

ГЕПСИДИН, ТРАНСФЕРИН, ФЕРИТИН: ФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ ЯК ЦЕНТРАЛЬНИХ РЕГУЛЯТОРІВ ОБМІНУ ЗАЛІЗА В ОРГАНІЗМІ

¹Професор Станіслав Видиборець,

²Аспірант Дмитро Борисенко,

Україна, Київ, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;

¹Завідувач кафедри гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;

²лікар-онкоуролог, аспірант кафедри гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30122019/6862

ARTICLE INFO

Received 23 October 2019

Accepted 12 December 2019

Published 30 December 2019

KEYWORDS

hepsidin,
transferrin,
ferritin,
physiological role,
iron,
homeostasis,
metabolism contents,
diagnostics.

ABSTRACT

The knowledge about mammalian iron metabolism has advanced dramatically over the past decades. Studies of genetics, biochemistry and molecular biology allowed us the identification and characterization of many of the molecules involved in regulation of iron homeostasis. Important progresses were made after the discovery in 2000 of a small peptide – hepsidin – that has been proved to play a central role in orchestration on iron metabolism also providing a link between iron metabolism and inflammation and innate immunity. Hepsidin directly interacts with ferroportin, the only known mammalian iron exporter, which is expressed by enterocytes, macrophages and hepatocytes. The direct hepsidin- ferroportin interaction allows an adaptative response from the body in situations that alter normal iron homeostasis (hypoxia, anemia, iron deficiency, iron overload, and inflammation). In clause the items of information on transport protein of iron - transferrin are stated. Its physiological role and clinical importance is shown. Dynamics of the contents of the hepsidin, transferrin, ferritin in persons with latent deficiency of iron. The conclusion about importance of the given parameter for laboratory diagnostics of iron deficiency condition is made. In the article the items of information about the ferritin - protein - depot of iron in body are given. Its physiological role and clinical importance is displayed. Dynamics of changes of the contents ferritin during treatment of the patients with iron deficiency anemia and persons with latent deficiency of iron is shown. The conclusion about the level of the ferritin in serum of blood is the important dynamic parameter for laboratory diagnostics iron deficiency of condition is made.

Citation: Станіслав Видиборець, Дмитро Борисенко. (2019) Hepsydyn, Transferyn, Ferytyn: Fiziolohichna Rol yak Tsetralnykh Rehuliatoriv Obminu Zaliza v Orhanizmi. *Science Review*. 9(26). doi: 10.31435/rsglobal_sr/30122019/6862

Copyright: © 2019 Станіслав Видиборець, Дмитро Борисенко. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Організм людини має адекватно функціонуючу систему підтримки нормального гомеостазу заліза, оскільки, як дефіцит заліза, так і перенавантаження ним обумовлюють виникнення дисфункції клітин, а у подальшому – і організму в цілому [1, 2]. Наші знання про те, яким чином організм абсорбує харчове залізо і яким чином контролює зазначений процес у останні роки швидко зросли [3,4]. Виявлення ключових молекул, включаючи і регулюючого залізо пептиду гепсидину (ГН), розширення знань щодо ролі транспортного протеїну –

трансферину (ТФ) і білка феритину (ФН), що відповідає за депонування заліза, процесів їх регуляції та взаємодії, призвели до створення цілісної інтегрованої моделі управління абсорбцією заліза відповідно до потреб у ньому організмі [5,6]. Як показав аналіз наукової літератури, сучасні дослідження зосереджені на вивченні ролі печінки, як первинного регулятора абсорбції заліза, а ГН відводять провідну роль у регулюванні його обміну [7,8,9]. З'явилась науково обгрунтована інформація щодо порушень обміну заліза при неконтрольованому регулярному донорстві [10,11]. Зокрема, зменшення депонування заліза і розвитку залізодефіцитних станів у активних донорів [12,13]. Доведено, що порушення обміну заліза у активних донорів негативно відбиваються на фізіологічних функціях еритроцитів [14]. Накопичений за останні роки матеріал про роль ГН, ТФ, ФН у забезпеченні гомеостазу заліза потребує систематизації, аналітичного осмислення та узагальнення, що і спонукало нас до відповідної роботи.

Мета роботи – систематизувати і узагальнити у вигляді огляду дані досліджень щодо ролі ГН, ТФ, ФН у забезпеченні обміну заліза та підтриманні його гомеостазу в організмі.

Результати і обговорення. Залізо – есенціальний елемент, складні механізми його регулювання еволюціонували для підтримання гомеостазу у клітинах і тканинах різних організмів. У даному огляді розглядаються білки, що беруть участь у транспорті та зберіганні заліза, та їх регулююча роль як у забезпеченні здоров'я, так і розвитку захворювань. Залізо є необхідним елементом для забезпечення життєдіяльності всіх живих організмів, оскільки воно входить до складу функціональних груп білків, що транспортують кисень, ферментів, що каталізують реакції утворення енергії та контролюють перебіг метаболічних процесів [2,5]. У той же час, надлишок вільного заліза призводить до локального пошкодження тканин за рахунок посилення активності утворення вільних радикалів та активації життєдіяльності бактерій, що використовують залізо живителя для посилення процесів свого розмноження. Безпечний діапазон вмісту заліза в організмі достатньо вузький і суворо контролюється, насамперед, щоб уникнути як дефіциту заліза, так і його надлишку [8,9].

Основна кількість заліза, що необхідне організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів при його рециркуляції із старіючих еритроцитів. Цей процес здійснюється ферропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером дивалентних металів (DMT-1), а регулюється декількома протеїнами, до числа яких належать білок спадкового гемохроматозу (HFE), залізов'язуючі елементи (IRE) та залізов'язуючий протеїн (IRP) [15].

У процесі регуляції гомеостазу заліза бере участь ряд білків, які контролюють його всмоктування з їжі у тонкому кишечнику та рециркуляцію з макрофагів. Всмоктування заліза відбувається у клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах. Білки, що відповідають за метаболізм заліза, експресуються відповідно до потреб у ньому організмі. При падінні кількості заліза у тканинах нижче критичного рівня, ентероцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів процесів насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція заліза знижується. На різних етапах даного процесу беруть участь DMT-1, IRE і IRP, від взаємодії яких залежить експресія рецептору ТФ (ТфР) у дуоденальних криптах і, відповідно, всмоктування заліза. У свою чергу, транспортування заліза у тканини здійснюють HFE і ферропортин. При цьому HFE регулює процеси трансферу, зв'язуючи ТфР з високим ступенем афінності, а за допомогою ферропортину - відбувається безпосередній транспорт заліза через мембрану в плазму [16].

Як ми вже відмічали, у плазмі функцію транспортування заліза виконує головний залізотранспортний білок – ТФ, а накопичуються запаси заліза у ФН. Крім того, у метаболізмі заліза бере участь лактоферин (ЛФ) – залізов'язуючий білок нейтрофілів та епітеліальних секретів. Потреба організму у залізі для гемопоезу, харчовий фактор і показник насичення залізом тканин – є основними регуляторами виходу заліза з макрофагів та посилення чи пригнічення його абсорбції у кишечнику [16].

Абсорбція заліза, його рециркуляція, збереження і утилізація є взаємопов'язаними, хоча і дистанційно віддаленими процесами. Природно, що виникало припущення стосовно існування гуморального регулятора, що впливає на зазначені процеси. Як встановлено впродовж останніх років, роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза виконує ГН, що є 25-амінокислотним пептидом, багатим на цистеїн, з 4 дисульфідними місточками, який синтезується в печінці. ГН у людини утворюється з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника. Уперше ГН був виділений із сечі і описаний у 2001 році

С. Н. Park і співавт. [17]. У подальшому пептид ГН виділили також із плазми. Пропептид ГН кодується мРНК, що генерується з 3-го екзону USF 2 гену, який розташований на хромосомі 19. Н. N. Hunter і співавт. (2002) установили структуру молекули ГН [18]. Цей пептид за формою нагадує "шпильку", у якої два кінцеві фрагменти зв'язані дисульфідними містками у конфігурації, подібній до драбини. Незвичайною рисою молекули ГН є наявність дисульфідних зв'язків між двома сусідніми цистеїнами неподалік від повороту "шпильки", що є характерною хімічною ознакою стресової ситуації і може мати високу реактивність. Перш за все, ГН має яскраво виражені антибактеріальні властивості. Подібно до інших антибактеріальних пептидів, ГН здатний розривати бактеріальну мембрану, що досягається за рахунок його структури – просторового розділення бокових ланцюгів: гідрофільних (позитивно заряджених) та гідрофобних (заряджених негативно). Разом із тим, на відміну від інших антибактеріальних білків, ГН різних ссавців мають вражаюче подібні за ідентичністю амінокислотні послідовності. Постійність молекули ГН навела дослідників на думку, що даний пептид призначений також для спеціальної взаємодії з іншими макромолекулами. Було відмічено, що рівень ГН в сечі при розвитку системної інфекції підвищується у 100 і більше разів. Це лягло в основу припущення, що ГН є медіатором уродженого імунітету. Проте, як було з'ясовано впродовж останніх років, роль ГН в організмі є значно багатограннішою, ніж антибактеріальний захист. Зв'язок між ГН і метаболізмом заліза було уперше показано С. Pigeon і співавт. (2001), які довели, що надлишок заліза індукує синтез ГН гепатоцитами. Означені дослідники показали, що мРНК протопептиду ГН експресується не тільки під впливом багатой на залізо дієти, але також і під впливом ліпополісахаридів [19].

Сучасні генноінженерні технології з використанням трансгенних ліній мишей дали можливість показати, що ГН є негативним регулятором захвату заліза у тонкому кишечнику і виходу його з макрофагів, оскільки у ліній мишей з відсутнім геном USF2, тобто при дефіциті ГН, спостерігали стан, що є характерним для гемохроматозу. У подальших роботах Fleming R. F. і Sly W. S. (2001) припустили, що гіперпродукція ГН під час інфекції і запалення може брати участь у патогенезі анемії при хронічних і запальних, пухлинних захворюваннях [20]. Подальші дослідження, проведені на лініях трансгенних мишей із збільшеною продукцією гену USF2 показали, що суперекспресія ГН призводить до гострого дефіциту заліза. Загибель трансгенних мишей невдовзі після народження внаслідок гострої анемії свідчила про те, що ГН також є негативним регулятором транспорту заліза на плацентарному рівні у плода. Миші з частковим блокуванням гену ГН виживали, хоча і страждали від дефіциту заліза, який не міг бути повністю поповнений парентеральним уведенням заліза. Тому автори прийшли до висновку, що ГН здійснює блокуючий ефект на транспорт заліза, включаючи клітини внутрішнього епітелію, макрофаги, плаценту та інші типи клітин.

Роботами Weinstein D. A. і співавт. (2002), Nicolas G. і співавт. (2002), Nemeth E. і співавт. (2004) та пізнішими дослідженнями, доведено домінуючий вплив ГН у патогенезі дефіциту заліза при хронічних і запальних захворюваннях [21, 22, 23]. Ці дослідження проводили як у експериментах на трансгенних лініях мишей, так і на добровольцях з інфекційними захворюваннями і запаленням. Nemeth E. і співавт. дослідили рівні ГН і ряду цитокінів у добровольців при запаленні, спричиненому уведенням ЛПС [24, 25]. З'ясувалося, що через три години після уведення ЛПС, відбувалося збільшення рівня прозапального цитокіну – інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), а вже через 6 годин визначався цикл експресії ГН і зниження рівня заліза у сироватці. Зміни концентрації інших цитокінів були нетривалими і швидко поверталась до норми, при цьому одночасно різко підвищувались рівні інтерферону (ІФН), фактору некрозу пухлини (ФНПа) та ІЛ-1 β . Було показано, що експресія мРНК ГН при бактеріальній інфекції може підвищуватись у декілька тисяч разів, а рівень ГН у сечі – у сотні разів. Під час зазначених експериментів одночасно з підвищеною експресією ГН збільшувався рівень сироваткового ФН та ІЛ-6. Імовірно, бактерії і патогенспецифічні молекули, такі як ЛПС, діють на макрофаги, включаючи печінкові клітини Купфера, і викликають збільшену продукцію ІЛ-6, який, у свою чергу, ініціює синтез ГН гепатоцитами за допомогою індукції його мРНК. Аналогічна ситуація спостерігається при пухлинах: підвищуються рівні ГН, ФН та ІЛ-6, розвивається анемія [24, 25]. Це ще раз підтверджує думку про те, що збільшення продукції ГН при запаленні і здатність трансгенного або тумор-модифікованого ГН пригнічувати еритропоез шляхом виснаження запасів заліза пов'язані з ключовою роллю ГН у метаболізмі заліза.

Зворотна ситуація виникає при анемічних і гіпоксичних станах. За означених умов спостерігали зменшення експресії гену ГН, що призводило до збільшення засвоєння заліза як із макрофагів, так і з кишечника [21, 23, 26]. При гіпоксії відбувається збільшення рівня фактору індукваного гіпоксією (HIF-1 α), який синтезується у нирках і контролює експресію гену еритропоетину, беручи таким чином участь у метаболізм заліза. Очевидно, що безпосередньої взаємодії між ГН і HIF-1 α відбуватися не може, проте простежується опосередкований вплив цих гормонів на метаболізм заліза. Паралельно відбувається збільшення рівня еритропоетину та еритропоетичної активності, що призводить до швидкої мобілізації заліза з ретикулоендотеліальних клітин та використання його для синтезу гемоглобіну [27].

На підставі проведених робіт, Nemeth E. і співавт. (2004) запропонували схему взаємозв'язку між різними компонентами, що впливають на метаболізм заліза [25]. Відповідно до висловленого ними припущення, IL-1 стимулює синтез ЛФ, який зв'язує залізо з більшою афінністю, ніж ТФ. Залізо, зв'язане з ЛФ, захоплюється макрофагами і зберігається у вигляді ФН, ускладнюючи таким чином сполучення заліза з еритроїдними клітинами. Надалі підвищується рівень IL-6, який впливає на експресію ГН, що супроводжується зменшенням абсорбції заліза у кишечнику і збільшенням секвестрування його у макрофагах. Цей процес викликає дефіцит заліза, що призводить до зменшення проліферації мікроорганізмів. Але з іншого боку, дефіцит заліза призводить до ураження системи імунного захисту, змінюючи і пошкоджуючи функціональну активність лімфоцитів, нейтрофілів і макрофагів. Надлишок заліза також негативно впливає на зазначені клітини. Враховуючи взаємодії між IL-6 і ГН, очевидно, можна представити наступну схему: концентрація IL-6, як основного прозапального агенту, різко може збільшуватися при запаленні, що призводить до індукції ГН гепатоцитами, а останній блокує вихід заліза з макрофагів і абсорбцію його у кишечнику, що супроводжується гіпоферримією і у подальшому – виникненням анемії.

Як уже було зазначено, абсорбція заліза, як з тонкого кишечника, так і з макрофагів є складним багатоступінчастим процесом у якому бере участь цілий каскад білків. Для того, щоб відповісти на запитання, яким чином ГН регулює транспорт заліза, було вивчено показники різних компонентів абсорбційного шляху і рівень ГН на експериментальній моделі залізодефіцитного стану і при запаленні, спричиненому уведенням повного ад'юванту Фрейнда [28]. При дефіциті заліза відбувалось зменшення мРНК ГН і, відповідно, підвищувались значення дуоденального цитохрому В (DcytB), DMT-1 і феропортину, а рівень гефестину не змінювався. При уведенні ад'юванту Фрейнда, мРНК ГН максимально збільшувалась через 8 год, а синтез DcytB і DMT-1 зменшувався через 16 год, при цьому значення феропортину і гефестину істотно не змінювались. Однак у регулюванні взаємодії між ГН і DMT-1 залишається ще достатньо багато питань. Наприклад, показано, що час пригнічення мРНК ГН змінюється із збільшенням експресії мРНК дуоденального транспортера і залежить від диференціації клітин крипти у епітеліальні клітини, але немає чіткої ясності з приводу того, у який момент відбувається збільшення абсорбції заліза через епітелій кишечника. У свою чергу, не зважаючи на очевидність факту, що продукція ГН регулюється рівнем заліза, наразі немає розуміння природи даного сигналу. Установлено, що мРНК ГН не містить регуляторних механізмів, що розпізнають залізо, але може регулюватись транскрипційним фактором, на який впливає надлишок заліза [28].

Установлено, що рівень ГН у практично здорових людей, як дорослих, так і дітей, коливається у межах 60–80 пг/мл, складаючи у середньому $60,0 \pm 8,5$ пг/мл. У хворих на залізодефіцитну анемію, з верифікованим дефіцитом заліза, виявлено істотне зниження показника концентрації ГН, що має пряму кореляцію з рівнем гемоглобіну. Аналогічні дані отримали і інші дослідники з огляду на роль ГН у метаболізмі заліза [29, 30].

У пацієнтів з анемією на фоні різних запальних захворювань рівень ГН, як і очікувалось, був підвищеним і коливався у межах 250–400 пг/мл. Причому, підвищення значень ГН не залежало від етіології та локалізації запального процесу. У зазначеній категорії пацієнтів також істотно підвищувався (у 8–10 раз) рівень IL-6. Ці дані співпадають з думкою про тісну взаємодію IL-6 та ГН, що призводить у підсумку до зменшення проліферації мікроорганізмів [25, 31]. В умовах анемії при хронічних і запальних захворюваннях виникає функціональний дефіцит заліза, кінцевою жертвою якого стає процес синтезу гемоглобіну.

Без ТФ неможливий обмін заліза в організмі, основною функцією якого є зв'язування заліза і його транспорт до місць депонування або утилізації для забезпечення потреб організму.

ТФ є глюкопротеїдом, двохдоменною молекулою з молекулярною масою 90 кД, що містить двохланцюгову гліканову частину [32]. Молекула ТФ має два металозв'язуючі центри (сайти) і здатна, окрім заліза, зв'язувати іони інших металів - цинку, кобальту, галію, алюмінію тощо [33,34]. Ця здатність ТФ останнім часом використовується для транспорту радіонуклідів в клітини пухлин [35,36]. Відстань між металозв'язуючими центрами в молекулі ТФ людини складає близько $3,55 \pm 0,45$ НМ. Здатність зв'язувати залізо у ТФ проявляється у присутності аніонів [20]. Встановлено, що зниження активності зв'язувати залізо відбувається при окисленні тирозинових залишків у молекулі ТФ [37,38]. Дільниці зв'язування металу в молекулі ТФ розміщені приблизно на 1,7 НМ нижче зовнішньої поверхні молекули. Спорідненість до Fe^{3+} у ТФ значно вища, а ніж до Fe^{2+} . Перш ніж включиться залізо до складу ТФ, за участю останнього відбувається його окислення. Спочатку ТФ зв'язує аніон, як правило, це HCO^{3-} - потім відбувається абсорбція Fe^{2+} і його окислення в присутності молекулярного кисню, і, як наслідок, утворюється комплекс $Fe^{3+} - ТФ - CO^{3-}$. Послідовність зв'язування заліза може бути і дещо іншою: Fe^{2+} - аніон і потім $Fe^{3+} - ТФ$. В нормі ТФ в організмі індивіда представлений однією ізоформою. Для передавання заліза акцепторним клітинам ТФ зв'язується зі своїм рецептором CD71 на поверхні клітини, а потім здійснюється ендцитоз молекули ТФ і рецептора. Комплекси ТФ - CD71 збираються і накопичуються в рециркулюючих везикулах. Ця властивість ТФ і його рецептора використовується останнім часом для цілеспрямованого транспорту лікарських засобів в клітини [35,39,40]. Залежно від насичення залізом, виділяють такі форми ТФ: апо - ТФ, ТФ - (Fe) та ТФ - (Fe)₂. В стані фізіологічної рівноваги у здорової людини в плазмі крові міститься 39,2% - апо-ТФ, 11,2% - С-кінцевого ТФ - (Fe), 22,9% - N - кінцевого - ТФ (Fe) та 26,7% - ТФ - (Fe)₂.

Вивільнення заліза із ТФ потребує присутності аніонів, які зв'язуються із спеціальними аніон зв'язуючими дільницями молекули ТФ. Відбувається протонування аніону, що і ініціює вивільнення заліза з молекули ТФ. Відомо, що С - сайт на С - кінці молекули ТФ втрачає залізо повільніше, а ніж N - сайт на N- кінці. Аніони, які беруть участь в процесі вивільнення заліза із молекули ТФ представлені, в основному, HCO^{3-} та H_2PO^{3-} . На сьогодні відомо, що механізми взаємодії ТФ з CD71 та комплексу ТФ-CD71 з клітиною є дуже складними, як і процеси взаємодії ТФ з різними внутріклітинними структурами [33,41].

Синтез ТФ здійснюється в печінці, в нейронах і олігодендроцитів, лімфоцитах. Регулювання синтезу ТФ у лімфоцитах людини здійснюється гама - інтерфероном, інтерлейкінами - 1, - 2, - 6 і фактором некрозу пухлин [35,42]. Гени, що відповідають за експресію CD71, мають також унікальні механізми регуляції. В процесі гемопоєзу ці гени відіграють суттєву роль в експресії антигенів, пов'язаних з клітинною проліферацією. Тому CD71 можуть виступати як мішені при терапії різних лімфопроліферативних захворювань. Імунологічно виділяють три групи ТФ за антигенною структурою (А,В,С) та 6 підгруп (а1, в1, в2, в3, в4, с). Різновидності молекул ТФ формують білкову антигенну систему сироватки крові - систему ТФ.

Властивість ТФ зв'язуватись не тільки із залізом, а й з іншими металами, дозволяє все ширше його використовувати для прицільної терапії певних процесів. Так, галій має імуносупресорні властивості і пригнічує макрофагальні функції, а введений в макрофаги в комплексі з ТФ також впливає на їх імунні функції, що дозволяє розроблювати нові підходи в лікуванні захворювань сполучної тканини. Галієві комплекси з ТФ виявились ефективними у лікуванні хворих дрібноклітинною карциномою легень, сечового міхура, лімфомами [35,36]. Модуляція ТФ Al^{3+} , дозволяє отримувати комплекси, що ефективні в лікуванні пухлин із остеобластоподібних клітин. Створення нових сполук - комплексів з ТФ є перспективним в лікуванні онкологічних захворювань.

У хворих на хронічний алкоголізм виявляють незвичні варіанти будови ТФ [43,45]. Вони або не мають гліканового ланцюжка, або ж він знаходиться в дефектному стані. ТФ хворих на алкоголізм містять у своєму складі менше сіалових кислот - 23,7 нмоль/мг проти 30,4 нмоль/мг у здорових. У частини хворих на алкоголізм ТФ частково представлений асіало-ТФ [44,45]. Названі дефектні форми ТФ є маркерами алкоголізму і хронічної алкогольної залежності. Їх наявність пояснюють порушенням синтетичної функції печінки при алкоголізмі.

Біологічна функція ТФ полягає не тільки у зв'язуванні і транспортуванні заліза, а і посиленому накопиченні його у разі надлишку останнього. Перенавантаження залізом є токсичним для організму [46]. ТФ є ростовим фактором. Без нього не відбувається ріст

більшості клітинних культур *in vitro*. ТФ виявився селективним ростовим фактором таких пухлин як рак простати і дрібноклітинний рак легень [36].

Таким чином, ТФ відіграє суттєву роль в метаболізмі організму в цілому. Крім залізов'язуючої і транспортної функції доведена його роль в імунних реакціях, процесах клітинної проліферації, протипухлинному імунитеті, а розробка кон'югатів ТФ є перспективним напрямком хіміотерапії пухлин, модуляції процесів медикаментозної резистентності.

ФН є білком четвертинної структури, молекула якого складається із сферичної частини – апоферитину (АФ) і центральної порожнини, що містить залізо. АФ є симетричним сферичним білком, що утворений 24 субодинамиціями які оточують центральну порожнину. Зовнішній діаметр молекули АФ має розмір 130 Å, а внутрішній - 80 Å. Особливістю четвертинної будови АФ є наявність в структурі шести пор - отворів діаметром 10 Å через які можуть вільно проходити дрібні молекули. Залізо, що поступає всередину молекули АФ є двовалентним (Fe^{2+}) і спочатку зв'язується із карбоксильними групами залишків глутамінової кислоти в ділянках між субодинамиціями АФ, потім окислюється до трьох валентного (Fe^{3+}), яке і залишається зв'язаним із білком. Fe^{2+} , що потрапляє в середину молекули АФ, існує у вигляді гексагонального кристалу феригідрату ($5Fe_2O_3 \cdot 9H_2O$). Для приєднання заліза до білка і перетворення в Fe^{3+} необхідний молекулярний кисень. ФН у цій реакції відіграє роль оксидази і переносить електрон із відновленого заліза Fe^{2+} на кисень, утворюючи окислене залізо Fe^{3+} . Спочатку накопичення заліза в середині молекули АФ відбувається шляхом приєднання заліза до вже утвореного кристалу заліза. По мірі росту кристалу швидкість включення до нього додаткових молекул заліза зменшується. У стані фізіологічної рівноваги вміст заліза в молекулі ФН складає понад дві тисячі атомів, що становить тільки половину її потенційної ємності. Інгібують включення заліза до ФН коливання рН, температури, іонної сили та наявність іонів цинку (Zn^{2+}). Останній діє шляхом конкуренції за ділянки зв'язування двовалентних металів на внутрішній поверхні білкової оболонки [46]. Білкова оболонка ФН-АФ - як уже вказувалось, складається із 24 субодинамиць, які бувають двох видів Субодинамиці мають неоднакову молекулярну масу, розчинність, різні антигенні, імунологічні та ізоелектричні характеристики. В різних співвідношеннях субодинамиць можуть бути присутні в одній молекулі ФН. Синтез Н- та L-субодинамиць генетично детермінований і регулюється різними генами. Різні кількісні сполучення Н- та L-субодинамиць утворюють велику гетерогенність ізоферментів, тому кожний орган містить специфічний тільки для нього ізофермент із певним співвідношенням Н- та L-субодинамиць. Серце, плацента, злоякісні пухлини, фетальні тканини містять ізоферменти, в структурі яких переважають Н-субодинамиці. ФН печінки і селезінки, навпаки, має переважно L-субодинамиці. Амінокислотний аналіз субодинамиць показав значну спільність їх складу, але встановлено, що L-субодинамиця містить більше лейцину, фенілаланіну та аргініну [46,47]. Органоспецифічність молекулярної структури ФН, забезпечує виконання ними специфічних функцій. Основною функцією ФН вважають зв'язування і накопичення (депонування) заліза в фізіологічно доступній, нетоксичній для організму формі. Ця функція ФН є добре вивченою. Вона забезпечує, в разі потреби, мобілізацію заліза для синтезу гемоглобіну, інших геммістких і негемових залізо містких сполук. Основну заліздепонууючу функцію в організмі виконує ФН печінки. ФН слизової оболонки тонкого кишковика відповідає за перенос заліза, що всмокталось в ентероцити, до ТФ плазми. ФН системи фагоцитуючих макрофагів абсорбує залізо, що вивільняється після деструкції еритроцитів і залізомістких сполук, для процесів його реутилізації. Плацентарний ФН здійснює абсорбцію і перенесення заліза з материнського ТФ до фетального. Слід особливо підкреслити, що передавання заліза від вагітної жінки плоду відбувається проти градієнта концентрації. Трансплацентарний транспорт заліза є активним процесом і відбувається тільки в одному напрямку - від матері до плода. Це призводить до того, що уже після 37 тижня гестації рівень сироваткового заліза і ФН у плода вищий, ніж у матері.

ФН еритроїдних клітин-попередниць забезпечує адекватне потрапляння заліза для потреб гемопоезу. ФН селезінки виконує депонууючу роль і забезпечує віддавання заліза ТФ плазми. Синтезується ФН клітинами печінки, селезінки, кісткового мозку, тонкого кишковика, підшлункової залози, нирок, легень, щитоподібної залози, плаценти а також лейкоцитами. Синтезований в різних органах ФН використовується ними для забезпечення функцій, однак, в невеликих кількостях він поступає в плазму крові.

У клінічній практиці показник вмісту ФН широко використовують для оцінки депонування заліза. Загальновідомо, що зменшення рівня ФН в сироватці крові є ранньою

ознакою латентного дефіциту заліза. У комплексі із змінами інших параметрів заліза він може свідчити за наявність ЗДА. Різде зростання ФН в сироватці крові може свідчити за гемохроматоз чи посттрансфузійний гемосидероз. Нормальний рівень ФН в сироватці при наявності сидеропенічного і анемічного синдромів може свідчити про порушення процесів утилізації заліза в еритроїдних клітинах-попередницях. Рівень ФН в сироватці крові є важливим показником для оцінки метаболізму заліза в організмі донорів. При нерегламентованій участі у донорстві може виникати латентний дефіцит заліза і формуватись анемічний синдром. Тому, у разі допуску до донорства слід орієнтуватись не стільки на показники гемоглобіну і еритроцитів, скільки на рівень ФН [10, 13,14].

Останнім часом виявлені інші фізіологічні функції ФН, які безпосередньо не пов'язані з обміном заліза. ФН може здійснювати цитотоксичний ефект по відношенню до ряду клітин, насамперед, мієлоїдних попередниць гранулоцитів, моноцитів. Встановлено, що процеси мієлосупресії скорельовані з активізацією синтезу Н-субодиниць на рівні геному. Н-ФН здатний здійснювати блокування проліферації, як мієлоїдних так і лімфоїдних клітин. Існує думка, що цей процес може мати захисне значення для упередження злоякісного росту. Механізм пригнічення ФН проліферації клітин пов'язують з його ферооксидазними властивостями. Процес окислення заліза з Fe^{2+} до Fe^{3+} супроводжується перенесенням електрона на молекулярний кисень, утворенням різних радикалів кисню, які є цитотоксичними агентами. Інгібування проліферації відбувається на рівні S-фази клітинного циклу. Цікаво, що ФН супресує нормальні мієлоїдні клітини-попередниці і не супресує клітини-попередниці хворих на лейкози. L-субодиниці феритину не мають ферооксидазних і мієлосупресорних властивостей. Їм приписують функції стабілізаторів структури ФН [46].

Рівень ФН значно зростає при гострих запальних процесах, а також у період після інфікування вірусом набутого імунodefіциту. Таким чином, ФН можна розглядати, як гострофазний протеїн, що має виразні цитотоксичні і цитотропні властивості. Рівень ФН в сироватці крові збільшується при наявності різного типу пухлин в організмі: раку яєчників, простати, підшлункової залози, легень, прямої кишки, гепатоцелюлярній карциномі, тощо [46]. Концентрація ФН підвищується і при різних захворюваннях печінки (гепатити, цироз, тощо), які супроводжуються деструкцією гепатоцитів. При цьому ФН безпосередньо вивільняється із клітин печінки, яка є його депо. Отже, підвищення вмісту ФН в сироватці крові може бути як онкомаркером, так і ознакою захворювання печінки.

Висновки. Ступінь розвитку біологічних і медичних наук наразі дозволяє стверджувати, що гепсидин є основним регуляторним пептидом, що забезпечує гомеостаз заліза в організмі. Наукові пошуки тривають і невдовзі ми ще глибше наблизимось до розуміння механізмів його забезпечення. Очевидно, будуть встановлені нові субстанції, можливо, ключові, знання особливостей обміну яких дозволить повноцінніше справлятися з порушеннями обміну заліза.

Показники відсотка НТФЗ та вмісту ТФ в сироватці відображують стан транспортного фонду заліза в організмі. Їх визначення має важливе діагностичне і диференційно - діагностичне значення у визначенні порушень метаболізму заліза.

Нові дані відносно функцій ТФ та його участі у метаболізмі свідчать про те, що визначення його параметрів при різних захворюваннях є перспективним напрямком лабораторних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Green JP, Arber DA, Glader B. (eds.) Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2014. 2278.
2. Белоус АМ, Конник КТ. Физиологическая роль железа: монография. Киев: Наук. думка, 1991. 104.
3. Cannone-Herdaux F, Donovan A, Delaby C, Wang H, Gros P. Comparative studies of duodenal and macrophage ferroportin proteins. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2006. 290: G156-163.
4. Cherukuri S, Potla R, Sarkar J, Nurko S, Harris LZ, Fox PL Unenspected role of ceruloplasmin in intestinal iron absorption. Cell Metabol. 2005. 45:309-319.
5. Видиборець СВ (ред.) Залізодефіцитна анемія: навч. посібник. Вінниця-Бориспіль: ТОВ «Меркьюрі-Поділля». 2012. 238.
6. Бугланов АА, Саяпина ЕВ, Тураева АТ. Биохимическая и клиническая роль железа. Гематология и трансфузиология. 1991. 36(9):44-45.

7. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J. Biol. Chem.* 2000. 275(19): 906-912.
8. Видиборець СВ, Андріяка АО. Фізіологічна роль гепсидину як центрального регулятора метаболізму заліза (огляд літератури). *Сімейна медицина.* 2017. 1(69): 154-157.
9. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepsidin – central regulator of iron metabolism. *E.J. Haematol.* 2007. 78(1): 3-10.
10. Видиборець СВ, Сергієнко ОВ. Донорство крові та метаболізм заліза: монографія. Вінниця-Бориспіль: ТОВ «Меркьюрі-Поділля». 2012. 144.
11. Дерпак ЮЮ. Коррекция выявленных нарушений обмена железа у регулярных доноров крови. *Медицинская наука и здравоохранение Урала.* 2015. 1: 34-37.
12. Дерпак ЮЮ. Сравнительный анализ показателей железосвязывающей способности и сыворотки крови у регулярных доноров крови. *Медицинская наука и здравоохранение Урала.* 2012. 4: 56-58.
13. Выдыборец СВ, Дерпак ЮЮ. Диагностическое значение определения ферритина у активных доноров крови. *Медицинская наука и здравоохранение Урала.* 2015. 4: 82-85.
14. Сергієнко ОВ, Видиборець СВ. Діагностика та корекція прихованих порушень метаболізму еритроцитів у донорів крові: монографія. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика. 2011. 159.
15. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood.* 2000. 96 (13): 4020–4027.
16. Eisenstein RS, Blaming KP. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* 1996. 128: 2295–2298.
17. Park CH, Valore EV, Waring AJ. et al. Hepsidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 2001. 276: 7806–7810.
18. Hunter HN, Fulton DB, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, a antibacterial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J. Biol. Chem.* 2002. 277: 37597–37603.
19. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B. et al. A new mouse liverspecific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem.* 2001. 276: 7811–7819.
20. Fleming RE, Sly WS. Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding. *J. Clin. Inv.* 2001. 108: 521–522.
21. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood.* 2002.100: 3776–3781.
22. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2002. 99: 4596–4601.
23. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepsidin a putative mediator of anemia of inflammation is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003. 101: 2461–2463.
24. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, et al. Time-course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood.* 2005. 106 (5): 1864–1866.
25. Nemeth E, Rivera S, Gabajan V. et al. IL6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Inv.* 2004. 113 (9): 1271–1276.
26. Yoon D, Pastore YD, Divoky V. et al. Hypoxia-inducible factor-1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse. *J. Biol. Chem.* 2006. 281 (35): 25703–25711.
27. Papanikolaou G., Tzilianos M., Christakis J.I. (2005) Hepsidin in iron overload disorders. *Blood.* vol.10, pp. 4103–4105.
28. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM. et al. Hepsidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology.* 2002. 123: 835–844.
29. Leong W, Lonnerdal B. Hepsidin the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. *J. Nutr.* 2004. 134: 1–4.
30. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI. Hepsidin in iron overload disorders. *Blood.* 2005. 10: 4103–4105.
31. Andrews N.C. (2004) Anemia of inflammation: the cytokine – hepsidin link. *J.Clin.Invest.* vol. 113(9), pp. 1251-1253.
32. Бахрамов СМ, Казакбаева ХМ, Бугланов АА. Трансферрин: роль в обмене железа и некоторые клинические аспекты. *Гематолог. и трансфузиолог.* 1987. 35(3): 39-42.
33. Sotogaku N, Hirunuma R, Endo K. et al. In vitro binding assay of the trace elements in bovine serum proteins. *RIKEN Accel. Progr. Rept.* 1996. 30: 112.
34. Olaranmi O, Stores JB, Pathan S, Britigan EB. Polyvalent cationic metals induce the rate of transferrin - independent iron acquisition by HL -60 cells. *J.Biol. Chem.* 1997. 272(5): 2599-2606.
35. Жаворонков АА, Кудрин АВ. Иммунные функции трансферрина. *Гематолог и трансфузиолог.* 1999. 44(2): 40-43.
36. Weiner RE, Avis I, Neumann RD, Mulshine JL. Transferrin dependence of Ga (NO₃)₃ inhibition of growth in human - derived small cell lung cancer cells. *J.Cell.Biochem.* 1996. Suppl. (24): 276-287.
37. Toyokuni S. Iron - induced carcinogenesis: The role of redox regulation. *Free Radic. Biol. Med.* 1996. 20(4): 553-566.

38. Young SP, Fahmy M, Golding S. Ceruloplasmin, transferrin and apoferritin facilitate iron release from human liver cells. *FEBS Lett.* 1997. 411(1): 93-96.
39. Ali Stuart A, Hammaerschmidt F, Steinkasserrer A. Resolution of all four transferrin isoforms produced during the iron binding process using multizone electrophoresis. *Anal. Biochem.* 1996. 238(1): 93-94.
40. Baldus M, Walter H, Thies K. Transferrin receptor assay and zinc protoporphyrin as markers of iron-deficient erythropoiesis in end-stage renal disease patients. *Clin. Nephrol.* 1998. 49(3): 186-192.
41. Li H, Sadler PJ, Sun H. Rationalisation of the strength of metal binding to human serum transferrin. *Eur.J.Biochem.* 1996. 242(2): 387-393.
42. Brock JH. The role of transferrin in lymphocyte transformation / *Haematologia.* 1984. 17(2): 187-198.
43. Arndt T, Hackler R, Muller T, et al. Increased serum concentration of carbohydrate-deficient transferrin in patients with combined pancreas and kidney transplantation. *Clin Chem.* 1997. 43(2): 344-351
44. Renner F, Kanitz R-D. Quantification of carbohydrate-deficient transferrin by ion exchange chromatography with an enzymatically prepared calibrator. *Clin. Chem.* 1997. 43(3): 485-490.
45. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and nonalcoholic liver diseases / Bell H, Skinningsrud A, Raknerud N, Try K. *J.Intern.Med.* 1994. 236(3): 315-322.
46. Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Ferritin in iron metabolism: Diagnosis of anemias. 2nd ed. Wien, New York: Springer, 1995. 113.
47. Urushizaki I. Trends in research of iron binding proteins. *Acta haematol. Jap.* 1986. 49(8): 1620-1626.