

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВЗАИМОСВЯЗИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И ЦИНКА

Ю.В. Детков

к.м.н., заслуж. врач РФ, гл. врач, ГБУЗ «Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса» (Санкт-Петербург)
E-mail: db19@zdrav.spb.ru

М.Г. Скальная

д.м.н., профессор, АНО «Центр биотической медицины», Сателлитный центр института микроэлементов ЮНЕСКО (Москва)

А.А. Никоноров

д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет

Е.А. Никонорова

врач дерматовенеролог, АНО «Центр биотической медицины», Сателлитный центр института микроэлементов ЮНЕСКО (Москва)
E-mail: nikonорова_evg@mail.ru

Рассмотрены молекулярные механизмы обеспечения обмена и реализации основных биологических функций таких эссенциальных микроэлементов, как железо и цинк. Отмечена возможность их взаимного влияния на формирование микроэлементного дисбаланса и развитие патологических состояний. Показано, что вопрос взаимоотношения цинка и железа при применении препаратов для профилактики и лечения железодефицитных и цинкдефицитных состояний все еще остается весьма спорным и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: микроэлементы, цинк, железо, профилактика.

Проблема участия макро- и микроэлементов в патогенезе многих заболеваний является весьма актуальной [1, 2]. Дефицит ряда эссенциальных микроэлементов (селен, цинк, железо, йод, марганец) и интоксикация токсичными микроэлементами (ртуть, свинец, мышьяк) способствуют росту частоты злокачественных новообразований кожи, мозга, желудочно-кишечного тракта, лимфопролиферативных заболеваний, инфекционных патологий, аутоиммунных и дегенеративных заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, болезнь Альцгеймера) [3–5]. Следует отметить, что на микроэлементный баланс современного человека значительное влияние оказывают характер питания, факторы окружающей среды и характер трудовой деятельности [6]. С этой точки зрения наибольшее внимание исследователей привлекают эссенциальные микроэлементы железо и цинк, дефицит которых остается на данный момент глобальной проблемой, особенно у женщин и детей.

Цинк, кроме его кофакторной роли в функционировании металлоферментов [1], обеспечивающих функционирование различных специфических и общих метаболических путей, также выполняет и ряд функций, не связанных с ферментативной активностью [7]. Так, цинк необходим для реализации процесса синтеза белка, в том числе коллагена. Этот элемент является участником сигнальных путей регуляции деления и дифференцировки клеток, реализации Т-клеточного иммунитета, а также метаболического эффекта полового гормона дегидротестостерона. Он обеспечивает депонирование инсулина в α -клетках островков Лангерганса подже-

лудочной железы в специфических гранулах (Zn-инсулин, димерный и тетрамерный). Цинк играет важнейшую роль в процессах регенерации кожи, роста волос и ногтей, секреции сальных желез, обмена одного из основных структурных антиоксидантов – α -токоферола [7, 8].

Всасывание цинка происходит преимущественно в тонком кишечнике посредством облегченной диффузии. Транспорт цинка через базолатеральную мембрану осуществляется при помощи белков-переносчиков (ZnT1). При этом ключевую роль в усвоении цинка, а также поддержании баланса между его всасыванием и эндогенной секрецией клетками поджелудочной железы и кишечника играют металлотионеины [9]. Всосавшийся цинк транспортируется в крови в связанном с альбумином состоянии, и большая часть его поступает в печень (главное депо), а также в костную и мышечную ткань. В норме цинк выводится через желудочно-кишечный тракт. Благодаря весьма значительным количествам цинка, выделяемым в двенадцатиперстную кишку, потери этого микроэлемента в тонком кишечнике являются основным фактором его гомеостаза. Содержание цинка в моче человека изо дня в день постоянно и составляет от 0,6 до 0,8 мг в сутки. При дефиците цинка его концентрация в моче снижается, что отражает режим активации его реабсорбции в почках [10].

Железо играет одну из ключевых ролей в жизнеобеспечении клеток: является компонентом гемоглобина и миоглобина, принимает участие в росте и пролиферации клеток, является кофактором ферментов тканевого дыхания, синтеза ДНК и

коллагена, каталазы, пероксидазы и т.д. Поступающее с пищей железо находится в окисленной форме Fe^{+3} . На апикальной поверхности энтероцита при помощи дуоденального аскорбатзависимого цитохрома b (Dcytb) оно преобразуется в Fe^{+2} , а затем с помощью двухвалентного транспортера металла (DMT-1) перемещается к базолатеральной поверхности клетки. При этом транзит железа через энтероцит является pH-зависимым процессом. Захват железа DMT-1 осуществляется в соответствии с уровнем лабильного пула железа. Транспорт через базолатеральную мембрану в кровотока происходит при помощи ферропортина-1, после чего железо в связанной с трансферрином форме переносится в клетки организма [11,12].

Следует отметить, что железodefицитная анемия часто является результатом недостатка железа в пище, низкого потребления мяса и высокого – продуктов растительного происхождения, содержащих фитаты (D-мио-инозитол-1,2,3,4,5,6-гексафосфат), а также возможного поступления с пищей ингибиторов всасывания этого металла. Было показано, что дети с дефицитом железа часто страдают и от дефицита цинка, а недостаточное потребление мяса и высокое – фитатов снижает биодоступность цинка [13]. Исследования последних лет показали, что недостаток железа и цинка часто идут рука об руку, поэтому было бы логично предположить, что употребление комплексных препаратов, содержащих железо и цинк вместе позволило бы решить данную проблему. Однако в данном вопросе не все так ясно, как могло бы быть.

Известно, что комбинированное использование препаратов железа и цинка у детей не является оптимальным для профилактики и лечения анемии, в отличие от изолированного применения железа [14]. В исследовании, проведенном при участии 47 беременных женщин было обнаружено, что использование препаратов железа приводило к снижению всасывания цинка, его концентрации в плазме и, что более важно, в пуповинной крови, что может быть риском возникновения его дефицита у плода [15]. Также было продемонстрировано, что высокое потребление негемового железа может снижать всасывание цинка [16, 17]. Причем при употреблении сульфата цинка как источника неорганического цинка и сульфата железа как источника негемового железа в соотношении Fe/Zn 1:1 всасывание цинка снижалось незначительно, а при соотношениях Fe/Zn 2:1 или 3:1 – существенно. При этом гемовое железо не влияло на всасываемость неорганического цинка даже в соотношении 3:1 [17]. С другой стороны, при увеличении соотношения Zn/Fe всасывание железа также снижалось [18].

При изучении возможных механизмов данного конкурентного ингибирования, которое многие годы считалось связанным с DMT-1, не было по-

казано его роли в транспорте цинка через апикальную мембрану [19].

Однако Walker и коллеги в обзоре проведенных плацебо-контролируемых рандомизированных испытаний в группах риска дефицита цинка и железа (дети до 5 лет и женщины детородного возраста, беременные и не беременные) показали, что не было выявлено существенных негативных результатов комбинированного применения металлов (кроме того, что положительный эффект сочетанного применения был ниже, чем изолированного действия цинка или железа) или изолированного потребления цинка на метаболизм железа [20, 21].

Таким образом, можно сделать вывод, что вопрос взаимоотношения цинка и железа при применении препаратов для профилактики и лечения железо- и цинкдефицитных состояний все еще остается весьма спорным, а имеющиеся литературные данные – противоречивыми.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Велданова М.В., Скальный А.В. Экологический портрет человека и роль микроэлементов. М.: Изд-во КМК. 2001. 236 с.
2. Патологическая физиология обмена веществ: Учеб. пособие / Под ред. В.Н. Цыгана. СПб.: СпецЛит. 2013. 335 с.
3. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2004. 368 с.
4. Ибрагимова М.Я., Сабирова Л.Я., Березкина Е.С., Скальная М.Г., Жданов Р.И., Скальный А.В. Взаимосвязь дисбаланса макро- и микроэлементов и здоровье населения (обзор литературы) // Казанский медицинский журнал. 2011. Т. 92. № 4. С. 606–609.
5. Fraga C.G. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health // Molecular aspects of medicine. 2005. V. 26. № 4. P. 235–244.
6. Campbell J.D. Minerals and disease // Journal of Orthomolecular Medicine. 1995. V. 10. P. 177–188.
7. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008. 544 с.
8. Tapiero H., Tew K.D. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2003. V. 57. № 9. P. 399–411.
9. Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life // Advances in Nutrition: An International Review Journal. 2013. V. 4. № 1. P. 82–91.
10. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Маталлотнионы. Одесса: Чорномор'я. 2011. 428 с.
11. Prasad A.S. Zinc in humans: health disorders and therapeutic effects // Микроэлементы в медицине. 2014. Т. 15. № 1. С. 3–12.
12. Мецержакова Л.М. и др. Основные механизмы регуляции обмена железа и их клиническое значение // Онкогематология. 2014. № 3.
13. Crichton R. Iron metabolism: from molecular mechanisms to clinical consequences. John Wiley & Sons. 2016.
14. Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption // J. Nutr. 2000. № 130(suppl). P. 1378S–83S.
15. Lind T. et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: ef-

- fects on growth and development // The American journal of clinical nutrition. 2004. V. 80. № 3. P. 729–736.
16. O'Brien K.O. et al. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women // Journal of Nutrition. 2000. V. 130. № 9. P. 2251–2255.
 17. Solomons N.W., Jacob R.A. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc // Am. J. Clin. Nutr. 1981. № 34. P. 475–482.
 18. Sandstrom B., Davidsson L., Cederblad A., Lonnerdal B. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption // J. Nutr. 1985. № 115. P. 411–414
 19. Rossander-Hulten L., Brune M., Sandstrom B., Lonnerdal B., Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans // Am. J. Clin. Nutr. 1991. № 54. P. 152–156.
 20. Yamaji S. et al. Zinc regulates the function and expression of the iron transporters DMT1 and IREG1 in human intestinal Caco-2 cells // FEBS letters. 2001. V. 507. № 2. P. 137–141.
 21. Walker C.F. et al. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials // Am. J. Clin. Nutr. 2005. V. 82. № 1. P. 5–12.

Поступила 20 июня 2017 г.

THE PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF THE IRON AND ZINC INTERACTIONS

© Authors, 2017

V.Yu. Detkov

Ph.D. (Med.), Honored Doctor of Russia, Chief Doctor, Children's City Hospital № 19 named after K.A. Rauhуса (Saint-Petersburg)
E-mail: dg19@zdrav.spb.ru

M.G. Skalaya

Dr.Sc. (Med.), Professor, ANO Centre for Biotic Medicine, Satellite Centre of UNESCO Institute of Trace Elements (Moscow)

A.A. Nikonorov

Dr.Sc. (Med.), Professor, Orenburg State Medical University

E.A. Nikonorova

Dermatovenerologist, ANO Centre for Biotic Medicine, Satellite Centre of UNESCO Institute of Trace Elements (Moscow)
E-mail: nikonorova_evg@mail.ru

The molecular mechanisms for providing basic biological functions and metabolism of the essential trace elements (TE) such as iron and zinc are examined. The possibility of their mutual influence on the formation of TE imbalance and the development of pathological conditions is shown. It is shown that the relationship between zinc and iron in the supplements using for the prevention and treatment of iron- and zinc-deficient states is still controversial and requires further study.

Key words: trace elements, zinc, iron, prevention.

REFERENCES

1. Agadzhanjan N.A., Veldanova M.V., Skal'nyj A.V. Jekologicheskij portret cheloveka i rol' mikrojelementov. M.: Izd-vo KMK. 2001. 236 s.
2. Patofiziologija obmena veshhestv: Ucheb. posobie / Pod red. V.N. Cygana. SPb.: SpecLit. 2013. 335 s.
3. Panchenko L.F., Maev I.V., Gurevich K.G. Klinicheskaja biohimija mikrojelementov. M.: GOU VUNMC MZ RF. 2004. 368 s.
4. Ibragimova M.Ja., Sabirova L.Ja., Berezkina E.S., Skal'naja M.G., Zhdanov R.I., Skal'nyj A.V. Vzaimosvjaz' disbalansa makro- i mikrojelementov i zdo-rov'e naselenija (obzor literatury) // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2011. T. 92. № 4. S. 606–609.
5. Fraga C.G. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health // Molecular aspects of medicine. 2005. V. 26. № 4. P. 235–244.
6. Campbell J.D. Minerals and disease // Journal of Orthomolecular Medicine. 1995. V. 10. P. 177–188.
7. Oberlis D., Harland B., Skal'nyj A. Biologicheskaja rol' makro- i mikrojelementov u cheloveka i zhivotnyh. SPb.: Nauka, 2008. 544 s.
8. Tapiero H., Tew K.D. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metalloproteins // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2003. V. 57. № 9. P. 399–411.
9. Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life // Advances in Nutrition: An International Review Journal. 2013. V. 4. № 1. P. 82–91.
10. Shafran L.M., Pytcheva E.G., Bol'shoj D.V. Matalloproteiny. Odessa: Chornomor'ja. 2011. 428 s.
11. Prasad A.S. Zinc in humans: health disorders and therapeutic effects // Mikrojelementy v medicine. 2014. T. 15. № 1. S. 3–12.
12. Meshherjakova L.M. i dr. Osnovnye mehanizmy reguljacji obmena zheleza i ih klinicheskoe znachenie // Onkogematologija. 2014. № 3.
13. Crichton R. Iron metabolism: from molecular mechanisms to clinical consequences. John Wiley & Sons. 2016.
14. Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption // J. Nutr. 2000. № 130(suppl). P. 1378S–83S.
15. Lind T. et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: effects on growth and development // The American journal of clinical nutrition. 2004. V. 80. № 3. P. 729–736.
16. O'Brien K.O. et al. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women // The Journal of nutrition. 2000. V. 130. № 9. P. 2251–2255.
17. Solomons N.W., Jacob R.A. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc // Am. J. Clin. Nutr. 1981. № 34. P. 475–482.
18. Sandstrom B., Davidsson L., Cederblad A., Lonnerdal B. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption // J. Nutr. 1985. № 115. P. 411–414
19. Rossander-Hulten L., Brune M., Sandstrom B., Lonnerdal B., Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans // Am. J. Clin. Nutr. 1991. № 54. P. 152–156.
20. Yamaji S. et al. Zinc regulates the function and expression of the iron transporters DMT1 and IREG1 in human intestinal Caco-2 cells // FEBS letters. 2001. V. 507. № 2. P. 137–141.
21. Walker C.F. et al. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials // Am. J. Clin. Nutr. 2005. V. 82. № 1. P. 5–12.