками)			ЛАБИЛЬНЫЙ ПУЛ ЖЕЛЕЗА
Гемопротейны	Негемовые ферменты	Транспортные и депонирующие формы	Низкомолекулярные комплексы
Гемоглобин Миоглобин Нейроглобин Каталаза Циклооксигеназа NO-синтаза Пероксидазы: миелопероксидаза, тиреопероксидаза, лактопероксидаза. Цитохромы $a_1, a_3,$ $b_1, b_5, c$ Цитохром $P_{450}$ и др.	НАДН2-дегидрогеназы Сукцинатдегидрогеназа Супероксиддисмутаза Рибонуклеотидредуктаза Оксигеназы, в т.ч. липоксигеназа	Транспортное: $\beta$ -глобулины - <i>трансферрин,</i> <i>лактоферрин,</i> <i>ферритин</i>  Резервное железо: <i>ферритин,</i> <i>гемосидерин,</i> <i><math>\alpha</math>-фетопротеин</i>	Железо, связанное с лигандами: <i>цитратом,</i> <i>АТФ,</i> <i>цистеином</i>  <i>Железосерные кластеры:</i> <i><math>FeS, 2Fe_2S, 4Fe_4S</math> и др.</i>  <i>Аконитаза</i>  <i><math>NO-Fe^{21}</math></i> <i><math>CO-Fe^{22}</math></i>

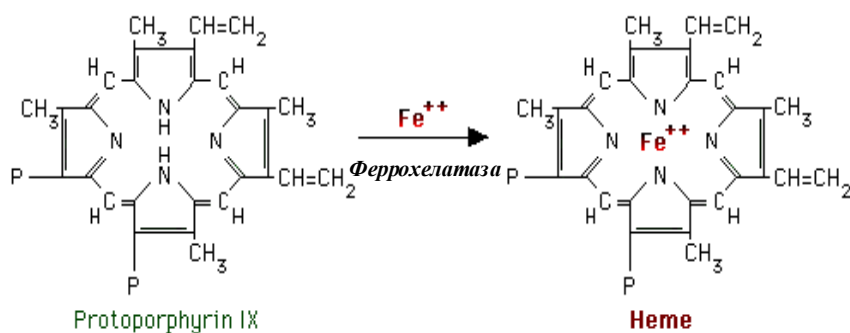


Рис. 2. Схема образования гема из протопорфирина

фичности. Многие авторы подчеркивают иммуносупрессивную роль ферритина и относят его к опухолевым маркерам или ассоциированным с опухолью антигенам [23, 24].

Транспорт железа между органами и тканями обеспечивают трансферрин, ферритин, а также лактоферрин, встречающийся практически во всех биологических жидкостях (молоке, слезах, в секретах желудка и бронхиального дерева) [8, 19, 25]. Трансферрин и лактоферрин могут связывать только трехвалентную форму железа и передавать его клеткам через трансферриновые и лактоферриновые рецепторы. Для транспорта трансферрином двухвалентное железо окисляется в местах выхода его из клеток при участии белка с ферроксидазной активностью - гефестина, аналога церулоплазмينا [26, 27]. В сыворотке крови здорового человека трансферрин обычно на 30% связан с железом,

Интересно отметить, при попадании пыли асбеста и других волокнистых пылей в легкие железопротеиновый комплекс - лактоферрин, синтезируемый альвеолярными макрофагами [28, 29], окутывает эти волокна, образуя асбестовые или ферругинозные тельца [30].

Низкомолекулярные комплексы представлены пулом лабильного железа (ПЛЖ) с такими лигандами как цит-

рат, АТФ, цистеин и др. [17, 18, 31], железосерные комплексы. В последние годы отмечена высокая аффинность оксида азота (NO) и оксида углерода (CO), которые образуются при участии ферментов NO-синтазы (NOS) и гемоксигеназ (HO), к  $Fe^{2+}$ . Комплексы железа с NO

и CO влияют на экспрессию железорегулирующего белка (IRP), контролирующего синтез ферритина, трансферриновых рецепторов (ТФР), транспортеров железа (ферропортина и двухвалентного переносчика металлов), а, следовательно, поступление и накопление железа в организме, а также его метаболизм. Высоким сродством оксида азота с лабильным железом и железопротеинами объясняют механизмы регуляции ряда биохимических процессов [21, 22].

Оксид углерода, который образуется в макрофагах в процессе деградации гемоглобина при участии HO, связывая  $Fe^{2+}$ , выполняет антиоксидантную функцию. Известна роль двухвалентных препаратов железа в качестве антидота при интоксикации оксидом углерода [32]. В свою очередь такую же роль, вероятно, играет и CO по отношению к высоко агрессивной ферроформе железа ( $Fe^{2+}$ ).

Современные технологии в области молекулярной химии и генетики позволили выделить в чистом виде более 20 белков, принимающих участие в метаболизме железа, расшифровать структуру белков, которые регулируют обмен железа: ферритин, трансферрин, трансферриновые рецепторы, дивалентный металлтранспортер (ДМТ-1) ферропортин, гепсидин, гефестин, церулоплазмин, гемоксигеназа, фра-

Таблица 2

Белки, принимающие участие в метаболизме железа [15-17, 26,27]

Белок	Символ	Ген	Функция
<b>Ceruloplasmin</b> <i>Церулоплазмин</i>	<b>CP</b> <b>ЦП</b>	<i>CP</i>	Ферроксидазная активность, окисление Fe <sup>2+</sup> в Fe <sup>3+</sup>
<b>DMT1</b> <i>Дивалентный металлотранспортер</i>	<b>NRAMP2, DCT1</b> <b>DMT1</b>	<i>SLC11A2</i>	Дивалентный транспортер металлов (импортер)
<b>Duodenal cytochrom b</b> <i>Дуоденальный цитохром b</i>	<b>Dcytb</b> <b>STEAP3</b>	<i>Dcytb</i>	Дуоденальная ферриредуктаза, восстановление Fe <sup>3+</sup> в Fe <sup>2+</sup> в энтероцитах
<b>Ferritin H и L</b> <i>Ферритин H и L</i>	<b>FT</b> <b>Ф</b>	<i>FT</i>	Белок накопления Fe <sup>3+</sup> (фракция H-ферроксидазная активность)
<b>Ferroportin</b> <i>Ферропортин</i>	<b>IREG1, MTP1</b>	<i>SLC40A1</i>	Трансмембранный транспортер Fe <sup>2+</sup> (экспортер)
<b>Fratxin</b> <i>Фратаксин</i>	<b>FXN</b>	<i>FXN</i>	Митохондриальный шаперон железа
<b>Glutaredoxin 5</b> <i>Глутаредоксин5</i>	<b>GRX5</b>	<i>GLRX5</i>	Участие в биогенезе Fe-S кластера
<b>Heme carrier protein</b> <i>Гемэкспортер</i>	<b>HCP</b> <b>FLVCR</b>	<i>Human HCP1?</i>	Белок переноса гема в энтероцит
<b>Hephaestin</b> <i>Гепестин</i>	<b>HEPH</b>	<i>HEPH</i>	Аналог церулоплазмينا, ферроксидазная активность.
<b>Heme oxygenase1</b> <i>Гемоксигеназа1</i>	<b>HO-1</b>	<i>HMOX1</i>	Разрушение гема с освобождением Fe <sup>2+</sup> и образованием оксида углерода (CO) и биливердина. (макрофаги селезенки, легких и др. органов)
<b>Hemojuvelin</b> <i>Гемювелин</i>	<b>RGMC</b>	<i>HFE2</i>	Корцептор белков костного мозга
<b>Hepcidin</b> <i>Гепсидин</i>	<b>LEAP1</b>	<i>HAMP</i>	Железерегулирующий гормон, инактивирует ферропортин и разрушает
<b>HFE</b>	<b>HFE</b>	<i>HLA-H</i>	Регулятор экспрессии гепсидина, взаимодействие с TFR1 и TFR2 .
<b>Integrin-mobilferrin protein</b> <i>Белок интегрин-мобилферритин</i>	<b>IMP</b>		Альтернативный Fe <sup>3+</sup> транспортный белок (энтероцит, макрофаг, гепатоцит)
<b>IRP-1, IRP-2</b> <i>Железерегулирующий белок 1 и 2</i>	<b>IRP-1, IRP-2</b>	<i>IRP-1</i> <i>IRP-2</i>	IRP-1 включает (4Fe-4S – аконитаза) кластер. IRP-1 и IRP-2 участвуют в регуляции синтеза ферритина, трансферрина, TFR1, ферропортина, митохондриальной аконитазы, синтазы δ-аминолевулиновой кислоты.
<b>Mitoferrin</b> <i>Митоферрин</i>	<b>MFRN</b>	<i>MSCP; SLC25A37</i>	Митохондриальный импортер железа с участием феррохелатазы в протопорфирин
<b>Transferrin</b> <i>Трансферрин</i>	<b>Tf</b> <b>Тф</b>	<i>TF</i>	Белок плазмы для доставки Fe <sup>3+</sup> к TFR1 и TFR2
<b>Transferrin receptor-1</b> <i>Трансферриновый рецептор-1</i>	<b>Tfr-1</b> <b>ТфР-1</b>	<i>TFR1</i>	Рецептор для передачи двух атомов Fe <sup>3+</sup> трансферрина через клеточную мембрану
<b>Transferrin receptor-2</b> <i>Трансферриновый рецептор-1</i>	<b>Tfr-2</b> <b>ТфР-2</b>	<i>TFR2</i>	Сенсор, регулирующий экспрессию гепсидина, может участвовать в сигнализации (связи) комплекса с HFE

токсин, меланотрансферрин и др. (табл. 2.)

Исследования, выполняемые на целостном организме и культурах кле-

ток, животных, в том числе и животных с конкретными генетическими повреждениями, позволили открыть гены, ответственные за синтез белков, прини-

мающих участие в метаболизме железа, механизмы, активирующие (экспрессирующие) их функцию или подавляющие её (табл. 1). Следует отметить, что все эти белки можно обнаружить в любой клетке живого организма, однако их соотношения, выраженность экспрессии генов, участвующих в метаболизме железа, зависят от функциональных особенностей клетки и специфичны для каждого органа [15-17 и др.].

Регуляция гомеостаза железа осуществляется как на уровне целостного организма, так и на уровне клеток и внутриклеточных структур всех органов и тканей по общим принципам с участием конкретных специфических генных структур, контролирующих синтез белков, принимающих участие в метаболизме железа [15, 33].

Внутриклеточная регуляция метаболизма железом осуществляется при участии системы железорегулирующий элемент/железорегулирующий белок (IRE/IRP), которая позволяет каждой клетке определять количество проникающего в нее железа и перенаправлять его при необходимости в сторону ферритина в целях предохранения клетки от пагубного эффекта перегрузки цитозольным железом [7, 33].

Внутриклеточная регуляция метаболизма железом осуществляется при участии системы железорегулирующий элемент/железорегулирующий белок (IRE/IRP), которая позволяет каждой клетке определять количество проникающего в нее железа и перенаправлять его при необходимости в сторону ферритина в целях предохранения клетки от пагубного эффекта перегрузки цитозольным железом [7, 33].

Эта система обеспечивает синтез ферритина и трансферриновых рецепторов (ТФР1), эритропоэтической синтазы  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты ( $\delta$ -ALAS), которая необходима для синтеза гема, митохондриальной аконитазы, ферропортина, 1 (DMT1) и трансферри-

на в незэритроцитарных и эритроидных клетках.

Следует отметить, что DMT1 участвует в переносе через клеточные и внутриклеточные мембраны не только  $Fe^{2+}$ , но и других двухвалентных металлов, таких как Mn, Cu, Ni, Zn, Co, V, Cr, и Ti [34]. Вероятно, более высокой аффинностью DMT1 к  $Fe^{2+}$  можно объяснить ограничение поступления Mn через легкие в кровь и в мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) при повышенном или даже нормальном содержании железа в организме. Гипосидеремия способствует более активному поступлению марганца через легкие в кровь и ГЭБ в головной мозг [35]. Продолжает дискутироваться вопрос о возможности развития марганцевого паркинсонизма у электросварщиков [36,37].

Роль универсального гуморального регулятора метаболизма Fe выполняет гепсидин, который впервые был выделен из плазмы в 2000 году в Германии под названием «экспрессированный печенью антимикробный пептид» [38]. Гепсидин представлен 25 аминокислотным пептидом (гормоном), богатым цистеином, с 4 дисульфидными мостиками, который синтезируется в печени, моноцитах и нейтрофилах, а также в альвеолярных макрофагах [39]. Гепсидин является отрицательным регулятором захвата Fe в тонком кишечнике и выхода его в кровеносное русло, а также и выхода Fe из макрофагов. Экспрессия гепсидина ведет к дефициту Fe. Ген синтеза гепсидина экспрессируется медиаторами воспаления (LPS, IL-1, IL-6, и др.), повышенным уровнем железа в крови, и угнетается при гипоксии и активации гемопоеза (в частности при гемолизе эритроцитов) [38]. Гепсидин отвечает за развитие анемии хронического воспаления [40].

Гепсидин также принимает участие в развитии рефрактерной анемии при хронической интоксикации свинцом. Угнетая активность ферментов

синтеза порфиринов, в частности феррохелатазы, свинец нарушает включение молекулы железа в протопорфириновое кольцо. Невостребованное железо может повысить уровень его в плазме, провоцируя экспрессию выработки гепсидина [41]. Вместе с тем, анемия вследствие нарушения синтеза гема и гемолиза эритроцитов, который развивается при воздействии свинца, а также гипотетическая возможность функциональных изменений гепсидина при взаимодействии с тиоловым ядом (связывание SH групп), должны подавлять активность гепсидина, а, следовательно, открывать путь железу в энтероцитах и выход железа из макрофагов».

Гемическая и тканевая гипоксия, которая развивается при свинцовой интоксикации, ингибирует синтез гепсидина, открывается путь транспорта железа из энтероцитов в кровяное русло, а также высвобождение железа из макрофагов.

За ограничение абсорбции Fe в кишечнике отвечает HFE - трансмембранный белок семейства белков основного комплекса гистосовместимости класса 1. HFE дикий взаимодействует с  $\beta_2$ -микроглобулином ( $\beta_2m$ ) и направляется на поверхность клетки. Комплекс HFE- $\beta_2m$  связывает трансферриновые рецепторы (ТФР) с высокой аффинностью, близкой к трансферрину (Тф), тем самым, блокируя возможность соединения Тф с ТФР, что, естественно, препятствует возможности доставки Fe тканям.

Мутации этого белка (С282Y и Н63А) приводят к постоянному неограниченному накоплению Fe в тканях, к тяжелой перегрузке Fe и гемохроматозу. Выработка гепсидина коррелируется количеством свободных HFE молекул на поверхности клетки. Мутации в гене HFE при этом ответственны за снижение выработки гепсидина и несоответствующую интестинальную абсорбцию железа [42].

Гомеостаз железа обеспечивается в первую очередь регуляцией его всасывания в связи с ограниченной способностью к выделению этого элемента. В норме в кишечнике всасывается около 10% железа, поступающего с пищей, что должно составлять в среднем от 1 мг до 2 мг, т.к. приблизительно столько же (около 1 мг) выводится из организма. Если в организм человека поступает 4 мг железа в сутки, то через 10 лет запасы его в организме превысят 10 г. По данным [7] более, чем 5-граммовый избыток железа приводит к развитию тяжелой перегрузки организма железом с последующими характерными клиническими проявлениями – гепатит, сахарный диабет и гипогонадизм, миокардиопатия, артропатия, дегенеративные изменения нервной системы (Паркинсонизм, болезнь Альцгеймера и др.), понижение устойчивости к инфекционным заболеваниям, в том числе к туберкулёзу и СПИДу, ускорение темпов старения. Имеются достаточно убедительные данные о том, что избыток железа в организме не только способствует, но и может быть непосредственной причиной развития рака [43].

Состояние, при котором железо, накапливаясь в различных органах (печень, поджелудочная железа, сердце, другие органы), приводит к повреждению их структуры и нарушению функций, получило определение - «гемохроматоз» [7, 10, 19]. Повреждение организма ядами, введенными извне (экзогенные) или образовавшимися внутри (эндогенные) имеет своё определение, согласно БМЭ, - интоксикация (экзогенная или эндогенная). С позиции токсикологов и профпатологов гемохроматоз следует рассматривать как хроническую интоксикацию железом [44].

В условиях производства существенно возрастает роль ингаляционного пути поступления железа в организм. Развитие характерных для перегрузки

Таблица 3

Рабочая классификация перегрузки организма железом

<p><b>ПЕРВИЧНАЯ ПЕРЕГРУЗКА ОРГАНИЗМА ЖЕЛЕЗОМ ИЛИ ПЕРВИЧНЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ</b> (наследственный, идиопатический).</p> <p><b>HFE - ассоциированный</b> (C282Y гомозиготы и C282Y/H63D гетерозиготы);</p> <p><b>HFE - не ассоциированный</b> (HJV варианты, hepcidin варианты, TFR варианты, ferroportin варианты) и др.</p>	<p><b>ВТОРИЧНАЯ ПЕРЕГРУЗКА ОРГАНИЗМА ЖЕЛЕЗОМ ИЛИ ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ</b></p> <p><b>Чрезмерное поступление железа в организм</b></p> <p><b>А. Пероральное</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- вследствие длительной, бесконтрольной терапии препаратами железа;</li> <li>- алиментарный (ГХЗ африканского племени Банту).</li> </ul> <p><b>Б. Парентеральное</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- бесконтрольное в/в введение препаратов железа;</li> <li>- бесконтрольные гемотрансфузии;</li> </ul> <p><b>В. Ингаляционное</b> <i>(в условиях производства – у электросварщиков, литейщиков, плавильщиков черных металлов и др.).</i></p> <p><b>Метаболический гемохроматоз</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- гепатиты и цирроз печени (алкогольный, инфекционный и др.);</li> <li>- гемолитическая анемия;</li> <li>- анемии, связанные с неэффективным эритропозом и недостаточной утилизацией железа в костном мозге (<math>\beta</math>-талассемия и др.);</li> <li>- наследственные порфирии (Porphyria cutanea tarda - PCT и др.);</li> <li>- <b>вторичные порфирии и недостаточная утилизация Fe в костном мозге при интоксикации свинцом и другими поллютантами, в том числе профессиональной этиологии.</b></li> </ul> <p><b>Смешанные формы перегрузки организма железом</b></p>
--	--

организма железом клинических синдромом возможно у рабочих сварочных профессий, сталелитейщиков, рабочих, занятых добычей и переработкой железной руды, а также в «свинцовых» профессиях. Так, при соблюдении ПДК в воздухе рабочей зоны для оксидов железа (6 мг/м<sup>3</sup>) при 30% абсорбции их в легких в течение рабочей смены в организм может поступить около 4 мг железа. Следовательно, через 10 лет возможно накопление в организме более 8 г железа. Такие запасы создают угрозу для развития характерных для перегрузки организма железом патологических изменений.

Следует отметить, что нарушения порфиринового обмена, характерные для воздействия свинца и других загрязнителей окружающей среды (хлор-

бензол, трихлорэтилен, стирол и др.) могут также приводить к развитию перегрузки организма железом, аналогично изменениям метаболизма железом, которые наблюдаются при алкогольном гепатите и поздней кожной порфирии [44-46].

**Выводы**

Данные литературы, а также собственный опыт дают основание предложить рабочую классификацию гемохроматоза (табл. 3), в которой классификация гемохроматоза 1999 года [44, 47] дополнена формами патологии, которая, с нашей точки зрения, может развиваться и в условиях производства (выделено курсивом).

Понимание метаболизма железа, его роли в развитии патологических из-



менений дают возможность определить маркеры риска развития патологии и разрабатывать методы предупреждения накопления железа в организме в условиях производства, совершенствовать методы ранней диагностики и терапии, что будет способствовать сохранению здоровья трудящихся.

#### Литература

1. СП 4617-88 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны (Москва, 1988)
2. СП 5800-91 Дополнение N 6 к Предельно допустимым концентрациям (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны N 4617-88 от 26 мая 1988 г. (Москва, 1991)
3. Переліки-доповнення 1-7 до „Предельно-допустимых концентраций (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны N 4617-88”, затверджених МОЗ СРСР в период з 1988 року по листопад 1991 року. (Перелік 1.1.3, 1.1.5-2003, МОЗ України),
4. ГН 2.2.5.1313-03 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны (Москва, 2003)
5. Weinberg E.D. Iron Loading and Disease Surveillance.//Emerg Infect Dis. 1999 May-Jun;5(3):346-52.
6. Andrews N. C. Forging a field: the golden age of iron biology. / Blood, 15 July 2008, Vol. 112, No. 2, pp. 219-230.
7. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы). /Под ред. А.Г. Румянцева и Ю.Н.Токарева – М: ИД Медпрактика – М, 2004, 325 с.
8. Белоус А.М., Конник А.Т. Физиологическая роль железа. - Киев: Наукова думка, -1991 - 104 с.
9. Островская Л.К. Железо в растительном мире и карбонатный хлороз - Киев.: Наукова думка. - 1993. -148 с.
10. Iron and human disease. //Ed. by Randall BnLauffer - CRC Press, Boca Raton Ann Arbor London - Tokio, 1992. - 534 p.
11. Goswami T, Rolfs A, Hediger MA. Iron transport: emerging roles in health and disease. //Biochem Cell Biol. 2002; 80(5):679-89.
12. Buerke U., Schneider J., Rцsler J., H.-J. Voitowitz H.-J. Interstitial pulmonary fibrosis after severe exposure to welding fumes.// Am. J. Ind. Med. 2002. 41:259-268.
13. Porto G, De Sousa M. Iron overload and immunity.//World J Gastroenterol. 2007 Sep 21;13(35):4707-15.
14. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload.// Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003:40-61. Review.
15. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. Cell 2004;117:285-297.
16. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. N Engl J Med 2005;352:1741-1744.
17. Казюкова Т.В., Левина А.А., Цветаева Н.В., Мамукова Ю.И., Цыбульская М.М. Регуляция метаболизма железа. // Педиатрия. – 2006, - № 6, 2006, - С. 94-98.
18. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация. — М.: Медицина. – 1991. — 496 с.
19. Andrews N. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999; 341: 1986-1995.
20. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. — М.: Медицина. – 1985. — 288 с
21. Watts R. Effects of nitrogen monoxide and carbon monoxide on molecular and cellular iron metabolism: mirror-image effector molecules that target iron.// Biochem J. 2003 Feb 1;369(Pt

- 3):429-40.
22. Wu L., Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. //Pharmacological reviews 2005 Vol. 57, No. 4, 585–630.
  23. Бугланов А.А., Саяпина Е.В., Тураев А.Т. Биохимическая и клиническая роль железа. //Гематология и трансфузиология. - 1994. - Т. 39. - N 6. - С. 44-45.
  24. Подулясская А.Ю. Ферритины - история изучения и клиническое значение (обзор). //Советская медицина. - 1986. - N 2. - С. 79-83.
  25. Сергеева А.И., Султанова Г.Ф. Клиническое значение определения концентрации ферритина в сыворотке крови ( обзор ).// Казанский медицинский журналю - 1990. - N 3. - С. 204- 206.
  26. Brittenham GM, Weiss G, Brissot P, Lainй F, Guillygomarc’h A, Guyader D, Moirand R, Deugnier Y. Clinical Consequences of New Insights in the Pathophysiology of Disorders of Iron and Heme Metabolism. //Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2000:39-50.
  27. Cadet E., Gadenne M., Capront D., Rochette J. Donnes recentes sur metabolisme du fer: un etat de transition // La revue de medecine interne 26 (2005) 315-324.
  28. Ерохин В.В. Функциональная морфология респираторного отдела легких. - М.: Медицина. - 1987. - 272 с.
  29. Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. - Екатеринбург: УрО РАН. - 1995. -327 с.
  30. Churg AM, Warnock ML. Asbestos and other ferruginous bodies: their formation and clinical significance.// Am J Pathol. 1981 Mar;102(3):447-56.
  31. Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: A comprehensive review. Nutr Rev 1996; 54:295-317.
  32. Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия. Л.: Наука, 1982. -С.116-129; 135-151.
  33. Kohgo Y., Ikuta K, Ohtake T., Yoshihiro Torimoto Y., Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload.// Int J Hematol. 2008 Jul;88(1):7-15.
  34. Garrick MD, Singleton ST, Vargas F, Kuo HC, Zhao L, Knцpfel M, Davidson T, Costa M, Paradkar P, Roth JA, Garrick LM. DMT1: which metals does it transport?//Biol Res. 2006;39(1):79-85.
  35. Brain JD, Heilig E, Donaghey TC, Knutson MD, Wessling-Resnick M, Molina RM. Effects of iron status on transpulmonary transport and tissue distribution of Mn and Fe.//Am J Respir Cell Mol Biol. 2006 Mar;34(3):330-7. Epub 2005 Dec 9.
  36. Racette B.A., et al. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment and pathophysiology // Neurology.- 2001.- V. 19.- No 56(1).- P. 8-13.
  37. Santamaria A.B., Cushing C.A., Antonini J.M., Brent L. Finley B.L.,Mowat F.S. State-of-the-science review: does manganese exposure during welding pose a neurological risk?// Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, 10:417–465, 2007.
  38. Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. et al. Time\_course analisis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. Blood. 2005; 106 (5): 1864–1866.Nguyen NB, Callaghan KD, Ghio AJ, Haile DJ, Yang F. Hepcidin expression and iron transport in alveolar macrophages.// Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006 Sep; 291(3):L417-25.

39. Nguyen NB, Callaghan KD, Ghio AJ, Haile DJ, Yang F. Hepcidin expression and iron transport in alveolar macrophages. //Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006 Sep; 291(3):L417-25. Epub 2006 Apr 28.
40. Arnold J., Busbridge M., Sangwaiya A., Bhatkal B., Paskaran P., Pal A., Geoghegan F., Kealey T. Prohepcidin Levels in Refractory Anaemia Caused by Lead Poisoning. //Case Rep Gastroenterol 2008;2:49 –53.
41. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene //Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002; 282: G403-G414.
42. Toyokuni S. Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrototoxic disease. //Cancer Sci. 2009 Jan;100 (1):9-16.
43. Лубянова И.П. Хроническая интоксикация железом как профессиональное заболевание //”Український журнал з проблем медицини праці”. - 2005 -№ 2. – С.3-11.
44. Doss, M. O. Porphyrinurias and occupational disease. //Annals of the New York Academy of Sciences. – 1987 (514): 204–218.
45. Fujita H., Nishitani Ch. , Ogawa K. Lead, Chemical Porphyria, and Heme as a Biological Mediator. //Lead, Chemical Porphyria, and Heme as a Biological Mediator. // The Tohoku Journal of Experimental Medicine Vol. 196 (2002), No. 2 53-64
46. EASL International Consensus Conference Haemochromatosis // Journal of Hepatology 2000; 33:485-504
47. Lubyanova I. On the possibility of the occupational hemochromatosis development. //Mengen und Spurenelemente. 19. Arbeitstugung. – Fridrich -Schiller Universitat, Jena. – 1999. – S. 600-607.

### Резюме

#### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА З ПОЗИЦІЇ ПРОФПАТОЛОГА

*Лубянова І.П.*

Розуміння метаболізму заліза, його ролі в розвитку патологічних змін дають можливість визначити маркери ризику розвитку патології і розробити методи попередження накопичення заліза в організмі в умовах виробництва, удосконалити методи ранньої діагностики і терапії, що сприятиме збереженню здоров'я трудящих. Запропонована робоча класифікація гемохроматозу, в якій класифікація гемохроматозу 1999 року доповнена формами патології, яка може розвиватися і в умовах виробництва.

**Ключові слова:** метаболізм заліза, гемохроматоз, виробниче середовище

### Summary

#### MODERN CONCEPTIONS ABOUT THE METABOLISM OF IRON FROM THE POSITION OF THE OCCUPATIONAL PATHOLOGIST

*Lubianova I.P.*

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 accumulation of iron in an organism in the occupational conditions of manufacture, to improve methods of early diagnostics and therapy that will promote preservation of health of workers. Working classification of hemaechromatosis which can be developed and in the occupational conditions was offered.

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*