

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© Коллектив авторов, 2006

*Т.В. Казюкова<sup>1</sup>, А.А. Левина<sup>2</sup>, Н.В. Цветаева<sup>2</sup>,  
Ю.И. Мамукова<sup>2</sup>, М.М. Цыбульская<sup>2</sup>*

### РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА

<sup>1</sup> ГОУ ВПО РГМУ Росздрави, <sup>2</sup> ГУ Гематологический научный центр РАМН, Москва

Огромное значение железа (Fe) для всех живых организмов общеизвестно, в связи с чем крайне интересен вопрос гомеостаза Fe. В норме гомеостаз Fe осуществляется целым рядом белков и является уникальным процессом, демонстрирующим, каким образом природа защищает жизненно важные объекты. Основными Fe-связывающими белками организма являются ферритин (Ф) (гемосидерин), трансферрин (Тф) и лактоферрин. В течение многих лет считалось, что изучение взаимосвязи этих белков с клетками, тканями и органами даст возможность раскрыть механизм регуляции гомеостаза Fe и ответить на вопросы, вызываемые как дефицитом, так и перегрузкой Fe. Однако эти белки имеют очень четкие, но ограниченные функции. И только в последние годы, благодаря интенсивному развитию генно-инженерной технологии, и, в частности, при помощи трансгенных линий мышей, мир приблизился к пониманию вопроса о регуляции постоянного баланса Fe [1].

Общее количество Fe у взрослого человека составляет от 3000 до 4000 мг [2]. Основное количество Fe, естественно, находится в гемоглобине и миоглобине. Дневная потребность организма в Fe для эритропоэза и биосинтетических функций находится в пределах 20—22 мг в сутки. Основную часть необходимого Fe организм получает за счет возвращения в циркуляцию Fe, освободившегося из стареющих эритроцитов. Потери Fe организмом за сутки в норме не превышают 2 мг и происходят за счет слущивания эпителия и незначительной кровопотери (около 1 мл в сутки). Fe, необходимое для поддержания гомеостаза, всасывается в тонком кишечнике. Учитывая то, что в организме млекопитающих нет механизма для удаления значительного количества Fe, и, наоборот, существует высокоорганизованная и отлаженная система сохранности Fe, организм с пищей должен получать 1,5—2 мг/сут Fe. В настоящее время известно, что существует несколько путей регуляции гомеостаза Fe — крайне важного процесса, который дает возможность предотвратить как развитие дефицита, так и перегрузки организма Fe [3].

Fe из стареющих эритроцитов оказывается в фагосомах макрофагов, поскольку эритроциты фагоцитируются макрофагами ретикулогистиоцитарной системы, и переносится на Тф, который, являясь основным транспортным белком организма, доставляет Fe к органам и тканям при помощи Тф-рецепторов (ТфР). Поэтому почти все Fe распадающихся эритроцитов снова оказывается в циркуляции. Активность этих процессов регулируется уровнем Fe в организме [4].

Fe, поступающее с пищей, всасывается в тонком кишечнике и регулируется протеинами энтероцитов. Несмотря на то, что в этом процессе участвует небольшое количество Fe, его регуляция очень важна, поскольку как дефицит, так и избыток Fe, в основном, зависят от Fe, поступающего из пищи.

В данном обзоре наибольшее внимание уделяется белкам, участвующим в абсорбции и регуляции гомеостаза Fe в энтероцитах. К этим белкам относятся ферропортин, дивалентный металлотранспортер или дуоденальный металлотранспортер (ДМТ1), дуоденальный транспортер — цитохром В (DcytB), гефестин, Fe-ответственные элементы (iron-responsive-elements — IRE), Fe-регуляторный белок (iron-regulator-protein — IRP), а также регуляторный пептид — гепсидин [5, 6].

Для гомеостаза Fe наиболее важными являются клетки, находящиеся в эпителиальном слое дуоденального отдела кишечника — энтероциты, которые являются высокоспециализированными клетками, координирующими абсорбцию и транспорт Fe ворсинками [7]. Гомеостаз Fe связан с жизненным циклом энтероцита: от молодых клеток, находящихся в крипте, до взрослого энтероцита в верхней части ворсинок происходят процессы, необходимые для поддержания баланса Fe. Клетки кишечной крипты являются полипотентными клетками — предшественниками, которые мигрируют к ворсинкам и дифференцируются в энтероциты. В энтероцитах происходит синтез новых необходимых организму белков, ответственных за абсорбцию, хранение и транспорт пищевого Fe. Регуляция абсорбции Fe происходит в

двух слоях внутреннего эпителия: на апикальной и базолатеральной мембранах. При этом апикальная мембрана специализирована для транспорта гема и  $Fe^{2+}$  [5], а базолатеральная мембрана является медиатором перехода  $Fe$  во внутренние эпителиальные клетки для дальнейшего его использования организмом.  $Fe$ , которое не экспортируется в плазму, теряется при слущивании внутреннего эпителия. Белки, ответственные за метаболизм  $Fe$ , экспрессируются энтероцитами в соответствии с запросами организма в  $Fe$ . Энтероцит, как хранитель запасов  $Fe$ , получает сигналы от различных тканей организма. Когда количество  $Fe$  в организме падает ниже критического уровня, энтероцит увеличивает его абсорбцию, пока не произойдет насыщения, после чего происходит восстановление внутреннего эпителия и абсорбция  $Fe$  снижается [2].

В течение продолжительного времени искали претендента на роль гуморального регулятора метаболизма  $Fe$ . В разное время предполагалось, что возможными кандидатами могут быть и сывороточный  $\Phi$ , и Тф, и ТфР [8, 9]. Кроме того, было установлено, что уровень активности эритропоэза может оказывать влияние на захват  $Fe$  в кишечнике [10]. Более поздние исследования установили, что гипоксия также может играть роль независимого регулятора, увеличивающего захват  $Fe$  в кишечнике [11]. Однако в последние годы пришли к заключению, что универсальным регулятором метаболизма  $Fe$  является гепсидин, который влияет и на абсорбцию пищевого  $Fe$ , и на высвобождение  $Fe$  из макрофагов при его рециркуляции из стареющих эритроцитов [6]. Гепсидин является 25-аминокислотным пептидом, вырабатываемым гепатоцитами. Структурно молекула гепсидина представляет собой «шпильку», у которой две «руки» связаны дисульфидными мостиками в лестницеобразной конфигурации. Характерной чертой является наличие дисульфидной связи между двумя соседними цистеинами вблизи поворота шпильки, что является признаком стрессовой ситуации и может иметь высокую химическую реактивность. К настоящему моменту установлено, что гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма  $Fe$ , обладая блокирующим эффектом на транспорт  $Fe$  в самых различных местах, включая плаценту, внутренний эпителий, макрофаги и др. [12—14]. Увеличение количества  $Fe$  в организме ведет к стимуляции синтеза гепсидина, что снижает абсорбцию  $Fe$  в кишечнике и уменьшает его транспорт в циркуляцию. В свою очередь, уменьшение абсорбции  $Fe$  в кишечнике ведет к угнетению синтеза гепсидина в печени и, по принципу обратной связи, восстановлению захвата  $Fe$  из пищи и кишечника [12—14].

$Fe$ , поступившее с пищей, находится в окисленной форме  $Fe^{+3}$ . Оно захватывается апикальной поверхностью энтероцита и при помощи DcytB, обладающего феррооксидазной активностью и являющегося высокоспецифичным трансмембранным элек-

тронным транспортером, восстанавливается в  $Fe^{+2}$  и движется к базолатеральной поверхности энтероцита с помощью ДМТ1. Иногда этот белок обозначается как Nramp. Белок кодируется геном Nramp, который может экспрессировать две альтернативно сращенные мессенджер-РНК (мРНК), различающиеся в своих 3'-нетранслируемых зонах. Этот ген кодирует две изоформы белка Nramp: Nramp1 и Nramp2. ДМТ1 (Nramp) — это интегральный мембранный гликопротеин с выраженными гидрофобными свойствами, который обладает способностью переносить множество двухвалентных ионов, в том числе, и токсичные металлы, и, таким образом, не является специфичным транспортером только для  $Fe$  [5, 15—18]. Транспорт  $Fe$  в энтероцит является временным и рН-зависимым процессом. ДМТ1 осуществляет захват  $Fe$  в соответствии с уровнем «лабильного» пула  $Fe$ , после чего происходит транзит  $Fe$  в различные участки клетки. По мере созревания и дифференциации энтероцита, которые идут вдоль градиента крипта/ворсинка, разворачивается экспрессия вначале крипта-специфичных, а затем энтероцит-специфичных белков, ответственных за захват  $Fe$  и его транспорт из энтероцита в кровотоки. Синтез этих белков зависит от уровня запасов  $Fe$  и содержания  $Fe$  в «лабильном» пуле [19].

Механизмами, тонко улавливающими это состояние, являются  $Fe$ -регуляторный белок (IRP) и  $Fe$ -регуляторные элементы (IRE) [20]. Посредством взаимодействия IRP с IRE происходит увеличение экспрессии ТфР в дуоденальной крипте и, соответственно, увеличивается всасывание  $Fe$  в кишечнике при низких запасах  $Fe$  и, напротив, при высоких запасах  $Fe$  IRP не связывается с IRE, синтез ТфР уменьшается и, соответственно,  $Fe$  не всасывается. В противоположность этому, уровень дуоденального  $\Phi$  уменьшается при увеличении всасывания  $Fe$  и повышается при высокой внутриклеточной концентрации  $Fe$ . Необходимо заметить, что IRE имеет мРНК в 3'-нетранслируемой области подобно белку ДМТ1, т. е. оба эти белка — IRE и ДМТ1 должны деградировать при высоком содержании  $Fe$  в «лабильном» пуле [21]. В соответствии с современным пониманием этой проблемы высокий «лабильный» пул  $Fe$  вызывает повышенную экспрессию гена гепсидина в печени, что приводит к повышению его концентрации в плазме, а это, в свою очередь, подавляет синтез ДМТ1, уменьшая степень абсорбции  $Fe$  клетками крипты [6, 13]. Данный уровень захвата  $Fe$  остается одинаковым в течение всей жизни эпителиальных клеток (2 дня).

Следует обратить внимание на очень важный белок, ответственный за ограничение абсорбции  $Fe$  в кишечнике. Этим белком является HFE — трансмембранный белок семейства белков основного комплекса гистосовместимости класса 1. HFE связывает ТфР с высокой аффинностью, близкой к Тф, тем самым, блокируя возможность соединения Тф с ТфР, что, естественно, препятствует возможности достав-

ки Fe тканям. Локализован HFE на эндосоме, на базальной стороне предшественника эритроцита, т. е. в клетках крипты. Хотя до сих пор нет ясности, какие конкретно функции осуществляет HFE на уровне клетки, но его значение для поддержания гомеостаза Fe неоспоримо, исходя из факта, что мутации этого белка (Cys 282 — Tyr и His 63 — Asp) приводят к тяжелой перегрузке Fe и гемохроматозу вследствие неограниченного взаимодействия Tf с TfR и постоянного накопления Fe в тканях [22—24].

Таким образом, на клетках-предшественниках эритроцита происходит регуляция абсорбции Fe, благодаря белкам DMT1, HFE, IRE и IRP, которые предотвращают неконтролируемое всасывание Fe.

По мере созревания эритроцита, как уже упоминалось, Fe перемещается к базолатеральной поверхности, к ворсинке, где оно транспортируется ферропортином через мембрану в плазму [25]. В транспорте Fe через мембрану принимает участие, кроме ферропортина, также и гефестин, который окисляет  $Fe^{+2}$  в  $Fe^{+3}$ , поскольку ферропортин может взаимодействовать лишь с  $Fe^{+2}$ , а Tf связывает Fe лишь в 3-валентном состоянии. После окисления  $Fe^{+3}$  способно соединиться с Tf, который и доставляет его тканям и клеткам. Ферропортин, согласно своей функции, локализуется в зрелых эритроцитах и отсутствует в клетках крипты. Этот белок также обнаруживается в печени, в основном, в купферовских клетках и на плацентарных трофобластах. Регуляция этого белка, видимо, осуществляется через IRE и IRP, поскольку мРНК ферропортина находится в 5'-нетранслируемой зоне, которая связывается так же, как и 3'-нетранслируемая зона с Fe-регуляторными белками, — IRE и IRP. При низком внутриклеточном содержании Fe уровень ферропортина в кишечнике снижается, уменьшая тем самым выход Fe в плазму. Однако при дефиците Fe и гипоксии в дуоденальном эпителии существует обратная регуляция, о чем свидетельствует сильное окрашивание иммунохимических препаратов. Поэтому был сделан вывод, что при нормальном содержании Fe ферропортин локализован в большей степени внутри эритроцита, а при дефиците Fe — на базолатеральной мембране. Это хорошо демонстрирует возможность селективного механизма действия базолатерального транспортера [5, 26].

Появились также данные о том, что на транспорт Fe ферропортином влияет гепсидин, поскольку при изменении структуры гепсидина его дериваты, не способные связываться с ферропортином, вызывали анемию в организме при избытке Fe в кишечнике [27].

Поскольку с Tf может связываться лишь  $Fe^{+3}$ , то  $Fe^{+2}$ , соединенное с ферропортином, окисляется гефестином до  $Fe^{+3}$ . Гефестин — белок, находящийся на базолатеральной поверхности эритроцита, во многом сходен с церулоплазмином, растворимым плазменным аналогом гефестина [28]. Эти белки обладают феррооксидазной активностью. В отличие

от церулоплазмина, С-терминальная часть гефестина имеет мембранно-связанный домен, который осуществляет направленное феррооксидазное действие на поверхности клеток или в просвете везикул, тем самым, регулируя концентрацию экспортируемого Fe из клетки в плазму. При анемии, связанной с полом (АСП), характерной для особой женского пола, наблюдается парадоксальная перегрузка организма Fe: в тканях — дефицит, а эритроциты перегружены Fe, что обусловлено резким уменьшением уровня гефестина. Регулируется уровень гефестина, видимо, белком HFE, хотя пока непонятно, как могут взаимодействовать HFE и гефестин, поскольку HFE локализуется в клетках крипты, а гефестин — на дуоденальных ворсинках. Можно предположить, что таким регулятором является гепсидин, поскольку в опытах на трансгенных мышах изменения в уровне мРНК гепсидина резко отражались на экспрессии гефестина [29].

Церулоплазмин также обладает феррооксидазной активностью; и именно он ответственен за насыщение апотрансферрина Fe и превращение его в Tf [30].

Кроме описанного пути регуляции поступления Fe в организм из кишечника, существует также и путь захвата  $Fe^{+3}$ , так называемый альтернативный Fe-транспортный путь.  $Fe^{+3}$  связывается с муцином, который в дальнейшем передает его на интегрин, а после перехода в клетку (в эритроцит)  $Fe^{+3}$  связывается с мобилферрином [8]. В связи с этим данный путь называется интегрин-мобилферриновым и характерен только для  $Fe^{+3}$ . Часть Fe, которая всасывается по этому пути, значительно меньше той, которая захватывается традиционным путем. Детальное изучение этого пути и характеристика белков, участвующих в альтернативном пути, также дело будущего.

Таким образом, пищевое Fe, всасываемое в кишечнике, строго контролируется и регулируется целым каскадом белков. Несмотря на то, что это Fe составляет лишь незначительную часть Fe организма, но его регуляция очень важна для поддержания гомеостаза.

Как уже упоминалось в начале статьи, большая часть Fe для нужд организма поступает из старых эритроцитов: после их фагоцитоза макрофагами Fe попадает в фагосомы, откуда рециркулируется обратно в кровяное русло. Досконально этот процесс до сих пор не известен, например, не ясно, как Fe входит в цитоплазму макрофагов, однако установлено, что это происходит при участии ферропортина и поддержке феррооксидазной активности церулоплазмина и гемовой оксидазы (ГО). Кроме того, макрофаги имеют в распоряжении белки-транспортеры — DMT1, интегрин-мобилферриновый протеин (integrin-mobilferrin protein—IMP) и белки-регуляторы — HFE, другие Fe-регуляторные белки. Схематически данную картину можно представить следующим образом: 1) Fe в макрофагах освобождается из порфиринового кольца с помощью ГО; 2) Fe входит в фа-

госомы макрофагов (в этом процессе участвуют ферропортин и церулоплазмин, обладающие восстановительной способностью); 3) Fe в эндосомах связывается с белками-транспортёрами — ДМТ1 и IMP; и 4) Fe передается на апотрансферрин. Таким образом, Fe стареющих эритроцитов через ряд последовательных соединений с соответствующими белками почти полностью возвращается в кровоток, соединяясь с Tf. Считается, что существует 3 возможных пути транспорта этого Fe: 1) при помощи ДМТ1, причем абсорбция зависит как от запасов Fe в организме, так и от уровня «захвата» пищевого Fe; 2) путем абсорбции гемового Fe через взаимодействие с ГО и 3) муцин-интегрин-мобилферриновым путем, при помощи чего также захватывается небольшое количество гемового Fe [8].

Активность всех белков, участвующих в метаболизме Fe, строго регулируется, что и дает возможность поддерживать гомеостаз Fe в организме. Существует три основных регулятора: пищевой, накопления и эритропоэтический. Пищевой регулятор влияет на экспрессию ДМТ1, регулятор накопления чувствителен к запасам Fe в организме, а эритропоэтический регулятор не реагирует на уровень Fe в организме, но модулирует абсорбцию Fe в ответ на потребности в эритропоэзе (к примеру, при высокой активности процессов гемопоэза способен резко повышать уровень абсорбции Fe). По современным представлениям, все три регулятора зависимы от пептидного гормона гепсидина [6].

Как уже давно известно, Fe после выхода из эритроцита или макрофага связывается с Tf и с его помощью транспортируется к органам и тканям. Tf является кислым гликопротеином, имеющим два Fe-связывающих положения, каждый из которых может связать один атом Fe<sup>+3</sup>. Синтез Tf зависит от содержания Fe в организме: при дефиците Fe — повышается, а при избытке — снижается. Передача Fe от Tf в клетку осуществляется при помощи TfR, являющегося интегральным мембранным протеином. TfR связывается с Tf, после чего происходит интернализация комплекса TfR—Tf в эндоплазматическую везикулу — эндосому. Затем, благодаря эндоцитозу, эндосома окисляется H<sup>+</sup>-АТФ-ой, что позволяет Fe<sup>+3</sup> освободиться из Tf и оказаться внутри клетки. Молекула TfR состоит из двух доменов, каждый из которых может связать одну молекулу Tf. Экспрессия мРНК TfR регулируется взаимодействием между мРНК-IRP и мРНК-IRE, и осуществляется по принципу обратной связи. При дефиците Fe уровень TfR увеличивается, а при избытке — снижается [2, 8]. Одно время существовала уверенность, что уровень растворимого TfR, являющегося усеченным фрагментом мембранного TfR, прямо коррелирует с уровнем мембранного белка. Однако в последнее время это мнение пересматривается.

Fe, неостребованное сразу для нужд организма, сохраняют Fe-связывающие белки — Ф и гемосидерин. Эти белки относятся к депо Fe. По мере необхо-

димости Fe из молекулы Ф может снова связаться с Tf и транспортироваться для процессов биосинтеза. Молекула Ф состоит из 24 субъединиц, образующих глобулу с большой впадиной, где может поместиться до 4000 молекул Fe<sup>+3</sup>. Молекулы Ф представлены двумя изоформами: 1) щелочные или легкие (ЩФ) с рН=5,6 и молекулярной массой 19 000 Д и 2) кислые или тяжелые (КФ), имеющие рН=4,5 и молекулярную массу, равную 24 000 Д. Все тканевые Ф имеют различное соотношение этих изоформ. ЩФ характерен для печени, селезенки, легких и др., его функция — хранение Fe. КФ находится, в основном, в клетках-предшественниках (например, в предшественниках эритроцитов), и считается, что он может быть регулятором пролиферативных процессов. В настоящее время не вызывает сомнений, что КФ эритроцитов является индикатором активности эритропоэза [31].

После поступления в клетку Fe оказывается на митохондриях и вступает в синтетические процессы. Каким образом Fe доставляется в митохондрии, пока точно не известно, есть предположения, что в этом процессе участвует белок ДМТ1. Только в эритроидных клетках существуют доказательства специфического направленного движения Fe в митохондрии под действием фермента феррохелатазы, которая «вставляет» Fe<sup>+2</sup> в протопорфирин IX, причем в норме существует очень точный контроль за балансом синтеза гема и деградации эритроцитов [2].

Исходя из представленных данных ясно, что нарушения в регуляции гомеостаза Fe, вызванные наследственными или приобретенными причинами, ведут к дефициту или избытку Fe в организме, и, следовательно, могут приводить к серьезным заболеваниям.

При недостатке пищевого Fe развивается Fe-дефицит, а впоследствии и железодефицитная анемия (ЖДА), и эта проблема остается насущной для медицины, несмотря на огромные успехи в диагностике и терапии ЖДА. В то же время, возможно, существуют и наследственные Fe-дефицитные состояния, которые могут быть вызваны уменьшением синтеза ДМТ1 или его мутацией, что было показано на мышах [32]. Возможность подобных форм анемий подтверждается существованием нескольких случаев упорных, трудно корригируемых ЖДА, которые прослеживаются на нескольких поколениях одной семьи. В нашей практике было три подобных пациента. Но для человека до сих пор не определены гены, ответственные за такой дефицит Fe.

Избыток Fe в организме или гемохроматоз может возникать по нескольким причинам. Во-первых, это мутации гена, кодирующего белок HFE [23], которые ведут к нарушению регуляции IRP и IRE, что, в свою очередь, приводит к повышенному всасыванию Fe в кишечнике и его постепенному накоплению в органах. Такой вид наследственного гемохроматоза (НГХ) чаще всего проявляется к 30—35 годам. Для него характерны повышенные значения сывороточного Fe, сывороточного и эритроцитарного Ф и насыщения Tf железом (НТЖ) при снижении

общей Fe-связывающей способности сыворотки (ОЖСС). Для классического НГХ характерен низкий уровень гепсидина [6]. Во-вторых, в последние годы выявлены случаи гемохроматоза, не связанные с белком HFE, возникающие в раннем возрасте и названные ювенильным гемохроматозом (ЮГХ). Описанные случаи ЮГХ обусловлены нарушениями в синтезе гепсидина и его дефицитом, что, в конечном счете, дало возможность определить роль этого гормона как ключевого регулятора метаболизма Fe [13].

Наибольшие проблемы при диагностике возникают в случаях определения особых форм гемохроматоза, при которых нарушен синтез белков-регуляторов, таких как Tf, церулоплазмин и ферропортин, что приводит к снижению Fe в циркуляции при перегрузки его в тканях [4—6].

Необходимо также тщательно дифференцировать анемию, вызываемую истинным дефицитом Fe, от

анемии хронических болезней (АХБ). Для последней характерны повышенный уровень Ф, относительно невысокие значения сывороточного Fe и НТЖ, чаще всего сниженная ОЖСС. Но наиболее важным отличием являются очень высокие значения гепсидина, определяемые при АХБ [12].

Таким образом, представленный обзор литературы показывает, что гомеостаз Fe является высоко организованным и крайне важным для нормального существования организма процессом.

Современное состояние лабораторного дела дает возможность, используя относительно недорогую иммунохимическую технологию, проводить дифференциальную диагностику анемий и гемохроматозов. Это особенно важно для адекватного исправления различных нарушений метаболизма Fe — как при использовании ферропрепаратов, так и при проведении хелаторной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 6/2006, приложение № 12.

© Козырева Н.В., Казакова Л.М., 2006

*Н.В. Козырева, Л.М. Казакова*

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ

ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово, РФ

Наследственный гемохроматоз (НГХ) — генетически обусловленное заболевание из группы «болезней накопления» — характеризуется нарушением обмена железа с патологически высоким депонированием элемента в жизненно важных органах. Первые случаи заболевания описаны в 1871 г. M. Troisier и в 1882 г. V. Hanot, A. Chauffard. Авторы обратили внимание на клиническую триаду — пигментация кожи, цирроз печени, сахарный диабет — и не исключали, что это симптомы одной болезни. Описаны эти случаи под названием пигментный цирроз печени или бронзовый диабет. И только в 1889 г. F.D. von Recklinghausen впервые предложил термин «гемохроматоз», который успешно используется в настоящее время. В 1927 г. J.H. Sheldon предположил наследственный характер данного заболевания, а в 1972 г. M. Simon доказал *генетическую природу* гемохроматоза, обнаружив его тесную связь с антигенами гистосовместимости HLA [1, 2].

НГХ наследуется преимущественно по аутосомно-рецессивному типу, но существует и аутосомно-доминантный путь передачи, и включает в себя несколько заболеваний в зависимости от того, в каком гене произошла мутация [3]. Чаще всего встречается

классический тип НГХ, при котором происходит мутация гена, кодирующего образование белка HFE. Этот ген находится в коротком плече хромосомы 6. На сегодня описаны три мутации этого гена. Наиболее часто встречается замена гуанина на аденин в 845-й позиции и в результате 282-я аминокислота — не цистеин, а тирозин (C282Y-HFE-белок). Вторая по частоте мутация — в 187-й позиции, происходит замена цитидина на гуанин и в белке HFE 63-я аминокислота — аспарагиновая кислота вместо гистидина (H63D-HFE-белок). И третья — это замена аденина на тимидин в 193-м положении, в результате чего 65-я аминокислота — цистеин, а не серин (S65C-HFE-белок). В норме HFE-белок взаимодействует с рецептором 1 трансферрина (TFR1), понижая его чувствительность к трансферрину, который является переносчиком железа. В случае мутации C282Y HFE-белок вообще теряет способность связываться с TFR1, а при мутации H63D аффинность к TFR1 снижается в меньшей степени. В результате отсутствует ограничение всасывания железа, и клетка становится перегруженной микроэлементом [4—7]. По данным разных авторов, эти мутации встречаются у 60—83% больных НГХ. К более ред-

**Т.В. Казюкова, А.А. Левина, Н.В. Цветаева, Ю.И. Мамукова, М.М. Цыбульская**  
**ЛИТЕРАТУРА**

1. Andrews N.C. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 741. – P. 1986 - 1995.
2. Andrews N.C. // *5th Congress of the European Haematol. Assoc.* – Birmingham, 2000. – Suppl. 14. – P. 191 - 196.
3. Pothier P., Hugon J.S. // *Cell Tissue Res.* – 1980. – Vol. 211. – P. 405 - 418.
4. Donovan A., Andrews N.C. // *Hematol. J.* – 2004. – Vol. 5. – P. 373 - 380.
5. Roy C.N., Enus C.A. // *Blood.* – 2000. – Vol. 96, №13. – P. 4020 - 4027.
6. Ganz T. // *Blood.* - 2003. – Vol. 102, №3. – P. 783 - 788.
7. Daniele B., D'Agostino L. // *Int. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 26. – P. 459 - 470.
8. Finch C. // *Blood.* – 1994. – Vol. 84. – P. 1697 - 1702.
9. Cook J.D., Dassenco S., Skikne B.S. // *Br. J. Haematol.* – 1990. – Vol. 75. – P. 603 - 609.
10. Raya K.B., Pippard M.Y., Simpson R.Y. et al. // *Br. J. Haematol.* – 1986. – Vol. 64. – P. 587 - 593.
11. Mukhopadhyay C.K., Mazumder B., Fox P.L. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 21048 -21054.
12. Park C.H., Valore E.V., Waring A.L. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 7806 - 7810.
13. Ganz T. // *Curr. Opin. Hematol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 251 - 254.
14. Kluver E., Schulz A., Forssmann W.G. et al. // *J. Pept. Res.* – 2002. – Vol. 59. – P. 241 - 248.
15. Andrews N.C. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2002.–Vol. 6. – P. 181-186.
16. Conrad M. E., Umbreit J.N. // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2002. – Vol. 29. – P. 336 - 355.
17. Andrews N.S. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 1999.–Vol. 31. – P. 991 - 994.
18. Abboud S., Haile D.J. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 19906 - 19912.
19. Kuhn L.C. // *Nutr. Rev.* – 1998. – Vol. 56. – S. 11 - 19.
20. Eisenstein R.S., Blemings K.P. // *J. Nutr.* – 1998. – Vol. 128. – P. 2295 -2298.
21. Garate M., Nunez M. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 1651 -1655.
22. Andrews N.C. // *Semin. Hematol.* – 2002.–Vol. 39. – P. 227-234.
23. Lebron J.A., Bennett M.J., Vaughn D.E. et al. // *Cell.* – 1998. – Vol. 93. – P. 111-123.
24. Feder J.N., Gnirke A., Thomas W. et al. // *Nat. Genet.* – 1996. – Vol. 13. – P. 399 - 408.
25. Devalia V., Carter K., Walker A.P. et al. // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 695 - 697.
26. Fleming R.E., Sly W.S. // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 521 - 524.
27. Nemet E., Rivera S. // *First Congress Int. Bioiron Sos.* – Prague, 2005. – Suppl. 5. – P. 56.
28. Vulpe C.D., Kuo Y.M., Murphy T.L. et al. // *Nature Genet.* – 1999. – Vol. 21. – P. 195 - 199.
29. Cherukuri S., Potla R., Nurko S. et al. // *First Congress Int. Bioiron Sos.* – Prague, 2005. – Suppl. 4. – P. 35.
30. Harris Z.L., Durley Л.P., Man T.K. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96. – P. 1081 - 1087.
31. Broxmeyer H.E. // *Iron in Immunity, Cancer and Inflammation.* / Eds. De Susa M., Brock J.H. – Chichester, 1989. – P. 199 - 215.
32. Fleming M.D., Trenor C.D., Su M.A. et al. // *Nat. Genet.* – 1997. – Vol. 16. – P. 383 - 386.