

© Г.Д.Шостка, 1999
УДК 612.392.45:616.61-008.64-036.12

Г.Д. Шостка

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

G.D.Shostka

IRON METABOLISM IN CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра медико-социальной экспертизы при внутренних болезнях Института усовершенствования врачей-экспертов, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: уремия, гемодиализ, метаболизм и баланс железа.

Key words: uremia, hemodialysis, metabolism and balance of iron.

С использованием рекомбинантного человеческого эритропоэтина (РЭПО) для лечения анемии возродился интерес к метаболизму железа у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [17, 24, 25]. Стало очевидным, что без глубокого понимания особенностей гомеостаза железа при уремии существенно затрудняется выбор тактики лечения нефрогенной анемии. В настоящей работе предпринята попытка систематизировать современные данные о метаболизме железа у здоровых людей и у лиц, страдающих ХПН.

В норме в организме мужчин содержится около 4,0 г железа. У здоровых женщин детородного периода общее содержание железа существенно ниже и составляет 2,3 г [2, 23]. Если учесть, что у мужчин ежедневно экскретируется и всасывается около 1 мг, а у женщины — 2 мг железа, полное обновление пула металла в организме произойдет, соответственно, через 11 лет и 3,3 года. Для поддержания достаточных запасов железа в организме скорость его обмена у женщин должна быть в 3—4 раза выше, чем у мужчин. На самом деле столь значимые различия в скорости обновления железа у лиц разного пола отсутствуют, и дефицит железа гораздо чаще развивается у женщин. В силу этого, клетки мышечных тканей у женщин лучше адаптированы к длительному функционированию в условиях относительной сидеропении и гипоксии, с чем в первую очередь связаны особенности приспособления их организма к физическим нагрузкам, хорошо знакомые врачам спортивной медицины.

Единственным источником поступления железа в организм является желудочно-кишечный тракт. Удаляется железо из организма вместе со слущивающимся эпителием и придатками кожи (базальная экскреция, равная

0,3 мг/сут), а также при кровопотерях (основная экскреция, равная 0,7—1,7 мг/сут), которые у здоровых мужчин составляют около 2 мл/сут, а у женщин, при наличии менструаций, — 4—5 мл/сут [2]. Экскрецию из организма избытков железа осуществляют почки, в канальцевых клетках которых активно синтезируется удаляемый с мочой ферритин. Массивной протеинурии сопутствует частичная потеря железа с трансферрином.

Железо распределено в организме таким образом, что основная его доля находится в составе простетической группы гема эритроцитов и миоцитов [2, 26]. В эритроидной клетке в ходе деления и созревания в течение 3—5 сут железо из 3-валентного (Fe^{3+}) превращается в 2-валентное (Fe^{2+}). За короткий период времени концентрация железа в ней по сравнению с окружающей средой увеличивается в 7000 раз, при этом энергетический потенциал депонированного железа возрастает в 10^{20} раз [26]. Вне эритроидных клеток и миоцитов 2-валентное железо представлено в составе гемовых ферментов и миоглобина. Запасное и транспортное 3-валентное железо, обладая в 10^{16} меньшей активностью, распределяется в организме более равномерно, так что ферритин и гемосидерин в равной мере содержатся как в костном мозге, так и в паренхиматозных органах (табл. 1).

В регуляции баланса железа участвуют ряд ферропротеинов [2, 23]. Транспортные ферропротеины (трансферрин и ферритин) располагаются внутри- и внеклеточно. Регуляторные ферропротеины (трансферриновый рецептор, железо-регуляторный протеин или фактор, низкомолекулярный переносчик железа цитоплазмы) находятся в цитоплазме всех клеток организма.

Трансферрин имеет молекулярную массу около 8 кД. Циркулирующий в крови белок актив-

Таблица 1
Содержание железа в организме здорового человека

Показатель	Мужчина		Женщина	
	Абсолютное содержание, г	Доля (%) от общего содержания	Абсолютное содержание, г	Доля (%) от общего содержания
Fe ³⁺	0,003	0,1	0,003	0,1
Трансферрин				
Ферритин (гемосидерин)	1,4	34,5	0,3	12,8
Всего	1,403	34,6	0,303	12,9
Fe ²⁺	2,5	61,7	1,9	81,1
Гемоглобин эритроидных клеток				
Миоглобин	0,14	3,4	0,13	5,6
Гемовые ферменты	0,01	0,3	0,01	0,4
Всего	2,65	65,4	2,04	87,1
Итого	4,053	100	2,343	100

но синтезируется в печени и полупериод его обновления равен 8 сут. Регуляторный ген синтеза трансферрина расположен на длинном плече 3-й хромосомы. Белок прочно связывает 1—2 атома Fe³⁺ и переносит их в кислые вакуоли цитоплазмы клеток, на поверхности которых имеются соответствующие рецепторы. В слизистой оболочке тонкой кишки трансферрин осуществляет внутриклеточный транспорт Fe³⁺, что является важной составляющей его абсорбции [9, 12]. Освободившийся от железа трансферрин в неизменном виде возвращается обратно в плазму. Трансферрин лишь на 30% насыщен железом. Свободные от железа сайты молекулы трансферрина способны связывать другие металлы, такие как медь, кобальт, алюминий, хром и т.д. Дефицит железа активизирует синтез трансферрина, что ведет к повышению абсорбции не только железа, но и других металлов (алюминий, свинец, хром и т.д.) в кишечнике и более интенсивному их поступлению во все клетки организма, содержащих металлопротеины [12, 13]. Гиперкатаболизм белков, сопутствующий голоданию, сепсису, лихорадке, мальабсорбции и т.д., сопровождается снижением синтеза трансферрина. В норме содержание трансферрина сыворотки равно 250—370 мг/л (45—66 мкмоль/л). В нейтральной среде трансферрин способен удерживать 2 атома металла, тогда как в кислой — только 1 атом. В диапазоне насыщения трансферрина от 10 до 80% отмечается самый низкий захват железа клетками моноцитарно-макрофагальной системы (ММС). Но если насыщение трансферрина составляет менее 10% или повышается более 80%, захват железа клетками ММС резко возрастает, что отражает имеющуюся в организме существенную вариабельность механизмов транспорта железа в условиях гипо-, нормо- и гиперсидеремии [2]. Другие пути поступления железа в клетки изучены поверхностно.

Трансферриновый рецептор относится к трансмембранным белкам с молекулярной массой 94 кД, который содержат все клетки, кроме зрелых эритроцитов. Больше всего белка выявляется на поверхности эритроидных предшественников, гепатоцитов и клеток плаценты. Ген его синтеза локализуется на длинном плече 3-й хромосомы. Трансферриновый рецептор захватывает из окружающей среды 2 молекулы трансферрина, соединенного с железом, и передает их внутрь клетки, а затем освободившийся от железа трансферрин отдает обратно в плазму. Больше всего трансферриновых рецепторов синтезируются клетками

печени, так как суммарное содержание их в организме на порядок выше, чем предшественников эритропоэза. Полагают, что через регуляцию скорости синтеза трансферриновых рецепторов реализуется контроль поступления железа в клетки [21, 23]. Трансферриновые рецепторы обнаруживаются в сыворотке крови. Их концентрация повышается при сидеропении и снижается при сидеремии, что косвенно позволяет судить о запасах железа в организме.

Ферритин имеет молекулярную массу 440 кД. Молекула белка состоит из 24 субъединиц, которые, в свою очередь, содержат легкие (L) и тяжелые (H) цепи [2, 31]. Ген синтеза L-цепей локализован на 19-й хромосоме, а ген синтеза H-цепей — на 11-й хромосоме. Сферическая поверхность ферритина на 17—25% насыщена железом и удерживает в виде строго упорядоченных гидрофосфатных мицелл до 4500 его атомов. Молекулы ферритина склонны к агрегации и полимеризации.

Ферритин, в составе которого преобладают L-цепи, электрофоретически более подвижен и называется «анаболическим». В эритроидных клетках его синтез всегда жестко увязан с продукцией гемоглобина. Он интенсивно накапливается в самых молодых ядерных эритроидных предшественниках перед началом разворачивания генетической информации синтеза гема [2, 30]. По мере созревания ядерных эритроидных клеток и с образованием определенного количества гемоглобина, продукция «анаболического» ферритина резко замедляется. Синтез второго типа ферритина — «катаболического» — с образованием гемоглобина столь тесно не увязан [30]. Этот ферритин, активно синтезирующийся клетками ММС и лимфоидными предшественниками, имеет самое непосредственное отношение к формированию различных типов иммунологических реакций в организме [10, 32].

Лизосомальные ферменты, осуществляя протеолиз ферритина, превращают его в плохо растворимую форму — гемосидерин. У здоровых людей гемосидерин составляет 30% пула запасного Fe^{3+} . Молекула гемосидерина на 45% насыщена железом. Гемосидерин, являясь естественной стабильной формой запасов железа, накапливается в органеллах клеток, что свидетельствует об активации продукции свободных радикалов, повреждающих клеточные структуры. При избытке железа продукция «катаболического» ферритина в клетках всегда нарастает [2]. Полагают, что активация образования гемосидерина является свидетельством сочетания генетического дефекта обмена железа (например, сахарный диабет, гемохроматоз) и избыточного поступления железа в организм через желудочно-кишечный тракт или с гемотранфузиями [19, 26].

Нормальное содержание ферритина в плазме у женщин колеблется от 10 до 200 мкг/л, а у мужчин — от 15 до 400 мкг/л. Если учесть, что 1 мкг/л ферритина соответствует 10 мг запасного железа, то общие запасы железа в организме мужчин составляют 150–4000 мг, а у женщин — 100–2000 мг. Механизм, обеспечивающий регуляцию функции «памяти» величины пула запасного железа в организме, не раскрыт. Но его существование подтверждается тем, что при разном исходном содержании гемоглобина взаимоотношения между запасами железа и уров-

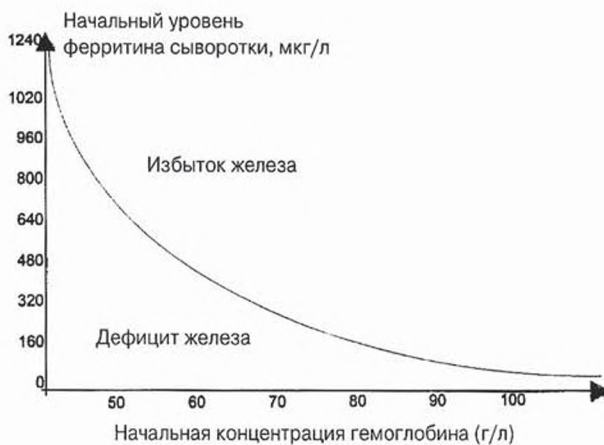


Рис. 1. Взаимосвязь между запасами железа, уровнем ферритина и концентрацией гемоглобина.

нем ферритина претерпевают существенные изменения (рис.1). Это затрудняет диагностику истинной сидеропении у больных с так называемыми гипозэритропоэтиновыми анемиями, к которым относится и нефрогенная анемия.

На поверхности некоторых клеток (нормобласты, клетки ММС, лимфоидные предшест-

венники, клетки почечных канальцев) имеются рецепторы обменивания внутри- и внеклеточного ферритина, что существенно усложняет модель баланса железа в организме. Впервые механизм транспорта железа через клеточную мембрану в виде ферритина описан в начале шестидесятых годов Бессисом и Бретон-Гориусом, но существование рецепторов ферритина на клетках было доказано совсем недавно [20].

Железо-регуляторный протеин (Fe-РП) — регулирует скорость синтеза трансферриновых рецепторов и ферритина в клетках [22, 29, 32]. По структуре Fe-РП схож с цитоплазматической аконитазой. Он содержит в составе молекулы активные ионы железа и серы. Белок обладает отчетливым амбивалентным свойством, которое достаточно хорошо изучено. Так, если в цитоплазме клетки в избытке накапливается железо, Fe-РП, воздействуя на Fe-ответные элементы соответствующих матричных РНК, активирует синтез ферритина и угнетает синтез рецепторов трансферрина. Вероятно, в первую очередь, ускоряется продукция «катаболического» ферритина и тем самым активная форма Fe^{2+} быстро переводится в мало активную форму Fe^{3+} . Одновременно с этим уменьшается число рецепторов трансферрина на поверхности клетки, что препятствует поступлению железа из плазмы. Наоборот, при низком содержании железа в клетке Fe-РП через те же Fe-ответные элементы матричных РНК угнетает синтез ферритина и активирует синтез трансферриновых рецепторов. В результате этого увеличивается поступление железа из плазмы в низкомолекулярный пул железа клеток и тем самым обеспечивается достаточный синтез гемосодержащих протеинов. Роль Fe-РП исключительно важна в регуляции обмена железа неэритроидных клеток, для которых избыточное содержание Fe^{2+} в цитоплазме крайне опасно. В эритроидных предшественниках ведущим регуляторным механизмом поступления железа в клетки выступают какие-то пока не уточненные элементы программы предстоящей скорости синтеза гемоглобина, которые определяют пул накопления железа в составе «анаболического» ферритина [26]. При этом регуляторная функция Fe-РП отодвигается на второй план.

Цитоплазматический переносчик железа (ЦП-Fe) — низкомолекулярный белок или пептид с молекулярной массой около 5 кД, который в цитоплазме клеток переносит Fe^{+2} к месту синтеза гема (митохондрии) или ферритина. В составе низкомолекулярного переносчика содержится 1–5% всего внутриклеточного пула железа [2]. Строение и механизмы функционирования ЦП-Fe пока не уточнены, но именно ему отводится ведущая роль в перемещении железа меж-

ду цитоплазматическими клеточными структурами, осуществляющими синтез ферропротеинов.

Гем — простетическая группа, которая, находясь в составе гемопротеинов (гемоглобин, миоглобин, железосодержащие ферменты), в виде активной формы (Fe^{+2}) удерживает основную долю железа организма (более 65%). Все клетки, за исключением зрелых эритроцитов, сперва синтезируют гем, который соединяется затем с белковой частью какого-либо гемопротеина. Синтез гема — филогенетически один из самых древних процессов в живой природе — в организме человека регулируется 8 ферментами (4 из них размещены в цитоплазме, а 4 — в митохондриях) и строго контролируется простым механизмом обратной связи, когда накопление свободного субстрата в цитоплазме автоматически подавляет его синтез [26]. Эритроидные клетки способны накапливать в митохондриях большое количество железа и для них перепроизводство гема не столь опасно, как для других клеток организма. Регуляция последовательности синтеза гема в клетках тканей и в эритроидных предшественниках контролируется генетически разными модификациями ферментов (табл.2).

Таблица 2
Ферменты, обслуживающие синтез гема в тканях и эритроидных клетках

Локализация в клетках	Клетки тканей	Эритроидные предшественники
Митохондрии	АЛК-синтетаза—ТС	АЛК-синтетаза—ЭС
Цитоплазма	АЛК-дегидратаза—ТС	АЛК-дегидратаза—ЭС
		(CFU-E содержат АЛК-дегидратазу—ТС и ЭС)
Цитоплазма	ПБГ-дезаминаза—ТС	ПБГ-дезаминаза—ЭС
Цитоплазма	Уроген III-синтетаза	Уроген III-синтетаза
Цитоплазма	Уроген III-декарбоксилаза	Уроген III-декарбоксилаза
Митохондрии	Копроген III-оксидаза	Копроген III-оксидаза
Митохондрии	Протоген III-оксидаза	Протоген III-оксидаза
Митохондрии	Феррохелатаза	Феррохелатаза

Примечание. ТС — тканевая специфичность фермента; ЭС — эритроидная специфичность фермента. Другие объяснения даны в тексте.

Различия генетического контроля синтеза гема в клетках тканей («тканевый» гем) и в эритроидных предшественниках («эритроидный» гем) были раскрыты лишь в последние годы [26]. Оказалось, что синтез «тканевого» и «эритроидного» гема на начальных этапах обеспечивается ферментами, имеющими строгую специфичность. Это относится к таким ферментам, как синтетаза и дегидратаза аминолевулиновой кислоты (АЛК-синтетаза, АЛК-дегидратаза), а также порфобилиноген-дезаминаза (ПБГ-дезаминаза). Последующие этапы синтеза «тканевого» и «эритроидного» гема лишены строгой специфичности и обслуживаются ферментами

единой генетической природы. Это относится к уропорфириноген III-синтетазе (уроген III-синтетаза), уропорфириноген III-декарбоксилазе уроген III-декарбоксилаза), копропорфириноген-оксидазе (копроген III-оксидаза), протопорфириноген III-оксидазе (протоген III-оксидаза) и феррохелатазе.

Присутствие обоих сугубо специфических регуляторных механизмов синтеза «тканевого» и «эритроидного» гема пока выявлено только в одной популяции ядерных эритроидных предшественников, которые называются колонии образующими единицами эритропоэза (CFU-E). Развитие CFU-E эритроидных предшественников побуждается в основном эритропоэтином. Именно в этих клетках, наряду с эритроидно-специфичной АЛК-дегидратазой (АЛК-дегидратаза-ЭС), обеспечивающей синтез «эритроидного» гема, обнаружена тканевоспецифичная АЛК-дегидратаза (АЛК-дегидратаза-ТС), которая обслуживает синтез «тканевого» гема.

Смысл сопряжения механизмов регуляции синтеза различных видов гема в одной из популяций ядерных эритроидных клеток и в других клетках тканей организма пока не раскрыт. Но

благодаря существованию этого механизма реализуется столь благотворное влияние эритропоэтина не только на эритропоэз, но и на функционирование скелетных мышц и миокарда, от которых во многом зависит физический капацитет (реабилитационный потенциал) человека. Кроме того, синтез гемсодержащих ферропротеинов в клетках причастен к регуляции процесса переключения клеточных популяций на быстрый (г-стратегия) и медленный (К-стратегия) тип обновления. Переключение стратегии обновления клеточной популяции осуществляется митохондриальными белками теплового шока (шаперонами). Но вполне допустимо, что к этому процессу могут иметь отношение

и эритропоэтины, функционирование которых тесно связано с метаболизмом внутриклеточных и митохондриальных ферропротеинов.

При ХПН происходит заметная трансформация метаболизма железа, что связано не только со снижением массы действующих нефронов, участвующих в регуляции его баланса, но и с рядом дополнительных факторов (диализ, кровопотери, инфекция, гемотрансфузии и т.д.) [2, 4, 5]. Всасывание железа в желудочно-кишечном тракте у больных с ХПН существенно не нарушается [2]. Исследования показали, что как на начальных этапах развития ХПН, так и в терминальной ее фазе, при наличии или от-

сутствии гемодиализной терапии, абсорбция железа из солевого раствора и гемоглобина всегда находится в обратной зависимости от его запасов в организме (рис. 2). Чем тяжелее дефицит железа в момент исследования, тем выше скорость его всасывания в кишечнике, и наоборот ($r=0,64$). У больных, получающих гемодиализ, величины всасывания строго зависят от дозы железа, поступившего в организм паренте-

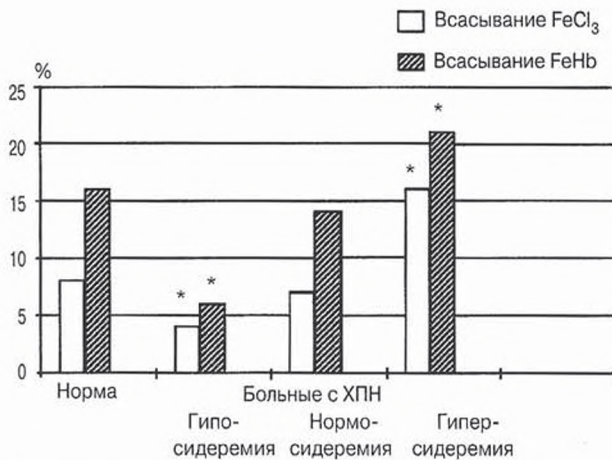


Рис. 2. Всасывание радиоактивного железа из солевого раствора и гемоглобина у здоровых людей и у больных с ХПН [2].

Достоверность различий с нормой: * $p < 0,05$.

рально с его препаратами или с перелитыми эритроцитами ($r=-0,88$).

Сама по себе уремия, из-за часто сопутствующей ей белково-энергетической недостаточности, оказывает тормозящее влияние на синтез трансферрина и величины абсорбции железа. Так, если у больных с ХПН развивается тяжелая сидеропения, всасывание железа в желудочно-кишечном тракте по сравнению с нормой возрастает не более чем в 2 раза, тогда как у здоровых людей абсорбция может увеличиться в 4—5 раз. Поэтому при глубоком истощении запасов железа у больных с ХПН пероральные препараты не могут эффективно восполнять возникшие его потери. Кроме того, сама по себе сидеропения усиливает абсорбцию в кишечнике алюминия [13], что ведет к нарушению внутриклеточного метаболизма железа.

Потери железа у больных, находящихся в терминальной стадии ХПН и получающих гемодиализную терапию, всегда остаются высокими [2, 4, 5], что связано с несколькими обстоятельствами. Во-первых, у всех больных нарастают признаки геморрагического диатеза, которые в 25—30% случаев клинически ярко выражены. Во-вторых, у них теряется кровь в связи с перманентными биохимическими исследованиями, выполнение которых абсолютно необходимо. Даже при про-

ведении минимальных исследований ежемесячные траты крови составляют $0,10 \pm 0,01$ л, колеблясь от 0,05 до 0,25 л. В третьих, при гемодиализной терапии у пациентов систематически три раза в неделю дополнительно теряется кровь в ходе процедур, а также при подключении и отключении диализирующего устройства. Такие кровопотери достигают 2—5 мл/сут. У здоровых людей средние кровопотери не превышают 5 мл/сут (при стандартных потерях — 2 мл/сут). У больных с терминальной ХПН они возрастают до 5—7 мл/сут, а при стандартном гемодиализе составляют 8—10 мл/сут [2, 4].

Используя радиоактивную метку эритроцитов (^{59}Fe и ^{51}Cr) и счетчик всего тела, удалось доказать, что основу избыточной потери железа у больных с ХПН, особенно при гемодиализной терапии, составляют планомерные ятрогенные кровопотери, объем которых строго зависит от стиля работы медицинского учреждения. На нефрологических отделениях, где проводятся интенсивные научные изыскания, кровопотери у больных с ХПН всегда в 2—3 раза выше, чем в обычных лечебных учреждениях. Объем крови, теряемой больными в ходе гемодиализа, увязан с квалификацией медицинского персонала, обеспечивающего процедуру.

У больных, получающих гемодиализ, «оптимальные» кровопотери всегда в 1,5—2 раза превосходят максимально допустимые траты у здоровых людей. Но практически у большинства из них кровопотери превышают максимально допустимые величины примерно в 3 раза. Следовательно, если больным с ХПН в ходе длительной диализной терапии регулярно не вводить парентеральные препараты железа или периодически не переливать кровь, у них всегда будет существовать выраженный дефицит запасов железа. Железо, содержащееся в диализате, в организм больных не поступает, поскольку образует в растворе большие мицеллообразные структуры. Ведутся научные поиски методик, позволяющих повысить поступление железа в организм больных через диализирующий раствор. Однако, в силу малой предсказуемости эффекта терапии, подобные разработки нельзя признать удачными.

У больных, получающих диализную терапию, часто повторяющиеся гемотрансфузии, которые сочетаются с введением парентеральных препаратов железа, ведут к развитию гемосидероза [2]. В доэритропоэтиновую эру, когда для лечения нефрогенной анемии рекомендовали переливания крови, гемосидероз выявлялся более чем у 60% диализных больных. В начале 80-х годов в диализных центрах развитых стран соотношение больных с гемосидерозом, с нормальными запасами железа и с сидеропенией

составляло 6:1,5:2,5. Гемосидероз в диализных центрах России встречался у 60—100% больных.

С отказом от гемотрансфузий частота выявления диализного гемосидероза резко уменьшилась. Все больше стали говорить о наличии у больных скрытого (относительного) дефицита железа, который заметно снижает эффективность действия РЭПО. Но обобщенные сведения о встречаемости сидеропении у больных с ХПН при лечении РЭПО в литературе отсутствуют, что связано с определенными трудностями ее диагностики.

Нарушения внутриклеточного метаболизма железа у больных с ХПН прослеживаются во всех исследованиях с использованием радиоактивного железа (^{59}Fe), методик переживания клеток костного мозга вне организма и фракционирования пулов внутриклеточных ферропротеинов [2, 5]. Представленный ниже фактический материал (данные табл. 3—6) касается исследований 29 больных с ХПН, у которых креатинин сыворотки составил 450—700 мкмоль/л и 25 больных — с креатинином сыворотки более 700 мкмоль/л. На момент исследования у всех больных отсутствовали массивные кровопотери и лабораторные признаки дефицита или избытка железа. Им не переливали кровь и не назначали препараты железа. Это, в какой-то мере, позволило исключить влияние на полученные результаты крайних состояний баланса железа (глубокая сидеропения или гемосидероз).

Нами установлено, что средний показатель включения (СПВ) ^{59}Fe в ядерные эритроидные предшественники, определяемый методом автордиографии, строго зависит от стадии зрелости клеток. Чем моложе клетки, тем активнее они накапливают ^{59}Fe , так как на их поверхности содержится большее число рецепторов трансферрина. У здоровых людей через 3 ч инкубации костного мозга *in vitro* СПВ ^{59}Fe в пронормобласты в 4 раза превосходит СПВ в полихроматофильные нормобласты. С развитием ХПН и повышением креатинина сыворотки выше 450 мкмоль/л захват ^{59}Fe эритроидными предшественниками любой стадии зрелости по сравнению с нормой заметно возрастает (табл. 3).

Таблица 3
СПВ ^{59}Fe в ядерные эритроидные предшественники при 3-часовой инкубации *in vitro* костного мозга здоровых людей и больных с ХПН ($\bar{X} \pm m$)

Группы	Пронормобласты	Базофильные нормобласты	Полихроматофильные нормобласты
Здоровые лица	0,4±0,04	0,2±0,03	0,1±0,01
Больные с гломерулонефритом без ХПН	0,4±0,05	0,2±0,04	0,1±0,02
Больные с ХПН	0,6±0,06*	0,4±0,03*	0,2±0,01*

* Достоверность различий ($p < 0,01$).

Основная доля ^{59}Fe , которое поступает в клетки костного мозга *in vitro*, автордиографически выявляется в нормобластах. Включение железа в ретикулоциты и клетки ММС на 2—3 порядка ниже, чем в нормобласты. Поэтому, зная содержание нормобластов в культуре костного мозга и общую радиоактивность культивируемых клеток, легко рассчитать абсолютную величину инкорпорации железа в одну ядерную эритроидную клетку. Данные о скорости включения железа в нормобласты с последующим его разделением на фракции стромы и цитозола суммированы в табл. 4.

Таблица 4
Включение железа в нормобласты, строму и цитозол клеток [$\times 10^{-9}$ мкг/(ч·кл)] у здоровых людей и у больных с ХПН ($\bar{X} \pm m$)

Группы	В нормобласты	В строму	В цитозол
Здоровые лица	1,8±0,15	1,0±0,15	0,7±0,05
Больные с ХПН (Cr 450—700 мкмоль/л)	2,7±0,45*	1,8±0,29*	1,0±0,16*
Больные с ХПН (Cr > 700 мкмоль/л)	4,2±0,35**	2,8±0,21**	1,3±0,13*

Здесь и в табл. 5:

* достоверность различий с нормой ($p < 0,02$);

** достоверность различий между группами больных с ХПН ($p < 0,01$).

Нормобласты костного мозга здоровых людей в ходе 4-часовой инкубации утилизируют $1,8 \times 10^{-9}$ мкг/(ч·кл) железа, содержащегося в культуральной среде, что согласуется с данными исследований последних лет [18]. При этом через 4 ч инкубации 57% радиоактивности фиксируется в строме, где содержатся ферритин, трансферриновые рецепторы и небольшое количество гемоглобина. В цитозоле клеток выявляется 43% ^{59}Fe .

По мере прогрессирования ХПН поступление железа в нормобласты существенно увеличивается, более чем в 2 раза превышая показатели нормы. Основная часть железа, поступившего в клетки, фиксируется в строме (66%), тогда как фракция железа цитозола по сравнению с нормой нарастает не столь значительно.

Следовательно, двумя независимыми методами исследования (автордиография и регистрация радиоактивности культуры клеток костного мозга) доказано, что по мере прогрессирования азотемии интенсифицируется поступление железа в ядерные эритроидные предшественники. Величины включения ^{59}Fe в нормобласты при ХПН, так же как и у лиц с достаточной функцией почек, зависят от концентрации ферритина сыворотки, которая, в свою очередь, строго соответствует ($r=0,86$; $p < 0,001$) запасам же-

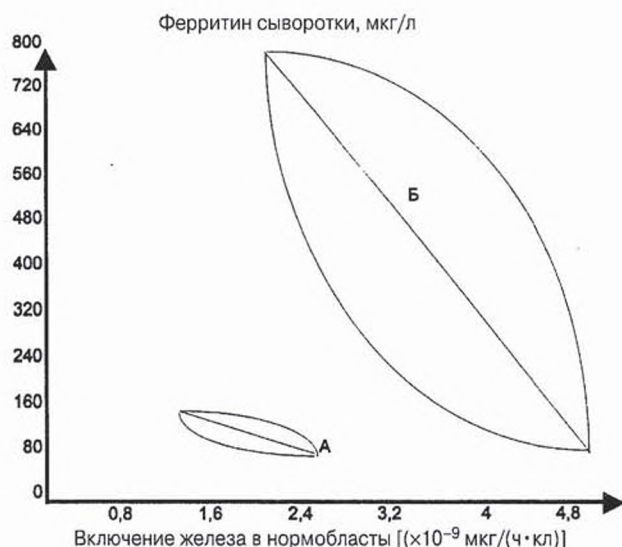


Рис. 3. Зависимость включения ^{59}Fe в нормобласты от уровня ферритина сыворотки у здоровых людей и у больных с ХПН.

А — здоровые лица ($n=20$; $r=-0,52$; $p<0,01$);

Б — больные с ХПН ($n=29$; $r=-0,61$; $p<0,01$).

леза в организме, определяемым десфераловой методикой (рис. 3).

О характере распределения внутриклеточного железа, включившегося в ядерные эритроидные предшественники, можно судить на основании фракционирования пулов ферропротеинов (табл. 5).

Согласно нашим данным, у здоровых людей в ходе инкубации костного мозга вне организма основная доля ^{59}Fe распределяется в нормобластах между ферритином (35%) и гемоглобином (50%), что подтверждено более поздними исследованиями [30]. Часть радиоактивности (12%) локализуется во фракции ферропротеинов с молекулярной массой 100—200 кД, представляющей собой рецепторы железа, Ферментный белок и частично фрагментированный ферритин. Около 3% ^{59}Fe выявляется среди ферропротеинов с молекулярной массой 5—7 кД, которые условно можно отнести к внутриклеточному низкомолекулярному переносчику железа.

С развитием ХПН существенно изменяется распределение ^{59}Fe среди фракций внутриклеточных ферропротеинов. Его доля в составе ферритина возрастает до 54%, а в составе гемоглобина снижается до 31% ($p<0,01$). Кроме того, по сравнению с нормой происходит абсолютное нарастание радиоактивности низкомолекулярной фракции ферропротеинов ($p<0,001$). При далеко зашедшей стадии ХПН накопление внутриклеточной радиоактивности в ферритине

нормобластов становится еще более значимым (72%), тогда как в составе гемоглобина фиксируется лишь 17% ^{59}Fe ($p<0,02$). Включение ^{59}Fe в низкомолекулярную фракцию ферропротеинов также остается высоким (6%), в несколько раз превышая нормальные значения. Таким образом, нами доказано, что при ХПН заметно активируется продукция ферритина в нормобластах. Этому процессу сопутствуют увеличение пула низкомолекулярного переносчика железа и замедление скорости синтеза гемоглобина. Поскольку содержание гемоглобина в пересчете на одну ядерную эритроидную клетку у больных с ХПН достоверно не отличается от нормальных величин, накопление железа в нормобластах можно объяснить его активной фиксацией в молекулах ферритина.

Избыточное накопление в нормобластах «катаболического» ферритина, встречающегося при нарушении генетической информации синтеза гема, всегда сопровождается нарастанием образования гемосидерина [2, 19, 26]. Но, как следует из данных табл. 6, количество нормобластов, содержащих в цитоплазме гранулы гемосидерина (сидеробласты), при ХПН по сравнению с нормой не увеличивается. Более того, при суточном переживании костного мозга вне организма количество сидеробластов, так же как и у здоровых людей, заметно снижается ($p<0,01$).

При ХПН в ядерных эритроидных клетках происходит накопление «анаболического» фер-

Таблица 5
Включение железа $[(\times 10^{-9} \text{ мкг}/(\text{ч} \cdot \text{кл}))]$ во фракции ферропротеинов эритроидных предшественников у здоровых людей и у больных с ХПН ($\bar{X} \pm m$)

Группы	Ферритин	Ферропротеины, 100—200 кД	Гемоглобин	Ферропротеины, 5—7 кД
Здоровые	$0,3 \pm 0,06$	$0,1 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,06$	$0,03 \pm 0,002$
Больные с ХПН	$0,7 \pm 0,09^*$	$0,1 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,009^*$
Сг 450—700 мкмоль/л				
Больные с ХПН	$1,3 \pm 0,3^{**}$	$0,1 \pm 0,02$	$0,3 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,008^*$
Сг > 700 мкмоль/л				

Таблица 6
Динамика содержания сидеробластов костного мозга в ходе его суточной инкубации вне организма ($\bar{X} \pm m$)

Группы	Доля (%) сидеробластов до инкубации	Доля (%) сидеробластов через 24 ч инкубации
Здоровые	$20 \pm 2,3$	$6 \pm 0,9^*$
Больные с ХПН		
Сг 450—700 мкмоль/л	$16 \pm 1,4$	$4 \pm 0,8^*$
Больные с ХПН		
Сг > 700 мкмоль/л	$16 \pm 1,8$	$4 \pm 1,2^*$

* Достоверность различий через 24 ч ($p<0,01$).

ритина и замедление продукции гема без каких-либо признаков генетического дефекта его синтеза, поэтому число сидеробластов в ходе инкубации снижается. Резкое увеличение количества сидеробластов в костном мозге больных с ХПН нами не обнаружено даже в тех случаях, когда значения ферритина сыворотки достигали 600—800 мкг/л. Лишь при уровне ферритина сыворотки свыше 1000 мкг/л количество сидеробластов заметно повышалось, косвенно свидетельствуя о возможном нарушении синтеза гема ($p < 0,01$).

Особенности обменивания железа при ХПН невозможно объяснить наличием дефицита ренального эритропоэтина, который через активацию синтеза гема побуждает продукцию ферропротеинов, обеспечивающих этот процесс (трансферрин, рецепторы трансферрина, «анаболический» ферритин ядерных эритроидных предшественников) [30]. Снижение уровня эритропоэтина и замедление синтеза гема при ХПН должно сопровождаться абсолютным уменьшением продукции негемовых ферропротеинов, но, вопреки этому, их содержание в клетках заметно возрастает.

Интенсификация образования ферритина в сочетании с подавлением синтеза гема отмечены при хронической инфекции (ревматоидный артрит, вирусный гепатит, сепсис) [10, 18], что является следствием специфической перестройки эритропоэза, сопутствующей моделированию иммунной системы организма, скрытый смысл которой пока не ясен. Но накопление негемовых ферропротеинов в нормобластах у больных с ХПН происходит в условиях отсутствия инфекции, а с ее присоединением наблюдается еще большее подавление синтеза гема и активация продукции «катаболического» ферритина, что всегда сопровождается возрастанием числа сидеробластов [2].

Нами высказано предположение, что изменения метаболизма железа, характерные для ХПН, с высокой долей вероятности связаны с диализным алюминозом [3], распространенность и выраженность которого среди больных с ХПН до сих пор точно не определены. Представленные в статье данные получены в диализных центрах Санкт-Петербурга, где в водопроводной воде содержится 280 ± 50 мкг/л алюминия. Эту воду потребляют больные с ХПН, афункциональные почки которых практически не удаляют алюминий из организма. Известно, что резкое снижение удаления алюминия почками (в 10—20 раз по сравнению с нормой) наступает при уменьшении клубочковой фильтрации ниже 25 мл/мин. При этом выведение алюминия из организма другими путями не усиливается [14]. Во время процедуры гемодиализа эли-

минация алюминия из организма также не происходит. Наоборот, поступление алюминия в организм остается довольно высоким, так как, помимо потребления питьевой воды и цитрусовых, содержащих много металла, он переходит в кровь из диализирующего раствора. На момент изучения метаболизма железа в используемом бикарбонатном диализате содержалось 26 ± 6 мкг/л, а в ацетатном — 44 ± 22 мкг/л алюминия, при рекомендованной норме — не более 5—10 мкг/л.

Высокая частота встречаемости избыточного содержания алюминия в диализате отмечена в ряде диализных центров США, Англии, Бельгии, Португалии, Испании [16], современный уровень технической оснащенности которых не вызывает сомнений. В таких центрах при использовании новейших методик исследования алюминийзависимая остеопатия выявляется у 30% больных, у которых полностью отсутствует какая-либо специфическая клиническая симптоматика и у 70% больных — только при наличии слабости и гиперкальциемии [11].

Содержание алюминия в сыворотке здоровых людей не превышает 2 мкг/л. В то же время, у больных с ХПН его уровень, равный 20—30 мкг/л, считается вполне допустимым, так как в этих случаях тяжелая алюминийзависимая остеопатия развивается редко [8, 13, 15]. Содержание алюминия в сыворотке больных в диализных центрах Санкт-Петербурга во время исследования метаболизма железа колебалось от 80 ± 32 мкг/л при бикарбонатном диализе до 123 ± 48 мкг/л — при ацетатном, а обусловленная алюминием остеопатия встречалась, соответственно, у 50% и 85% пациентов [1].

Алюминий, захватываясь свободным от железа сайтом трансферрина, переносится во все клетки организма, в которых осуществляется синтез ферропротеинов [6, 7]. Всасывание алюминия при дефиците железа всегда усиливается, что объясняется активацией синтеза трансферрина и его рецепторов в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В свою очередь, накопление алюминия в цитоплазме любых клеток сопровождается активацией продукции рецепторов трансферрина, так как в них возникает ситуация относительного дефицита железа. Это связано с тем, что в низкомолекулярной фракции ферропротеинов, вместо активной формы железа (Fe^{+2}), повышается содержание алюминия. На ситуацию развития относительного дефицита железа при ХПН, связанную с постоянным присутствием повышенной концентрации алюминия, в первую очередь реагируют ядерные предшественники эритропоэза, в которых активно накапливается «анаболический» ферритин. Процесс, вероятно, запускается через Fe-РП и Fe-ответные элементы соответствующ-

ших матричных РНК, которые присутствуют в нормобластах. Данные ряда авторов [6] об угнетающем действии алюминия на скорость синтеза ферритина в культурах клеток имеют отношение к его «катаболической» форме. К тому же они обнаружены при искусственно создаваемых высоких концентрациях алюминия, которые у больных с ХПН, получающих гемодиализную терапию, в настоящее время встречаются довольно редко.

Руководствуясь шкалой диагностической значимости содержания алюминия сыворотки у больных при диализной терапии [15], можно с большой долей вероятности определить уровень ферритина сыворотки, соответствующий достаточным запасам железа в их организме (табл. 7).

Таблица 7
Шкала диагностической значимости содержания алюминия и ферритина сыворотки у больных с ХПН

Алюминий сыворотки (мкг/л)	Ферритин сыворотки, соответствующий достаточным запасам железа (мкг/л)
Меньше 2,0	100
20—30	200—400
30—60	400—600
Больше 60,0	600—800

Использование эритропоэтина в клинической практике более четко обозначило проблему своевременной диагностики скрытого дефицита железа при ХПН [25]. У больных, получающих диализ, на фоне инфекции и диализного алюминоза скрытый дефицит железа выявить трудно. Так, при достаточной функции почек для железодефицитной анемии характерно снижение уровня железа сыворотки, ферритина, насыщения трансферрина железом и сидеробластов костного мозга с одновременным повышением концентрации трансферрина и свободных протопорфиринов эритроцитов. При анемии, сопутствующей хроническим заболеваниям (ревматоидный артрит, хронический сепсис), выявляют снижение железа и трансферрина сыворотки при высоком насыщении трансферрина железом, повышенном содержании ферритина сыворотки, сидеробластов костного мозга и свободных протопорфиринов эритроцитов (табл. 8).

У больных с нефрогенной анемией уровень железа и трансферрина сыворотки часто широко ва-

рьирует, свободные протопорфирины эритроцитов в несколько раз превышают нормальные значения, количество сидеробластов находится в пределах нормы, а содержание ферритина повышается. Поэтому для диагностики дефицита железа и повышенных его запасов в организме следует ориентироваться на значения показателей, которые представлены в табл. 9. Первоначальные обнадеживающие сведения о высокой специфичности исследований трансферриновых рецепторов в сыворотке при определении запасов железа у больных с ХПН в последующем не подтвердились. Их концентрация, так же как и уровень железа сыворотки, широко варьирует и часто не совпадает с данными исследований ферритина сыворотки [27].

Коррекция запасов железа у больных с ХПН осуществляется строго индивидуально. При нормальных показателях запасов железа, содержании гемоглобина более 80 г/л и отсутствии инъекций эритропоэтина больные с ХПН, находящиеся на диализной терапии, ежедневно должны получать в виде пероральной добавки 15—20 мг элементарного железа. Контроль запасов железа проводят не реже, чем 2 раза в год. Если у больных с ХПН содержание гемоглобина ниже 80 г/л или его более высокий уровень поддерживается с помощью инъекций РЭПО, способ медикаментозной коррекции сидеропении зависит от степени ее выраженности. С позиций практикующего врача важно провести разграничение между умеренной и

Таблица 8
Изменение некоторых лабораторных показателей при анемии различного генеза

Показатели	Железо-дефицитная анемия	Анемия при хронических заболеваниях	Нефрогенная анемия
Fe сыворотки (9—27 мкмоль/л)	↓	↓	±
Трансферрин (45—66 мкмоль/л)	↑	↓	±
Процент насыщения Fe (20—45%)	↓	↑	±
Ферритин (10—400 мкг/л)	↓	↑	↑
Свободные протопорфирины эритроцитов (0,28—0,64 мкмоль/л)	↑	↑	↑
Сидеробласты костного мозга (10—30%)	↓	↑	±

Таблица 9
Критерии диагностики дефицита железа и сидеремии у больных с ХПН

Показатели	Сидеропения	Сидеремия
Железо сыворотки, мкмоль/л	Ниже 10,0	Выше 30,0
Насыщение трансферрина железом, %	Ниже 20,0	Выше 50,0
Ферритин сыворотки, мкг/л	Ниже 200,0	Выше 1000,0
Гипохромные эритроциты, %	Более 10,0	Нет
Сидеробласты костного мозга, %	Менее 5,0	Более 50,0
Гемосидерин тканей	0	+++

выраженной (глубокой) сидеропенией. В пользу глубокой сидеропении свидетельствует отсутствие сидеробластов костного мозга и гемосидерина в тканях, большое количество гипохромных эритроцитов в мазках крови (более 20%), снижение железа сыворотки ниже 5,0 мкмоль/л, насыщения трансферрина железом менее 10% и ферритина сыворотки ниже 100 мкг/л. Если же лабораторные показатели сидеропении находятся в пределах, указанных в табл. 9, следует говорить об умеренном или относительном дефиците запасов железа.

Тактика лечения больных с ХПН, у которых выявлена сидеропения, суммирована в табл. 10. Во всех случаях в первую очередь проводят мероприятия, направленные на снижение или устранение патологических кровопотерь. Умеренная сидеропения может быть устранена после длительного приема пероральных препаратов железа. Для ликвидации глубокой сидеропении необходимо вводить внутривенные препараты железа или прибегать к гемотрансфузиям, особенно в тех случаях, когда массивные кровопотери ведут к стремительному снижению гемоглобина ниже 50 г/л. На фоне лечения эритропоэтином гемотрансфузии проводят только по жизненным показаниям, когда уровень гемоглобина падает ниже 30–40 г/л, в других случаях больным вводят внутривенные препараты железа. Внутримышечные препараты железа, из-за высокой опасности развития обширных гематом, больным с ХПН не назначают.

Трактовка данных, подтверждающих сидеремии у больных с ХПН, более однозначна (см. табл. 9). При диагностике сидеремии больным отменяют все препараты железа и не про-

водят гемотрансфузии. Если у пациентов отсутствует диализный алюминоз, запасы железа обычно нормализуются спустя несколько месяцев после прекращения его избыточного поступления в организм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ХПН на преддиализном и диализном этапах лечения выявляются специфические изменения метаболизма внутриклеточных ферропротеинов, которые приводят к искажению общепризнанных показателей баланса железа в организме. Из-за повышенной концентрации алюминия в крови через рецепторы трансферрина в несколько раз активируется поступление железа в ядерные эритроидные предшественники, в которых осуществляется синтез «анаболического» ферритина. При этом избыточное поступление железа в клетки не сопровождается закономерным подавлением синтеза рецепторов трансферрина, что характерно для людей с нормальной функцией почек. Железо, в избытке поступающее в клетки, перемещается в пул трехвалентных ферропротеинов, что связано с подавлением синтеза гема и активацией синтеза ферритина. При высоких запасах ферритина в клетках заметного повышения образования гемосидерина у больных с ХПН не происходит.

Содержание запасного железа у больных с ХПН зависит от величины потребления железа с пищей и патологических кровопотерь, резко возрастающих во время гемодиализа. Свидетельством истощения запасов железа является снижение ферритина сыворотки менее 200 мкг/л. В условиях выраженной анемии (гемоглобин ниже 80 г/л) и лечения рекомбинантным эритропоэтином

об относительном дефиците железа следует говорить при уровне ферритина сыворотки ниже 400 мкг/л. Уровень железа сыворотки, трансферрин и коэффициент насыщения трансферрина железом при ХПН, к сожалению, не всегда отражают истинные значения запасов железа в организме. Способ восполнения запасов железа у больных с ХПН зависит от степени выраженности сидеропении. При отсутствии частых массивных гемотрансфузий и дефекта регуляции абсорбции железа в кишечнике гемосидероз у больных с ХПН не развивается.

Таблица 10

Лечение сидеропении у больных с ХПН

Мероприятия	Сидеропения	
	умеренная (относительная)	глубокая (тяжелая)
Устранение избыточных кровопотерь:		
лабораторных	+	+
на гемодиализе	+	+
патологических	+	+
Назначение препаратов железа:		
пероральных	Элементарного железа сульфата (фумарата) 100–150 мг/сут (разделить на 3–4 приема до еды)	–
парентеральных	–	Железо декстран (в/в) 20–250 мг капельно после диализа (суммарная доза 1000 мг/мес) При массивных кровопотерях, ведущих к падению гемоглобина ниже 50 г/л
Гемотрансфузии	Не проводят	1 раз в 2–3 мес
Контроль запасов железа	1 раз в 4–6 мес	1 раз в 2–3 мес

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Земченков А.Ю., Виноградова Т.В., Шостка Г.Д. Уремическая остеопатия // Лечение хронической почечной недостаточности / С.И. Рябов.—СПб.: ИКФ Фолиант, 1997.—С. 347—367.
2. Рябов С.И., Шостка Г.Д. Эритроциты и почка.—Л.: Наука, 1985.—222 с.
3. Шостка Г.Д. Интоксикация алюминием у больных на гемодиализе // Проблемы ХПН: Материалы 4-й конференции нефрологов Северо-Запада России... (27—29 апреля 1995 г.).—Иматра, 1995.—С. 37—46.
4. Шостка Г.Д. Анемия при почечной недостаточности // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 4.—С. 12—18.
5. Шостка Г.Д. Анемия и пути ее коррекции // Лечение хронической почечной недостаточности / С.И. Рябов.—СПб.: ИКФ Фолиант, 1997.—С. 242—274.
6. Abreo K., Glass J. Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of aluminium toxicity // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, Suppl. 1.—P. 5—11.
7. Abreo K., Glass J., Jain S., Sella M. Aluminium alters the compartmentalization of iron in Friend erythroleukemia cells // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45, № 3.—P. 636—641.
8. Altmann P. Aluminium toxicity in dialysis patient: no evidence for a threshold serum aluminium concentration // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, Suppl. 1.—P. 25—34.
9. Alvarez-Hernandez X., Smith M., Rodrigues-Paris J., Glass J. Apo-transferrin is internalized and routed differently than Fe-transferrin by Caco-2 cells // 40-th Ann. Meeting Amer. Soc. Hematol. Miami, 1998.—Absr. № 3022.
10. Caramello C., Albalade M., Bermejillo T. et al. Relationship between plasma ferritin and aminotransferase profile in haemodialysis patients with hepatitis C virus // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, № 9.—P. 1792—1796.
11. Coburn J.W., Alfrey A. C. Aluminium toxicity // *Textbook of Nephrology* / S.J. Massry, R.J. Glassock.—Baltimore—Tokio: Williams & Wilkins, 1995.—P. 1303—1317.
12. Conrad M.E., Umbreit J.N. A concise review: iron absorption—the mobilferrin—integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption // *Amer. J. Hematol.*—1993.—Vol. 42, № 1.—P. 67—73.
13. De Broe M. E., Drucke T.B., Ritz E. Diagnosis and treatment of aluminium overload in end-stage renal failure patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, Suppl. 1.—P. 1—4.
14. De Broe M. E., D'Haese P.C., Couttenye M.-H. et al. New insights and strategies in the diagnosis and treatment of aluminium overload in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, Suppl. 1.—P. 47—50.
15. D'Haese P.C., De Broe M.E. Aluminium toxicity // *Handbook of Dialysis* / J.T. Daugirdas, T.S.Jr. Ing.—Boston—London: Little, Brown and Co., 1994.—P. 522—536.
16. D'Haese P.C., De Broe M.E. Adequacy of dialysis: trace elements in dialysis fluids // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, Suppl. 2.—P. 92—97.
17. Drucke T.B., Barany P., Cazzola M. et al. Management of iron deficiency in renal anemia: guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin-treated patients // *Clin. Nephrol.*—1997.—Vol. 45, № 1.—P. 1—8.
18. Fitzsimons E.R., Houston T., Munro R. Erythroblast iron metabolism and serum transferrin receptor in anaemic patients with rheumatoid arthritis // 40-th Ann. Meeting Amer. Soc. Hematol. Miami, 1998.—Absr. № 1335.
19. Gairo G., Recalcati S., Montosi et al. Inappropriately high iron protein activity in monocytes of patients with genetic hemochromatosis // *Blood.*—1997.—Vol. 88, № 7.—P. 2546—2553.
20. Gelvan D., Fibach E., Meyron-Holtz M., Konjin A. Ferritin uptake by human erythroid precursors is a regulator iron uptake pathway // *Blood.*—1998.—Vol. 89, № 8.—P. 3200—3207.
21. Kato J., Ohkubo S., Kobune M. et al. Coordinated expression of transferrin receptor and Nramp2 mRNA during development of human erythroid cells // 40-th Ann. Meeting Amer. Soc. Hematol. Miami, 1998.—Absr. № 1337.
22. Kim S., Ponka P. Evidence that IRE - 2 plays a key role in controlling transferrin receptor and ferritin expression // 40-th Ann. Meeting Amer. Soc. Hematol. Miami, 1998.—Absr. № 1336.
23. Lach A., Saleem A. Iron metabolism and its regulation. A review // *Ann. Clin. Lab. Sci.*—1995.—Vol. 25, № 1.—P. 20—30.
24. Nissenson A.R. Achieving target hematocrit in dialysis patients: new concepts in iron management // *Amer. J. Kidney Dis.*—1997.—Vol. 30, № 6.—P. 907—911.
25. Paganini E. P. Hematologic Abnormalities // *Handbook of Dialysis* / J.T. Daugirdas, T.S.Jr. Ing.—Boston—London: Little, Brown and Co., 1994.—P. 445—468.
26. Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells // *Blood.*—1997.—Vol. 89, № 1.—P. 1—25.
27. Porcella A., Bamonti F., Novembrino C. et al. // XXXV Congr. ERA EDTA. Rimini, 1998.—P. 341.
28. Sunder-Plassmann G., Horl W.H. Importance of iron for erythropoietin therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10, № 11.—P. 2070—2076.
29. Theil E.C. The IRE (iron regulatory element) family: structures which regulate mRNA translation or stability // *Biofactors.*—1993.—Vol. 4, № 2.—P. 87—93.
30. Waisman B., Fibach E., Meyron-Holtz E., Konjin A.M. Dynamics of ferritin contacts, turnover and ferritin iron release during maturation of normal human erythroid precursors (Abstracts) // 40-th Ann. Meeting Amer. Soc. Hematol. Miami, 1998.—Absr. № 3012.
31. Worwood M. An overview of iron metabolism at a molecular level // *J. Intern. Med.*—1989.—Vol. 226, № 5.—P. 381—391.
32. Wu K.-J., Dalla-Favera R. Coordinated regulation of iron-controlling genes, H-ferritin and IRP2, by C-Myc // 40-th Ann. Meeting Amer. Soc. Hematol. Miami, 1998.—Absr.—№ 1268.

Поступила в редакцию 05.05.99 г.