

# СИСТЕМА ТРАНСПОРТА ЖЕЛЕЗА В КЛЕТКАХ: ФИЗИОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ ПОГЛОЩЕНИЯ ИЗ ПИЩИ ЭНТЕРОЦИТАМИ КИШЕЧНИКА

Л.М. Шафран, Е.Г. Пыхтеева, Е.С. Шитко

Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

**РЕЗЮМЕ.** Железо занимает особое место среди эссенциальных элементов за своей участью в жизненно важных метаболических и физиологических функциях, а также за токсичными свойствами, которые проявляются в случае накопления в организме человека и животных. Из-за ограниченной способности млекопитающих экскретировать железо, решающее значение для обеспечения его гомеостаза имеет процесс всасывания из просвета двенадцатиперстной кишки, который тонко регулируется. Наши представления о механизмах адсорбции этого и других металлов в желудочно-кишечном тракте за последние годы существенно изменились благодаря интенсивным исследованиям, проводимым с использованием современных биотехнологий. Однако опубликованные данные носят в большинстве своем разрозненный характер, а ряд позиций имеет противоречивый характер. Поэтому в данном обзоре сделана попытка систематизации и анализа опубликованных недавно материалов для определения основных направлений дальнейших исследований и более целенаправленного поиска более эффективных способов борьбы с ферропатиями и металлотоксикозами.

**Ключевые слова:** железо, эссенциальные элементы, гомеостаз, экскреция, адсорбция, кишечник.

**РЕЗЮМЕ.** Железо занимает особое место среди эссенциальных элементов по своей участию в жизненно важных метаболических и физиологических функциях, а также проявлению токсических свойств при накоплении в организме человека и животных. Вследствие ограниченной способности млекопитающих экскретировать железо, решающее значение для обеспечения его гомеостаза имеет тонко регулируемый процесс его всасывания из просвета двенадцатиперстной кишки. Наши представления о механизмах адсорбции этого и других металлов в желудочно-кишечном тракте за последние годы существенно изменились благодаря интенсивным исследованиям, проводимым с использованием современных биотехнологий. Однако публикуемые данные носят в большинстве своем разрозненный характер, а ряд позиций носит противоречивый характер. Поэтому в данном обзоре сделана попытка систематизации и анализа опубликованных недавно материалов для определения основных направлений дальнейших исследований и более целенаправленного поиска более эффективных способов борьбы с ферропатиями и металлотоксикозами.

**Ключевые слова:** железо, эссенциальные элементы, гомеостаз, экскреция, адсорбция, кишечник.

**SUMMARY.** Iron takes a special place among the essential elements of its participation in forceful important metabolic and physiological functions, as well as the manifestation of the toxic properties in cases of accumulation in humans and animals. Due to the limited ability of mammals to excrete iron, crucial importance for the promotion of its homeostasis is finely regulated process of iron absorption from the lumen of the duodenum. Our understanding of the mechanisms of iron and other metals adsorption in the gut in recent years have been significantly changed due to the intensive research conducted with the use of modern biotechnologies. However, the published data are in the majority fragmented, and number of positions is contradictory. Therefore, this review attempts to systematize and analyze the recently published materials to determine the main directions of further researches and to find more effective ways to cure and to prevent ferropathies and metallotoxicoses.

**Key words:** iron, essential elements, homeostasis, adsorption, intestine.

Среди биоэлементов, необходимых живому организму, железо занимает особое место. Практически безотносительно от используемых классификационных признаков и выстраиваемых на их основе систем, железосодержащие биомолекулы, как справедливо подчеркивают А.П. Авцын с соавт. [1], выполняют в организме, в основном, транспортные функции. Во-первых, железопорфириновыми комплексами осуществляется транспорт кислорода ко всем клеткам организма, его депонирование и участие в энергетических и энергозависимых процессах (гемоглобин, миоглобин). Во-вторых, специфические белки транспортируют и депонируют железо в организме (трансферрин, ферритин, гемосидерин, объединяемые в группу сидерофилинов). В-третьих, компоненты этих систем осуществляют транспорт электронов, ключевой элемент процессов клеточного дыхания и энергетики клетки (дыхательные ферменты или цитохромы). Железо входит в состав активных центров окислительно-восстановительных ферментов

(оксидоредуктазы, гидролазы), участвует в биокатализе, синтезе нуклеиновых кислот, белков, липидов, протекании клеточного цикла, делении, росте и развитии клеток. Пул железа в организме одновременно постоянен и динамичен. Железо в биосистемах постоянно подвержено пространственно-временным изменениям (перемещается, перераспределяется и переходит из одной формы в другую), что также подтверждает исключительную роль транспортных процессов в поддержании гомеостаза и функционировании данного биоэлемента [2].

Суммарное количество железа в организме достаточно велико (от 3,0 до 5,0 г), что определяет его позиции одновременно как макро-, так и микроэлемент. В гемовой форме в составе гемоглобина находится до 80 % этого количества, до 10 % — в миоглобине, 1% — в дыхательных ферментах. Железо, находящееся в организме в негемовой форме, составляет небольшую долю. Оно преимущественно содержится не только в уже упомянутых сидерофилинах, но и железосеропротеидах, в которых

образует с серой кластеры тетраэдрической формы [3]. К этому классу соединений относятся, например, сукцинатдегидрогеназа, NADH-дегидрогеназа и другие ключевые ферменты энергетического обмена. Высокая степень аффинности белков, переносящих и депонирующее несвязанное с порфиринами железо, практически не оставляет его в свободной форме: одна молекула ферритина связывает до 2000 атомов железа, а константа связывания железа трансферрином составляет  $10^{24} \text{ M}^{-1}$ . Поэтому, например, в плазме крови содержится менее одного свободного иона  $\text{Fe}^{3+}$  на 1 л.

Благодаря благоприятному окислительно-восстановительному потенциалу  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ , составляющему +772 мВ при нейтральном pH, железо способно образовывать различные динамичные координационные комплексы с органическими лигандами. Биодоступность железа, как правило, ограничена, так как в аэробных условиях хорошо растворимый  $\text{Fe}^{2+}$  легко окисляется и при физиологическом значении pH образует практически нерастворимый  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  с произведением растворимости комплекса  $6,3 \cdot 10^{-39} \text{ M}$  [4]. В живом организме железо всегда находится в составе бионеорганических комплексов с белками или другими биологическими лигандами, которые в соответствии с законами термодинамики имеют константы устойчивости не менее, чем у гидроксильной формы.

Гомеостаз железа поддерживается согласованной работой систем абсорбции, транспорта и многократного использования путем реутилизации из отработавших клеток и структур при практически полностью отсутствующей специальной системе выведения из организма [5]. При этом транспорте железа в тканях, клетках и их компартментах отводится ключевая роль.

Интенсивные исследования по изучению транспорта, метаболизма, физиологических функций, гомеостаза железа в организме, значимости их нарушений в патологии приводят все к новым открытиям в плане участников соответствующих комплексов, биокинетики процессов и видов наблюдаемых нарушений. Это требует построения обновленных схем, интегрированных концептуальных, экспериментальных и клинических моделей, научно-теоретических обобщений и практических решений в диагностике, лечении гипо- и гиперсидерозов.

Высокая потенциальная токсичность железа объясняется его способностью (как металла с переменной валентностью) запускать цепные свободнорадикальные реакции, приводящие к генерированию активных форм кислорода, которые могут повреждать органеллы, мембраны, генетические структуры клеток, а

также отдельные макромолекулы (белки, нуклеиновые кислоты, липиды), приводить к оксидативному стрессу, сопровождающему многие патологические процессы, и развитию опухолей.

Поскольку многие системы транспорта железа используются и другими металлами, в том числе токсичными, понимание механизмов его основных этапов от всасывания до элиминирования позволит лучше понять молекулярные механизмы не только ферропатий, но и токсического действия тяжелых металлов в целом, даст возможность управлять процессами детоксикации организма и осуществлять более целенаправленно коррекцию металлопатий. Проблема остается актуальной, многие ее аспекты, особенно касающиеся первого этапа поступления железа из пищи, до сего времени недостаточно изучены, а имеющаяся информация не систематизирована. Поэтому анализ механизмов транспорта, абсорбции и поглощения Fe в кишечнике, его нарушений при изменении потребности организма в железе, характера питания, взаимосвязи с другими эссенциальными и токсичными металлами, явились целью настоящего исследования.

#### **Клеточная специфика процессов транспорта железа**

Сложности рассмотрения вопроса о механизмах транспорта и поддержания гомеостаза железа обусловлены, прежде всего, наличием универсальных и специфичных для отдельных типов клеток основных и вспомогательных путей транслокации рассматриваемого металла и соответствующих транспортных белковых комплексов. Общие для практически всех типов клеток элементы и системы в целом достаточно хорошо изучены. Они призваны решать задачи обеспечения клеток, органов и тканей кислородом, а также протекания окислительно-восстановительных процессов с участием высокоактивной системы  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ . Последняя функционирует практически во всех органах и тканях, обеспечивая, с одной стороны, процесс детоксикации подавляющего большинства ксенобиотиков в организме, и приводя к патологическим процессам за счет генерирования свободных радикалов кислорода и синдрома оксидативного стресса, с другой [6].

В то же время существуют специфичные для разных типов клеток механизмы транспорта и поддержания гомеостаза железа, которые отражают участие их в осуществлении разных физиологических функций. Применительно к рассматриваемой проблеме представляется целесообразным выделить следующие типы клеток:

- энтероциты — осуществляют абсорбцию железа из воды и пищи;

- эпителий дыхательных путей, который захватывает ионы и аэрозольные частички железа из воздуха в производственных условиях (например, у рабочих горно-обогатительных предприятий, сварщиков);
- гепатоциты — являются физиологическим депо железа, в них происходит синтез железосодержащих белков и ферментов;
- клетки эритроидного ряда — носители основного пула гемового железа в виде гемоглобина, обеспечивают осуществление эритроцитами кислородтранспортной функции;
- миоциты всех видов гладких и поперечнополосатых мышц — носители миоглобина и обеспечение его участия в аэробных процессах мышечного сокращения;
- астроциты и клетки нейроглии — обеспечивают участие железа в работе нейронов, поддержании баланса окислительно-восстановительных процессов в нервной ткани;
- макрофаги и специфические иммунокомпетентные клетки — ответственны за обеспечение железом иммуногенеза и реактивности организма;
- генеративные клетки — воспроизведение, дифференцировка клеток, развитие и рост организма.

Поскольку клеточная гетерогенность в значительной мере определяет характер транспорта железа и его механизмы, в настоящем обзоре такой подход был использован при анализе данных литературы с акцентом на механизмы всасывания железа в кишечнике и оценку нарушений применительно к задачам токсикологии металлов.

#### **Белки, участвующие в процессах транспорта железа**

Высокая биологическая активность Fe, опасности, связанные с токсичностью его свободных ионов обусловили сложный и многокомпонентный состав систем транспорта железа в организме, в которых белкам-транспортерам и вспомогательным макромолекулам белковой природы справедливо отводится ключевая роль. Однако, если еще 2-3 десятилетия тому назад среди участников транспортного процесса, депонирования и отложения железа в основном фигурировали трансферрин, ферритин и гемосидерин, в настоящее время положение существенно изменилось.

В последнее десятилетие в изучении транспорта железа произошел качественный скачок, связанный с открытием многих новых белков, в том числе гепестина (hephaestin HP), гепсидина (hepcidin), дуоденального цитохрома b (Dcytb), транспортера ионов двухвалентных металлов 1 (DMT1), митоферрина (mitoferin), ферропортина 1 (ferroportin 1, FPN 1) и многих других. Этот перечень неуклонно возрастает, а ролевые функции участников, показатели взаимодействия постоянно усложняются

и расширяются. Так, DMT1 находится в апикальной мембране энтероцитов ворсинок двенадцатиперстной кишки, где он закачивает железо из просвета кишечника в энтероциты с помощью протонного насоса. В свою очередь, FPN 1 и HP принимают участие в базолатеральном экспорте железа из энтероцита. HP является мембраносвязанной феррооксидазой, которая переводит Fe (II) в Fe(III), FPN 1 (иначе IREG1 или MTP1) выполняет аналогичные с DMT1 функции, как трансмембранный транспортер железа. DMT1 имеет в своем составе реагирующий на железо элемент (IRE) в пределах своей 3-нетранслируемой области (3-UTR), в то время как в мРНК FPN 1 этот элемент находится в пределах 5-UTR. IRES ориентированы на конкретные цитоплазматические железо-регуляторные белки (IRP1 и IRP2). Эти белки с высокой аффинностью связываются с IRE. Например, в условиях дефицита железа в клетках, такое связывание IRP с IRE в положении 5-UTR ингибирует процесс трансляции в синтезе L-и H-цепей ферритина, тогда как связывание IRP с IRE в положении 3-UTR мРНК рецептора трансферрина (TfR) приводит к увеличению периода полураспада этой мРНК. Подобные механизмы посттранскрипционного регулирования системой IRE/IRP справедливы также для экспрессии мРНК белков DMT1 и FPN 1 [7].

Таким образом, поддержание гомеостаза железа в организме человека и млекопитающих осуществляется при согласованном взаимодействии ряда белков, что потребовало сбора и анализа соответствующей информации. Это позволило суммировать имеющиеся данные и представить их в интегрированной форме (табл. 1) для использования в дальнейших исследованиях по изучению транспорта, гомеостаза железа в организме, а также для целей диагностики, лечения и профилактики ферропатий.

Представленная в табл. 1 информация не только иллюстрирует многокомпонентный характер и клеточную приуроченность систем транспорта железа, но и демонстрирует широкий спектр выполняемых ими функций. Перечисленные в таблице белки обеспечивают не только транслокацию Fe через мембраны, поступление в клеточные органеллы и выведение из клеток, но и включение железа в конкретные физиологические процессы, присущие указанным типам клеток во взаимосвязи с их функциональной активностью. Результаты проведенных исследований и открытие новых транспортных белков, данных о механизмах регулирования процессов транслокации железа в клетках, позволили получить важную информацию о метаболизме железа в организме

Белки, участвующие в гомеостазе железа в организме человека

Наименование	Аббревиатура	Функции	Локализация	Ссылка
1	2	3	4	5
Белок гемохроматоза	HFE	Регулирует экспрессию гепсидина (механизм неизвестен); может участвовать в сигнальном комплексе с TfR2; взаимодействует с TfR1 и $\beta$ -2-микроглобулином	Энтероциты	[8]
			Макрофаги	[9]
			Гепатоциты	[10]
Белок-носитель гема 1	HCP1	Предполагаемый транспортер-переносчик гема, цинк-протопорфирина через мембрану с помощью неизвестного механизма	Энтероциты (апикальная мембрана)	[11, 12]
			Астроциты	[13]
Гемоксигеназы	HO-1, HO-2, HO-3	Ферменты, участвующие в деградации гема, освобождают железо с образованием биливердина	Энтероциты (микросомальная фракция)	[2]
			Кардиомиоциты	[14]
Гемосидерин	HH	Депо железа; продукт распада ферритина при высоких уровнях железа	Макрофаги (лизосомы)	[15]
			Гепатоциты (лизосомы)	[15]
Гемоювелин	HFE2	Действует как корецептор BMP (морфогенетические белки костной ткани) для активации транскрипции гепсидина	Гепатоциты, эритроциты	[16]
Гепсидин	HEP	Железо-регулирующий гормон, связывает ферропортин и вызывает его интернализацию и деградацию	Гепатоциты, макрофаги	[9]
	HAMP		Адиipoциты (низкая секреция)	[17]
	LEAP1		Энтероциты	[18]
Гефестин	HP	Мембраносвязанная мультимедная феррооксидаза, похожая на плазматический церулоплазмин, которая окисляет $Fe^{2+}$ до $Fe^{3+}$ , перед загрузкой его на трансферрин	Энтероциты (базолатеральная мембрана)	[19]
			Макрофаги	[37]
			Гепатоциты	[37]
Липокалин 2	LCN2, 24p3; NGAL	Посредник врожденного иммунного ответа с участием железа при бактериальных инфекциях. Физиологическая роль в абсорбции железа неизвестна	Энтероциты (апикальная мембрана)	[20]
			Макрофаги	[21]
			Почки	[22]

1	2	3	4	5
Металлоредуктазы: Дуоденальный цитохром б	Dcytb	Ферриредуктазы: восстановление $Fe^{3+}$ в $Fe^{2+}$	Энтероциты (апикальная мембрана)	[23]
	STEAP3 (TSAP6)		Эритро- бласты (сидеросомы)	[24]
Митоферрин	SLC25A37	Митохондриальный импортер железа, играет важную роль в снабжении железом феррохелатазы для введения его в протопорфирин IX в форме гема	Эритро- бласты (митохон- дрии)	[25, 26]
Рецептор трансферрина 1	TfR1	Клеточное поглощение связанного с трансферрином железа	Присутствует практически во всех типах клеток	[19]
Рецептор трансферрина2	TfR2	Датчик $Fe_2$ -трансферрина ( $Fe_2Tf$ ), регулирует экспрессию гепсидина; может участвовать в сигнальном комплекс с HFE	Энтероциты	[19]
			Гепатоциты	[27]
			Эритро- бласты	[28]
Транспортер двухвалентных металлов 1 (Транспортер двухвалентных катионов 1, NRAMP 1 и 2)	DMT1 DCT1 NRAMP1* NRAMP2	Перенос двухвалентных ионов металлов, таких как железо, цинк, медь, марганец и кобальт через мембрану по механизму, связанному с котранспортом протонов	Апикальная мембрана энтероцитов	[29]
			Эритро- бласты (сидеросомы)	[30, 31]
			Макрофаги (плазмати- ческие мембраны, фагоцитарны е везикулы)	[32, 33]
			Гепатоциты	[34, 35]
			Нейроны	[36]
			Клетки почек	[37, 38]
			Транспортер цинка	ZIP1
Трансферрин	Tf	Плазматический $Fe^{3+}$ -связывающий протеин, лиганд для рецепторов трансферрина 1 и 2 (TfR1 и TfR2)	Плазма	[15]
Ферритин	Ft	Белок – внутриклеточное депо железа (H и L субъединицы)  Ферроксидазная активность (H субъединица)	Энтероциты	[40]
			Эритро- бласты	[31]
			Макрофаги	[40]
			Гепатоциты	[40]
			Миоциты и кардио- миоциты	[40]

1	2	3	4	5
Ферропортин 1 , железорегуляторный белок 1	FPN1	Трансмембранный транспортер железа Fe <sup>2+</sup> (экспортер)	Энтероциты (базолатераль ная мембрана)	[41]
	Ireg1		Макрофаги	[37]
	MTP1		Гепатоциты	[34]
Экспортеры гема	LFLVCR*	АТФ-независимый экспортер гема в клеточной мембране эритробластов*	Эритро- бласты	[42]
	Vsrp/Abcg2**	АТФ-зависимый экспортер гема через клеточную** мембрану	Присутствуют практически во всех типах клеток**, ***	[43]
	Abcb6***	АТФ-зависимый экспортер и митохондриальную*** мембрану		[44]
Эритропоэтин	EPO	Повышает экспрессию ферропортина в макрофагах, TfR1 в эритроблестах, и DMT1 и гепестина в энтероцитах	Почки (интер- стициальные перитубу- лярные клетки )	[45]
		Снижает экспрессию гепсидина в гепатоцитах и экспрессию DMT1 в макрофагах	Гепатоциты (низкая секреция)	[45]
Fe-регулирующий белок 1	IRP1	Посттранскрипционный контроль мРНК генов Ft, TfR1, DMT1, FP	Гепатоциты, эритробласты, энтероциты	[31]
Fe-регулирующий белок 2	IRP2		Клетки почек, мозга, энтероциты	[46]

человека и животных, а также его генетических и приобретенных нарушениях [47, 48]. Это также подчеркивает значимость дальнейших исследований по изучению процессов транспорта железа во взаимосвязи с конкретными типами клеток и их функциональной активностью.

#### Всасывание железа в кишечнике

Поступление железа организм происходит через слизистую оболочку кишечника, где оно адсорбируется из пищи энтероцитами. Энтероциты (лат. enterocytus) — общее название клеток эпителия, выстилающих слизистую оболочку кишечника, которые являются высокоспециализированными клетками, координирующими абсорбцию и транспорт Fe ворсинками [49]. Различают следующие типы энтероцитов: каёмчатые, бескаёмчатые, бокаловидные, ацидофильные (клетки Панета) и др. Их закладка происходит в кишечных (Либеркюновых) криптах. Клетки кишечной крипты являются полипотентными, они мигрируют к ворсинкам и дифференцируются в энтероци-

ты. В последних происходит синтез белков, ответственных за абсорбцию, хранение и транспорт железа из воды и пищи. Процесс обновления кишечных энтероцитов происходит постоянно. Энтероциты перемещаются из складок слизистой оболочки к вершине ворсинок примерно за 24-36 часа и затем постепенно отторгаются в просвет кишечника (суммарное время жизнедеятельности 48-72 часа). Исключение составляют клетки Панета, которые располагаются на дне крипт и обновляются раз в 30 дней. В просвет кишки в сутки попадает около 250 г отторгнутых от слизистой энтероцитов. 10 % массы энтероцитов составляют белки, которые расщепляются в процессе пищеварения. Большая часть продуктов их распада снова всасывается [50].

Клетки кишечной крипты являются полипотентными предшественниками энтероцитов, которые мигрируют к ворсинкам и дифференцируются в зрелые. Регуляция абсорбции Fe осуществляется белками, расположенными на апикальной и базолатеральной мемб-

ранах энтероцита. При этом на апикальной мембране расположены транспортные, регуляторные и вспомогательные белки, обеспечивающие абсорбцию, трансформацию и транспорт гема и негемового Fe в клетку. Базолатеральная мембрана и пограничная область энтероцита являются носителями транспортеров и медиаторов перехода Fe в кровь с участием ферропортина, трансферриновых рецепторов и HFE, где железо находится в связанном с трансферрином транспортном комплексе. Не экспортированное в плазму Fe удаляется из организма при слушивании энтероцитов [49].

Поступающее с пищей железо находится в основном в трехвалентном состоянии ( $Fe^{3+}$ ). В кислой среде желудка образуются комплексные соединения  $Fe^{3+}$  с муцинами (муцины или мукопротеины — семейство высокомолекулярных гликопротеинов, содержащих кислые полисахариды, входят в состав секретов всех слизистых желёз). Комплекс  $Fe^{3+}$ -муцин делает железо доступным для поглощения в щелочной среде двенадцатиперстной кишки [51].

Поглощение железа в кишечнике происходит по трем основным путям: с транспортером двухвалентных катионов 1 (DCT-1/DMT-1/Ngap2), в составе мобилферрин-интегринового комплекса, а также по специальному пути для поглощения гемового железа из пищи [52].

Регуляция абсорбции Fe происходит на апикальной и базолатеральной мембранах. При этом апикальная мембрана специализи-

рована для поглощения гема и  $Fe^{2+}$  из воды и пищи, а базолатеральная мембрана является медиатором перехода Fe во внутренние эпителиальные клетки для дальнейшего его использования организмом. Железо, которое не экспортируется в плазму, теряется при слушивании внутреннего эпителия [49].

Реализация первого пути осуществляется по следующему сценарию. На апикальной поверхности энтероцитов происходит связывание  $Fe^{3+}$  из муцина с дуоденальным цитохромом b (Dcytb). Дуоденальный цитохром b является ферриредуктазой, восстанавливает  $Fe^{3+}$  до  $Fe^{2+}$ , что делает возможным перенос железа с участием DMT1 (рис. 1). Этот транспортер является представителем большого семейства белков, осуществляющих транспорт различных двухвалентных ионов металлов, однако его основной функцией является трансмембранный перенос  $Fe^{2+}$  [53]. У человека он кодируется геном SLC11A2 [54].

Было высказано предположение, что эффективность поглощения определяется количеством железа в развивающихся энтероцитах, находящихся в Либеркюновых криптах. Этот процесс регулирует экспрессию DMT1 в зрелых энтероцитах кишечных ворсинок. Экспрессия мРНК DMT1 и белка начинается в криптах ворсинок и увеличивается до достижения высоких уровней в середине ворсинок. Из-за снижения содержания внутриклеточного железа дифференцирующиеся энтероциты, мигрирующие

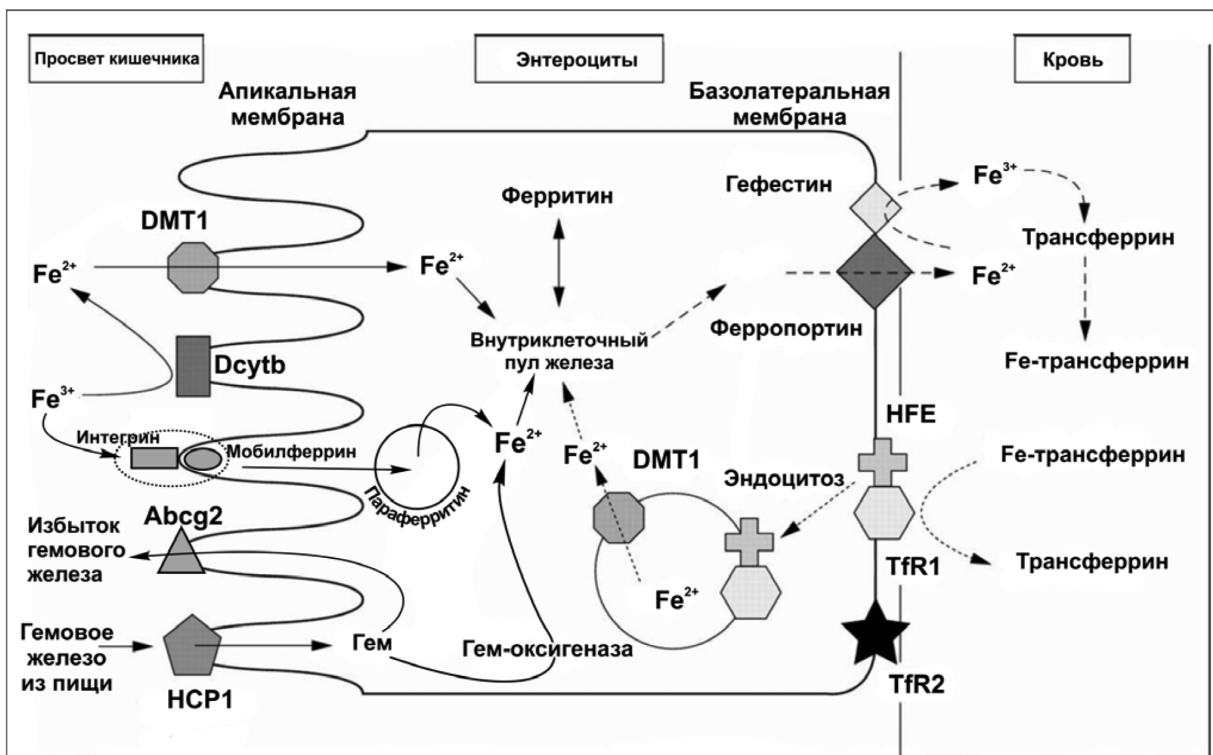


Рис. 1. Интегральная схема транспорта железа в энтероците.

к вершине ворсинок, начинают вырабатывать повышенное количество DMT-1, в результате чего усиливается захват железа [52].

Уровень экспрессии транспортера DMT1 в энтероцитах крипт зависит от обеспеченности железом организма в целом. Информация поступает в энтероциты с железотрансферриновым комплексом через базолатеральную мембрану путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Происходит программирование уровня активности энтероцита в части его способности к поглощению железа. Эта программа сохраняется в течение всего периода жизнедеятельности клетки. Umbreit et al. [55] полагают, что на базолатеральной мембране клетки существуют рецепторы нагруженного железом и свободного от металла трансферрина, которые регулируют вход и выход трансферрина, соответственно. Этот процесс зависит от белка гемохроматоза HFE. Белок гемохроматоза человека кодируется геном HFE. Ген HFE расположен на коротком плече хромосомы 6, локусе 6p21.3. Белок, кодируемый этим геном, является мембранным белком, который связывается с бета-2 микроглобулином. Считается, что этот белок выполняет функции по контролю всасывания железа, регулируя взаимодействие рецептора трансферрина с трансферрином [56, 57]. В норме HFE экспрессируется в энтероцитах крипт дуоденума, где он расположен преимущественно интрацеллюлярно и ассоциирован с рецептором трансферрина TfR. Этот комплекс регулирует уровень поглощения железа в кишечнике.

Таким образом, мутация HFE-гена нарушает трансферрин-опосредованный захват железа энтероцитами двенадцатиперстной кишки, вследствие чего формируется ложный сигнал о наличии низкого содержания железа в организме, что, со своей стороны, приводит к повышенной выработке железосвязывающего белка DMT-1 в ворсинках энтероцитов и как следствие — к повышенному захвату железа, что приводит к гемохроматозу. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что транспорт железа и других двухвалентных ионов металлов посредством DMT1 является рН-зависимым, но точный механизм регулирующего действия рН неизвестен [58].

Второй путь транспорта железа в кишечнике касается транслокации только  $Fe^{3+}$  и протекает при посредничестве ключевого белка мобилферрина (mobilferrin), в то время как первый путь транспорта железа специализирован на переносе через мембрану энтероцита  $Fe^{2+}$  и протекает при посредничестве DMT-1. Оба пути абсорбции негемового железа в кишечнике функционируют параллельно. Причем, второй путь впервые был найден в зрелых энтеро-

цитах, у которых на апикальной поверхности практически нет рецепторов трансферрина [59]. При его реализации мобилферрин (белок массой 56 кДа) на внутренней поверхности клетки связывается с поверхностным гетеродимерным белком интегрином и интернализуется в клетку путем эндоцитоза в клатриновых везикулах, в которых железо связано в большой комплекс массой 520 кДа, известный как. В комплекс входят интегрин, мобилферрин, флавиномоноксигеназа, связанная с помощью NADP. Этот комплекс служит ферриредуктазой и восстанавливает  $Fe^{3+}$  до  $Fe^{2+}$ . В состав комплекса входят и другие компоненты, например,  $\beta$ -2-микроглобулин, функции которых еще до конца не выяснены. Этим путем также поглощаются растворимые хелаты железа, например, цитрат железа. Комплекс железа ассоциируется с клеточной поверхностью интегрином [60, 61], а затем переносится в цитоплазму мобилферрином [62].

У железodefицитных животных и DMT-1, и мобилферрин сосредоточены на апикальной поверхности микроворсинок [63]. Значительная часть железотранспортных белков локализуется в бокаловидных клетках и вне клеток в муцине, о чем свидетельствуют результаты иммунофлуоресцентного анализа, электронной микроскопии и выделения муцина центрифугированием в градиенте хлорида цезия. Simovich M. с соавт. [64] предложили новую модель транспорта ионов металлов. Металлотранспортные белки путем экзоцитоза выходят из внутриклеточных везикул в просвет кишечника, где они взаимодействуют с муцином. Это увеличивает площадь поверхности и позволяет большей части железа, находящегося в содержимом просвета кишки, связаться с белками. Как только металл связывается с экстернализованным белком, он интернализуется в клетку. Этот механизм объясняет многие уникальные свойства железосвязывающих белков, и может быть более общей моделью для объяснения механизма поглощения других питательных веществ.

Третий путь абсорбции железа в энтероцитах обусловлен тем общеизвестным фактом, что в составе обычной пищи примерно 30 % продуктов питания содержат железо в составе гемоглобина и миоглобина, которые имеют не разрушенный в процессе протеолиза гем. Он способен проходить через апикальную мембрану энтероцита [65]. При этом важно подчеркнуть, что участники процесса транспорта гема до сего времени не изучены (кроме HCP1 и гемоксигеназ). Важным представляется и тот факт, что через базолатеральную мембрану гем не проходит, а подвергается полному распаду в лизосомах энтероцитов. Тем не менее, наличие



участвующего в транспорте гема белка (экспортера гема Abcg2), практически во всех типах клеток позволяет постулировать важную роль процесса транспорта гема в поддержании гомеостаза железа в организме. Можно также предположить осуществление этими белками регуляторных функций, учитывая их расположение на апикальной мембране энтероцита и способность к реэкспорту избытка гемового железа в просвет кишки [66].

В энтероцитах железо связывается и хранится в виде ферритина, который впоследствии либо используется, либо удаляется в результате слущивания эпителиальных клеток. Квота железа, предназначенная для метаболизма в других тканях, переносится через базолатеральную мембрану энтероцита.

Базолатеральный транспортер — ферропортин FPN 1, ответственный за транслокацию железа из клеток кишечника в кровь через базолатеральную мембрану — локализуется в мембранах зрелых энтероцитов и отсутствует в клетках крипты. Этот транспортер требует присутствия гефестина, церулоплазминподобной феррооксидазы, для окисления железа из  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$  [37]. Поступающее в кровь железо практически полностью связывается апотрансферрином для дальнейшего транспорта во все органы и ткани.

Наряду с функцией экспорта железа из энтероцита в кровь базолатеральная мембрана осуществляет важную регуляторную функцию за счет наличия в ней трансферриновых рецепторов, реагирующих с трансферрином плазмы крови. В зависимости от уровня металлизированного трансферрина, трансферриновый рецептор сигнализирует о необходимости усиления или ослабления поглощения железа из просвета кишечника.

#### **Транспорт железа в кишечнике и другие металлы**

Наличие развитой системы транспорта железа в проксимальном отделе тонкого кишечника обеспечивает, в известной мере, его защитную роль при нагрузке организма широким спектром эссенциальных и токсичных металлов. Это объясняется использованием многими металлами для поступления в кровь железотранспортной системы. Так, например, способность DMT1 к транспорту отличных от железа двухвалентных тяжелых металлов способствует их всасыванию в верхнем отделе тонкой кишки. Этим путем в организм попадают, в частности,  $Ni^{2+}$  и  $Co^{2+}$  [29, 67]. Экспериментально установлено, что для  $Mn^{2+}$  данный путь поступления является основным при непрофессиональном контакте, хотя в последние годы были открыты и другие, независимые от DMT1 пути [68, 69]. Кроме того, этот путь

может использоваться в качестве вспомогательного при абсорбции  $Cd^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$  и  $Zn^{2+}$  [70, 71]. Тем не менее, процесс абсорбции этих металлов может быть эффективным лишь при дефиците железа в клетках, либо при высоком содержании конкурирующего металла в кишечнике. Поглощение железа подавляется на 50% при соотношении концентраций  $Cu:Fe = 1,4$ . Ингибирование возрастает до 79,2 и 92,5% при его увеличении до 10 и 100 раз, соответственно [72]. Подобные соотношения имеют место и при свинцовых отравлениях. Однако, при этом имеет место потенцирующий эффект за счет включения двух механизмов дополнительно: ингибирование свинцом всасывания железа и его биодоступности в процессах эритропоэза.

Возможность использования DMT1 для абсорбции  $Cu^{2+}$  и  $Pb^{2+}$  подтверждается повышенным всасыванием этих металлов при гиперэкспрессии DMT1. Вспомогательный характер этого пути подтверждается отсутствием заметного конкурентного ингибирования всасывания железа в присутствии  $Cu^{2+}$  и  $Pb^{2+}$  в относительно низких концентрациях, что показано в экспериментах *in vitro* [73], а также достаточно эффективным всасыванием  $Pb^{2+}$  в других отделах кишечника, например, в подвздошной кишке, где содержание DMT1 значительно ниже, чем в дуоденуме [74].

Умеренный избыток железа в пище понижает всасывание  $Cd^{2+}$  [69], который на апикальной мембране энтероцита связывается с DMT1. Активация DMT1 дефицитом железа протекает по генетически обусловленному механизму с активацией синтеза мРНК и самого белка, что требует для реализации значительного времени (3-7 суток), связывание же кадмия с DMT1 идет в режиме реального времени, эффект наблюдается через 2-3 часа. Это не исключает наличия других механизмов всасывания кадмия через мембрану энтероцита.

Исследования на людях и животных показали антагонистические взаимоотношения железа и цинка при их всасывании в кишечнике. Цинк снижает индуцированную поглощением железа ( $H_2O_2$ )-генерирующую систему глюкозы/глюкозооксидазы, ингибирует активацию железо-регуляторного белка 1 и экспрессию DMT1 [75]. Частичная общность транспортных путей при поглощении цинка и железа объясняет конкурентный характер их всасывания, что должно обязательно учитываться при коррекции микроэлементозов медикаментозным путем.

Альтернативный путь транспорта железа посредством мобилферрин-интегрин также частично используется в транспорте цинка и кадмия. Цинк и железо конкурируют между

собой за связывание с мобилферрином, но в целом их транспорт не является конкурентным. Иммунопреципитаты интегрин, содержащего радиоизотоп Zn, были получены с моноклональными антителами к  $\beta$ -1-интегрину человека. Это позволило предположить, что Fe и Zn могут использовать различные интегрины для пересечения клеточной мембраны [76].

Поступающие в энтероциты ТМ транспортируются в кровь путем образования комплексов с металлотронеином и другими транспортерами, индуцибельный синтез которых в энтероцитах достигает высоких значений в условиях соответствующей нагрузки [77].

Помимо алиментарных металлоэнтеропатий, существенное значение для токсикологии железа имеют такие особенности его биологического действия, как способность вызывать оксидативный стресс при действии различных физических и химических иницирующих факторов, что лежит в основе патогенеза широкого круга заболеваний. Их развитие может усугубляться в условиях железодефицитных анемий различного генеза, а также наследственным гемохроматозом и вторичными гиперхромными состояниями. В частности, наследственный гемохроматоз (НН) является аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся повышенной кишечной абсорбцией железа из пищи. Без терапевтического вмешательства, перегрузка железом приводит к множественным поражениям органов, таким как цирроз печени, кардиомиопатия, диабет, артрит, гипогонадизм и пигментация кожи. Большинство больных НН являются носителями мутантных генотипов HFE. Кроме того, у них могут отмечаться мутации в генах, которые кодируют белки, участвующие в процессах регуляции гомеостаза железа, такие как гемоявелин, гепсидин, рецептор трансферрина 2 (TfR2) и ферропортина (SLC40A1) [78].

#### **Заключение**

Таким образом, накопленный в основном в последние годы значительный объем информации, касающейся одного из ключевых и лимитирующих этапов обмена железа в организме человека и животных и поддержания его гомеостаза, показывает, что система кишечного

транспорта железа носит сложный, многокомпонентный и тонко регулируемый характер. Эта система оказывает влияние на осуществление и эффективность выполняемых этим биоэлементом жизненно важных функций. Доминирующую роль в кишечной абсорбции и транспорте железа играют белки-транспортеры. Представления о их функционировании подверглись существенному пересмотру в связи с открытием ряда вспомогательных и регуляторных белков, которые объединяются с соответствующими транспортерами в функциональные комплексы. Они обеспечивают целенаправленную трансформацию транспортных форм железа с минимизацией риска токсического действия, а также осуществляют управление гомеостазом железа, обеспечивая его биодоступность для метаболических и физиологических процессов.

Анализ механизмов действия систем транспорта железа в энтероцитах показал наличие их существенных особенностей, а также вскрыл наличие ряда недостаточно изученных аспектов проблемы транспорта, которые касаются ее физиологического и токсикологического компонентов.

Все это выдвигает задачу проведения дальнейших исследований по следующим основным направлениям:

1. Установление роли и взаимосвязи транспортных белков и основных путей абсорбции и дальнейшей транслокации железа из кишечника.
2. Изучение роли комплексов металла с муцином, механизмов абсорбции на люминальной мембране кишечника и их значимости в процессах абсорбции железа и других металлов.
3. Остается недостаточно изученным воздействие железа и других металлов на ферментный комплекс желудка и кишечника во взаимосвязи с абсорбцией и усвоением эссенциальных микроэлементов, а также обратной взаимосвязи с пищеварительной функцией секреторного и энзиматического аппарата ЖКТ.
4. Отсутствует дифференциация путей транспорта железа с участием DMT1 и мобилферрина, а абсорбцию гема в кишечнике можно считать практически неизученной.

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. — АМН СССР. — М.: Медицина, 1991. — 490 с.
2. Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells. Focused Review / R.R. Crichton, S. Wilmet, R. Legssyer [et al.] // *Journal of Inorganic Biochemistry* — 2002. — Vol. 91, Iss. 1. — P. 9–18.
3. Ye H. Human Iron-Sulfur Cluster Assembly, Cellular Iron Homeostasis, and Disease / H. Ye, T. A. Rouault // *Biochemistry* — 2010. — Vol. 49. — P. 4945–4956.
4. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии / Ю.Ю. Лурье — Москва: Химия, 1971. — 456 С.
5. Knutson M. D. Iron-sensing proteins that regulate hepcidin and enteric iron absorption. // M.D. Knutson — *Annu Rev Nutr.* — 2010 — №30 — P. 149–171.
6. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Ю.І. Губський. — Підручник. Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 508 с.
7. Expression of the Duodenal Iron Transporters Divalent-Metal Transporter 1 and Ferroportin 1 in Iron Deficiency and Iron Overload/ Heinz Zoller, Robert O. Koch, Igor Theurl [et al.] // *Gastroenterology* 2001;120:1412–1419
8. Gan E. K. Natural history and management of HFE-hemochromatosis. / E. K. Gan, L. W. Powell, J. K. Olynyk // *Semin Liver Dis.* — 2011 — Vol.31(3) — P. 293–301.
9. Hepcidin Destabilizes Atherosclerotic Plaque via Overactivating Macrophages After Erythrophagocytosis. / J. J. Li, X. Meng, H.P. Si [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2012. — Mar 1. [Epub ahead of print]
10. Disruption of HFE and TFR2 causes iron-induced liver injury in mice. / R.D. Delima, A.C. Chua, J.E. Tirnitz-Parker [et al.] // *Hepatology.* — 2012 — Mar 2. [Epub ahead of print]
11. Rouault T. A. The intestinal heme transporter revealed. /T. A. Rouault // *Cell.* — 2005. — Vol. 122(5) — P. 649–651.
12. Haem carrier protein 1 (HCP1): Expression and functional studies in cultured cells. / G.O. Latunde-Dada, K. Takeuchi, R.J. Simpson [et al.] // *FEBS Lett.* — 2006. — Vol. 580(30) — P. 6865–70.
13. The putative heme transporter HCP1 is expressed in cultured astrocytes and contributes to the uptake of heme. / T.N. Dang, G.M. Bishop, R. Dringen [et al.] // *Glia.* — 2010. — Vol. 58(1) — P. 55–65.
14. Porter J. B. Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease. / J. B. Porter // *Hemoglobin.* — 2009. — Vol. 33, Suppl 1 — P. S37–S45.
15. Iancu T. C. Ultrastructural aspects of iron storage, transport and metabolism. /T. C. Iancu // *J Neural Transm.* — 2011. — Vol. 118(3) — P. 329–335.
16. Downregulation of hemojuvelin prevents inhibitory effects of bone morphogenetic proteins on iron metabolism in hepatocellular carcinoma. / U. Maegdefrau, S. Arndt, G. Kivorski [et al.] // *Lab Invest.* — 2011. — Vol. 91(11) — P. 1615–23.
17. Identification of a novel mutation in the HAMP gene that causes non-detectable hepcidin molecules in a Japanese male patient with juvenile hemochromatosis. / A. Hattori, N. Tomosugi, Y. Tatsumi [et al.] // *Blood Cells Mol Dis.* — 2012. [Epub ahead of print]
18. Ganz T. Hepcidin and iron homeostasis. / T. Ganz, E. Nemeth // *Biochim Biophys Acta.* — 2012 [Epub ahead of print]
19. Darshan D. Molecular basis of iron-loading disorders. /D. Darshan, D.M. Frazer, G.J. Anderson // *Expert Rev Mol Med.* — 2010. — Nov 8;12 — P. 36.
20. Correnti C. Mammalian Siderophores, Siderophore-binding Lipocalins and the Labile Iron Pool. /C. Correnti, R.K. Strong // *J Biol Chem.* — 2012. — Mar 2. [Epub ahead of print]
21. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron / T.H. Flo, K.D. Smith, S. Sato [et al.] // *Nature* — 2004. — Vol. 432 (7019) — P. 917–921.
22. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin at birth predicts early renal function in very low birth weight infants. / G. La Manna, S. Galletti, I. Capelli [et al.] // *Pediatr Res.* — 2011 — Vol. 70(4) — P. 379–383.
23. Duodenal cytochrome b (Cybrd 1) and HIF-2 $\alpha$  expression during acute hypoxic exposure in mice. / G.O. Latunde-Dada, L. Xiang, R.J. Simpson [et al.] // *Eur J Nutr.* — 2011. — Vol. 50(8) — P. 699–704.
24. Human STEAP3 maintains tumor growth under hypoferric condition. / T. Isobe, E. Baba, S. Arita [et al.] // *Exp Cell Res.* — 2011. — Vol. 317(18):2582–91.
25. Targeted deletion of the mouse Mitoferrin1 gene: from anemia to protoporphyria. M.B. Troadec, D. Warner, J. Wallace [et al.] // *Kaplan J. Blood.* — 2011. — Vol. 117(20) — P. 5494–5502.
26. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation. / G.C. Shaw, J.J. Cope, L. Li [et al.] // *Nature.* — 2006. — Vol. 440 (7080) P. 96–100.
27. Anderson G. J. Hepatic iron metabolism. / G.J. Anderson , D.M. Frazer // *Semin Liver Dis.* — 2005. — Vol. 25(4) — P. 420–432.
28. Tfr2 mRNA expression in bone marrow mononuclear cells of children with hyperplastic anemia and its implications. / T. T. Chen, L.X. Yuan, L.L. Pan [et al.] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* — 2011. — Vol. 19(2) — P. 439–443.
29. DMT1: a mammalian transporter for multiple metals. / M.D. Garrick, K.G. Dolan., C. Horbinski [et al.] // *Biometals.* — 2003. — Mar;16(1) — P. 41–54.
30. Iolascon A. Mutations in the gene encoding DMT1: clinical presentation and treatment. / A. Iolascon , L. De Falco // *Semin Hematol.* — 2009. — Vol. 46(4) — P. 358–70.
31. Iron/IRP-1-dependent regulation of mRNA expression for transferrin receptor, DMT1 and ferritin during human erythroid differentiation. / J. Kato, M. Kobune, S. Ohkubo [et al.] // *Exp Hematol.* — 2007. — Vol. 35(6) — P. 879–887.
32. Nramp1 promotes efficient macrophage recycling of iron following erythrophagocytosis in vivo. / S. Soe-Lin, S.S.Apte, B.Jr. Andriopoulos [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2009. — Vol. 106(14) — P. 5960–5965.
33. Forbes J. R. Divalent-metal transport by NRAMP proteins at the interface of host-pathogen interactions. /John R. Forbes, Phillippe Gros// *Trends Microbiol.* — 2001. — Vol. 9(8) — P. 397–403.
34. Liver and iron metabolism—a comprehensive hypothesis for the pathogenesis of genetic hemochromatosis. / W. Stremmel, M. Karner, E. Manzhali [et al.] // *Z Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 45(1) — P. 71–75.
35. Functional role of DMT1 in transferrin-independent iron uptake by human hepatocyte and hepatocellular carcinoma cell, HLF. / M. Shindo, Y. Torimoto, H. Saito [et al.] // *Hepatol Res.* — 2006. — Vol. 35(3) — P. 152–162.
36. Expression of divalent metal transporter 1 in primary hippocampal neurons: reconsidering its role in non-transferrin-bound iron influx. / I. Pelizzoni, D. Zacchetti, C.P. Smith [et al.] // *J Neurochem.* — 2012. — Vol. 120(2) — P. 269–278.
37. Divalent metal transporter 1 in the kidney proximal tubule is expressed in late endosomes/lysosomal membranes: implications for renal handling of protein-metal complexes /Marouan Abouhamed, Jakub Gburek, Wei Liu [et al.] // *AJP — Renal Physiol* June — 2006. — Vol. 290, No. 6 — P. F1525–F1533.
38. Munoz M. An update on iron physiology. / Manuel Munoz, Isabel Villar, Josi Antonio Garcia-Erce // *World J Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15(37) — P. 4617–4626.
39. Comparison of intracellular zinc signals in nonadherent lymphocytes from young-adult and elderly donors: role of zinc transporters (Zip family) and proinflammatory cytokines. / Giacconi R., Malavolta M., Costarelli L. [et al.] // *J Nutr Biochem.* — 2011. Dec 29. [Epub ahead of print]

40. Wang J. Regulation of cellular iron metabolism. / J. Wang, K. Pantopoulos // *Biochem J.* — 2011. — Vol. 434(3) — P. 365–381.
41. Iron supply determines apical/basolateral membrane distribution of intestinal iron transporters DMT1 and ferroportin 1. / M.T. Nunez, V. Tapia, A. Rojas [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol.* — 2010. — Vol. 298(3) — P. C477–485.
42. A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis. / S.B. Keel, R.T. Doty, Z. Yang [et al.] // *Science.* — 2008. — Vol. 319(5864) — P. 825–828.
43. Polarized distribution of heme transporters in retinal pigment epithelium and their regulation in the iron-overload disease hemochromatosis. / J.P. Gnana-Prakasam, S.K. Reddy, R. Veeranan-Karmegam [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2011. — Vol. 52(12) — P. 9279–9286.
44. The ATP-dependent mitochondrial porphyrin importer ABCB6 protects against phenylhydrazine toxicity. / D.L. Irich, J. Lynch, Y. Wang [et al.] // *J Biol Chem.* — 2012. — Jan 31. [Epub ahead of print]
45. Erythropoietin, erythropoiesis and beyond. / Chateauvieux S., Grigorakaki C., Morceau F. [et al.] // *Biochem Pharmacol.* — 2011. — Vol. 82(10) — P. 1291–1303.
46. Iwai K. Mechanism underlying ubiquitination of iron regulatory protein 2 (IRP2). / K. Iwai, H. Ishikawa // *Tanpakushitsu Kakusan Koso.* — 2006. — Vol. 51, Suppl 10. — P. 1287–1291.
47. De Domenico I. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders / De Domenico I., McVey Ward D., Kaplan J. // *Nature Reviews Molecular Cell Biology* — 2008. — Vol. 9. — P. 72–81.
48. Kambe T. The Genetics of Essential Metal Homeostasis During Development / T. Kambe, B. P. Weaver, G. K. Andrews // *Genesis* — 2008. — Vol. 46, Iss. 4. — P. 214–228.
49. Регуляція метаболізму заліза. / Т. В. Казюкова, А. А. Левина, Н. В. Цветаева [и др.] // *Педиатрия* — 2006. — № 6 — С. 94–98.
50. Маев И. В. Болезни двенадцатиперстной кишки. / И. В. Маев, А. А. Самсонов, М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 512 с.
51. Localization of the iron transport proteins Mobilferrin and DMT-1 in the duodenum: the surprising role of mucin. / Simovich M., Hainsworth L. N., Fields P. A. [et al.] // *Am J Hematol.* — 2003. — Vol. 74(1) — P. 32–45.
52. Conrad M. E. Iron absorption and transport. / M. E. Conrad, J. N. Umbreit, E.G. Moore // *Am J Med Sci.* — 1999. — Vol. 318(4) — P. 213–229.
53. Andrews N. C. The iron transporter DMT1. / Nancy C Andrews. // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* — 1999. — Vol. 31, Issue 10 — P. 991–994.
54. Cloning and characterization of a second human NRAMP gene on chromosome 12q13. / S. Vidal, A.M. Belouchi, M. Cellier [et al.] // *Mamm. Genome* — 1995. — Vol. 6 (4) — P. 224–230.
55. Iron absorption and cellular transport: the mobilferrin/paraferitin paradigm. / J.N. Umbreit, M.E. Conrad, E.G. Moore [et al.] // *Semin Hematol.* — 1998. — Vol. 35(1) — P. 13–26.
56. Comparison of the interactions of transferrin receptor and transferrin receptor 2 with transferrin and the hereditary hemochromatosis protein HFE. / A.P. West, M.J. Bennett, V.M. Sellers [et al.] // *J. Biol. Chem. (United States)* — 2000. — Vol. 275 (49). — P. 38135–38138.
57. Association of HFE protein with transferrin receptor in crypt enterocytes of human duodenum. / Abdul Waheed, Seppo Parkkila, Juha Saarnio [et al.] // *PNAS* — 1999. — Vol. 96, No. 4. — P. 1579–1584.
58. Mims M. P. Divalent metal transporter 1. / M. P. Mims, J. T. Prchal // *Hematology.* — 2005. — Vol. 10(4) — P. 339–345.
59. Parmley R.T. Ultrastructural localization of transferrin, transferrin receptor and iron binding sites on human placental and duodenal microvilli. / R.T. Parmley, J. C. Barton, M.E. Conrad. // *Br. J. Haematol.* — 1985. — Vol. 60 — P. 81–87.
60. Function of integrin in duodenal mucosal uptake of iron. / M.E. Conrad, J.N. Umbreit., R.D.A. Peterson [et al.] // *Blood.* — 1993. — Vol. 81 — P. 517–521.
61. Conrad M. E. Iron absorption-The mucin mobilferrin integrin pathway. A competitive pathway for iron absorption. / M.E. Conrad, J.N. Umbreit. // *Am. J. Hematol.* — 1993. — Vol. 42 — P. 67–73.
62. A newly identified iron binding protein in duodenal mucosa of rats. Purification and characterization of mobilferrin. / M.E. Conrad, J.N. Umbreit, E.G. Moore [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265 — P. 5273–5279.
63. Krause J. Krause's Essential Human Histology for Medical Students. / J. Krause // William Universal-Publishers. — 2005. — P. 37–38.
64. Localization of the iron transport proteins Mobilferrin and DMT-1 in the duodenum: the surprising role of mucin. / Simovich M., Hainsworth L. N., Fields P. A. [et al.] // *Am J Hematol.* — 2003. — Vol. 74(1) — P. 32–45.
65. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism. / G.J. Anderson, D.M. Frazer, A.T. McKie [et al.] // *Biometals.* — 2005. — Vol. 18(4) — P. 339–348.
66. Recent advances in mammalian haem transport / Gladys O. Latunde-Dada, Robert J. Simpson, Andrew T. McKie // *TRENDS in Biochemical Sciences* — 2006. — Vol. 31, No. 3 — P. 182–188
67. A spontaneous, recurrent mutation in divalent metal transporter-1 exposes a calcium entry pathway. / H. Xu, J. Jin, L.J. DeFelice [et al.] // *PLoS Biol.* — 2004. — Vol. 2(3) — P. E50.
68. Iron uptake by isolated human enterocyte suspensions in vitro is dependent on body iron stores and inhibited by other metal cations. / W.P. Goddard, K. Coupland, J.A. Smith [et al.] // *J Nutr.* — 1997. — Vol. 127(1) — P. 177–183.
69. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. / L. Rossander-Hulten, M. Brunne, B. Sandstrom [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition* — 1991. — Vol. 54 — P. 152–156.
70. Park J. D. Intestinal absorption of cadmium is associated with divalent metal transporter 1 in rats. / J.D. Park, N.J. Cherrington, C.D. Klaassen // *Toxicol Sci.* — 2002. — Vol. 68(2) — P. 288–294.
71. Dietary iron regulates intestinal cadmium absorption through iron transporters in rats. / D.Y. Ryu, S.J. Lee, D.W. Park [et al.] // *Toxicol Lett.* — 2004. — Vol. 152(1) — P. 19–25.
72. DMT1, a physiologically relevant apical Cu1 transporter of intestinal cells. / Miguel Arredondo, Patricia Munoz, Casilda V. Mura [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol* — 2003. — Vol. 284 — P. C1525–C1530
73. Divalent metal inhibition of non-haem iron uptake across the rat duodenal brush border membrane. / M.W. Smith, K.B. Shenoy, E.S. Debnam [et al.] // *Br J Nutr.* — 2002. — Vol. 88(1) — P. 51–56.
74. Does lead use the intestinal absorptive pathways of iron? Impact of iron status on murine <sup>210</sup>Pb and <sup>59</sup>Fe absorption in duodenum and ileum in vivo. / B. Elsenhans, H. Janser, W. Windisch [et al.] // *Toxicology.* — 2011. — Vol. 284(1-3) — P. 7–11.
75. Kilari S. Zinc inhibits oxidative stress-induced iron signaling and apoptosis in Caco-2 cells. / S. Kilari, R. Pullakhandam, K.M. Nair // *Free Radic Biol Med.* — 2010. — Vol. 48(7) — P. 961–968.
76. Alternate iron transport pathway. Mobilferrin and integrin in K562 cells. / M.E. Conrad, J.N. Umbreit, E.G. Moore [et al.] // *J Biol Chem.* — 1994. — № 269(10) — P. 7169–7173.
77. Шафран Л.М. Металлотионеины / Л.М. Шафран, Е.Г. Пыхтева, Д.В. Большой — Одесса: Издательство "Чорномор'я", 2011. — 428 с.
78. Santos P.C. Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis / P.C. Santos, J.E. Krieger, A.C. Pereira // *Int. J. Mol. Sci.* — 2012. — Vol. 13, No. 2. — P. 1497–1511.

Надійшла до редакції 5.01.2012 р.