

Е. Н. Лебедева, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ
e-mail: lebedeva.e.n@mail.ru

С. И. Красиков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой химии и фармацевтической химии, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ

МЕТАЛЛЫ ПЕРЕМЕННОЙ ВАЛЕНТНОСТИ И АДИПОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

В статье приводятся сведения о взаимосвязи поступления избыточного количества металлов переменной валентности на примере железа и развитии таких заболеваний как СД, атеросклероз и их осложнений. Анализируется возможная взаимосвязь через изменение продукции гормонально активных веществ жировой ткани – адипокинов.

Ключевые слова: железо, окислительный стресс, липидный обмен, адипокины.

Постоянство химического состава тела является одним из важнейших условий нормальной жизнедеятельности организма, а отклонения в содержании основных минеральных веществ (биоэлементов), вызванные экологическими и другими факторами, приводят к различным нарушениям здоровья населения. Среди биоэлементов особая роль принадлежит металлам с переменной валентностью (trace metals) – Fe, Cu, Cr, Mn и др.

Железо – незаменимый биоэлемент, необходимый для жизнедеятельности почти всех живых организмов на Земле. Участвуя в энергетическом обмене клеток, железо необходимо как для организма животных, растений, так и для микроорганизмов, в том числе и патогенных [8–10].

Для человека железо – эссенциальный элемент, который входит в состав более сотни белков и ферментов. Биологическая функция железа обусловлена способностью легко изменять валентность при различных значениях pH, т.е. способностью легко принимать, образуя окисленную или ферри-форму железа (Fe^{3+}) или отдавать электроны в процессе восстановления железа с образованием ферроформы железа (Fe^{2+}) [10, 11]. Именно это свойство железа определило многогранность его функций, незаменимость другими металлами в сложных биохимических процессах связывания, транспорта и передачи кислорода клеткам и тканям, обеспечивая тканевое дыхание, участие в метаболических превращениях белков, липидов и углеводов, эндогенных метаболитов и ксенобиотиков.

Исследования последних лет показали непосредственное влияние ионов железа на процессы митоза, неспецифические реакции иммунной системы, синтез ДНК (в составе рибонуклеотидредуктазы), участие в синтезе коллагена. Исследо-

ваниями [21] установлено, что железо оказывает влияние на синтез липидов в печени и обмен липопротеинов. Получены данные, что чрезмерное поступление железа и его депонирование в организме также играет важную роль в развитии инсулинорезистентности. Механизм этой взаимосвязи еще не определен. Возможно, он связан с пониженной способностью к гликолизу и нарушением функции жировой ткани.

Поступление и распределение железа в организме

В организме здорового человека содержится в среднем 4,0–4,5 г железа в результате поступления его через плацентарный барьер (в период внутриутробного развития), через желудочно-кишечный тракт (основной путь), органы дыхания – второй по значимости естественный путь поступления различных соединений в организм [18, 20]. Возможно также парентеральное введение в составе железосодержащих препаратов, а также при переливании крови или эритроцитарной массы [7, 14].

Ежедневные потери железа чрезвычайно малы, порядка 1 мг в день. В основном, они осуществляются через пищеварительный тракт: десквамацию эпителиальных клеток кишечника, микрокровотечений и потерь с желчью. Железо также теряется и при десквамации эпителиальных клеток кожи, потоотделении и в меньшей степени с мочой, а у женщин детородного возраста – в период менструации и во время родов. Содержание железа в организме в норме регулируется только его абсорбцией в пищеварительном тракте, т.к. регуляция его экскреции отсутствует и она осуществляется пассивно [19]. Таким образом, кишечная абсорбция обеспечивает гомеостаз железа на уровне целостного организма.

Железо в организме человека совершает почти замкнутый кругооборот (рис. 1). Освобождаясь при разрушении эритроцитов, оно реутилизируется, причем этот процесс сопровождается частичным (от 5 до 25 мг) выделением железа с желчью в кишечник и затем всасыванием его с участием энтероцитов в кровь и повторным включением в общий баланс организма [8,19].

По данным Международной комиссии по радиологической защите (публ. 2, 1961, цит. по [20]), величина биологического периода полувыведения железа (Тб) составляет ~ 1800 суток. Это свидетельствует о том, что железо относится к **высококумулятивным элементам**.

Все железосодержащие и железозависимые белки по характеру их связи с этим биоэлементом, а также с учетом их функции можно разделить на 4 группы, в том числе три составляют стабильный пул железа и одна – лабильный пул железа (табл. 1).

В пище железо может присутствовать в двух видах – гемовом и негемовом, для которых описаны разные механизмы всасывания. Гемовое железо (порфириновое кольцо с атомом железа в центре, связанное с 4 атомами азота) в желудочно-кишечном тракте освобождается от белковых цепей и в виде металлопорфирина подходит к энтероцитам кишечника. Там происходит неспецифическое эндосомальное проникновение гема в клетку с последующим его разрушением. Далее с помощью белковой транспортной системы IREG1 ионы железа окисляются до трехвалентного железа, связываются с трансферрином и покидают энтероцит, выходя в ток крови [26]. В плазме крови железо перемещается в соединении с этим же белком, который выполняет как функцию депо, так и функ-

цию переносчика. Наличие свободных ионов железа в крови не характерно и является патологией. Всасывание гемового железа происходит наиболее полно: 15–50% (в среднем 20–30%).

Негемовое двухвалентное железо в желудке связывается белком гастротрансферрином и транспортируется в кишечник. На протяжении двенадцатиперстной кишки и проксимальной части тощей кишки железо проникает в энтероцит с помощью неспецифического ионного транспортера DMT1 (Divalent metal transport 1). Этот протон-зависимый переносчик также участвует в транспорте многих других двухвалентных катионов, таких как Mn, Cu и Zn [14]. Кроме того, показано, что этот переносчик может транспортировать и некоторые одновалентные ионы, такие как Cu⁺¹, который образуется при действии аскорбата на Cu⁺² [26]. Таким образом, можно предположить, что в зависимости от концентрации этих ионов в диете возможна их конкуренция за транспортер DMT1.

С другой стороны, имеются данные о том, что существует специфичность переносчика DMT1 по отношению к разным двухвалентным ионам, связанная с их расположением по ходу желудочно-кишечного тракта, что было показано путем транскрипции различных железозависимых mRNA транспортера DMT1 и конкуренции за переносчик не существует.

В литературе описывается несколько механизмов транспортировки железа внутри энтероцита, основанные в основном на экспериментах, проведенных на культуре ткани Caco2 [26]. Согласно первой теории двухвалентное железо, поступившее в энтероцит с помощью транспортера DMT1, доставляется с помощью везикул с транс-

Таблица 2
Классификация железосодержащих и железозависимых белков по характеру их связи с этим биоэлементом

СТАБИЛЬНЫЙ ПУЛ ЖЕЛЕЗА		ЛАБИЛЬНЫЙ ПУЛ ЖЕЛЕЗА	
Гемпротеины	Негемовые ферменты	Транспортные и депонирующие формы	Низкомолекулярные комплексы
Гемоглобин	НАДН-дегидрогеназы	Транспортное:	Железо, связанное с лигандами:
Миоглобин	Сукцинат дегидрогеназа	<i>β-глобулины</i>	<i>цитратом, АТФ, цистеином</i>
Нейроглобин	Супероксид дисмутаза	<i>трансферрин,</i>	
Каталаза	Рибонуклеотид редуктаза	<i>лактоферрин,</i>	<i>Железосерные кластеры: – FeS, 2Fe2S, 4Fe4S и др</i>
Циклооксигеназа	Оксигеназы,	<i>ферритин</i>	<i>Аконитаза</i>
NO-синтаза	в т.ч. липоксигеназа	Резервное железо:	<i>NO-Fe 21</i>
Пероксидазы: миелопероксидаза, тиреопероксидаза, лактопероксидаза		<i>ферритин, гемосидерин α-фетопротейн,</i>	<i>CO-Fe 22</i>
Цитохромы a1, a3, b1, b5, c			
Цитохром P450 и др.			

феррином (некоторые отводят ему роль внутриклеточного рецептора) или в свободном состоянии к базолатеральной мембране энтероцита, где присутствует другой транспортер – IREG1/ferritorin/MTF1 [22]. Этот транспортер окисляет двухвалентное железо до трехвалентного и транспортирует в кровь, где он соединяется с плазменным трансферрином.

Согласно второй теории внутри энтероцита железо транспортируется, по-видимому, в везикулах вместе с апотрансферрином, который путем эндоцитоза попадает из тока крови в энтероцит (эндо/экзоцитоз) [28]. Во время этой транспортировки двухвалентное железо окисляется до трехвалентного и в виде 2Fe^3+ – трансферрин путем экзоцитоза выходит через базолатеральную мембрану энтероцита в кровь. В этом процессе возможно участие уже упоминавшейся системы IREG. Согласно литературным данным именно механизм транспорта железа через базолатеральную мембрану энтероцита в кровь является лимитирующим в процессе адсорбции железа [31]. Усвоение неорганического двухвалентного железа обычно находится в пределах 6–15%.

Негемовое трехвалентное железо может быть восстановлено с помощью ферриредуктазы до двухвалентного железа и усвоено с помощью DMT1. Восстановление трехвалентного железа сильно зависит от кислотности желудочного сока. Невосстановленное железо может всасываться с помощью специфической интегрин-мобилферриновой системы IMP. Усвоение трехвалентного железа происходит наименее полно и редко превосходит 4% [4,7].

Количество железа, поступающего в эффекторную клетку, куда он транспортируется с кровью, прямо пропорционально числу мембранных рецепторов. В клетке происходит высвобождение железа из трансферрина. Затем плазменный апотрансферрин возвращается в циркуляцию. Повышение потребности клеток в железе при их быстром росте или синтезе гемоглобина ведет к индукции биосинтеза рецепторов трансферрина, и, напротив, при повышении запасов железа в клетке число рецепторов на ее поверхности снижается. Железо, высвободившееся из трансферрина внутри клетки, связывается с ферритином, который доставляет железо в митохондрии, где оно включается в состав гема. Помимо синтеза гема, двухвалентное железо используется в митохондриях для синтеза железосерных центров. В организме человека происходит постоянное перераспределение железа. В количественном отношении наибольшее значение имеет метаболический цикл: плазма > красный костный мозг > эритроциты > плазма [3,7]. Обычно 70% плазменного железа поступает в костный мозг. За счет распада гемоглобина в сутки высвобождается около 21–24 мг

железа, что во много раз превышает поступление железа из пищеварительного тракта (1–2 мг/сут).

Существует выраженная обратная зависимость между обеспеченностью организма человека железом и его всасыванием в пищеварительном тракте. В основном всасывание железа происходит в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки и отсутствует в подвздошной кишке.

Регуляция содержания железа в организме

Оптимальный уровень железа в клетках организма обеспечивается жестким контролем за его поступлением, распределением в соответствии с потребностями между клеточными компартментами и последующим выведением из клетки [6, 15–19]. Так как места всасывания железа, хранения и использования расположены в различных органах далеко друг от друга, логично ожидать, что должны существовать регуляторные гормоны, чтобы обеспечить взаимодействия между этими отделами организма. Однако молекулярная основа этих сигналов была неизвестна в течение многих лет, пока не был открыт гормон-регулятор гепсидин [10].

Существует 3 основных уровня регуляции обмена железа: пищевой, накопления и эритропоэтический. Пищевой определяется действием на экспрессию DMT1, регулятор накопления чувствителен к запасам железа в организме, а эритропоэтический регулятор не реагирует на его уровень в организме, но модулирует абсорбцию железа в ответ на потребности в эритропоэзе. По современным представлениям, все регуляторы зависимы от гепсидина [3, 412].

Еще одна причина, почему необходим жесткий контроль за уровнем железа, обусловлена тем, что резистентность к инфекции отчасти зависит от результатов «войны за железо» между организмом человека и патогенными бактериями [10, 12].

Железо – один из факторов риска сердечно-сосудистой патологии

Результаты проспективных эпидемиологических исследований, проведенных в Финляндии, в рамках Программы по изучению факторов риска ишемической болезни сердца (Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Faktor Study), показали зависимость частоты случаев СД и ИБС при «нагрузке» железом 4–10 г, не достигающей уровня необходимого для проявления клинически выраженного гемохроматоза. Кроме того, в ряде работ было показано, что содержание сывороточного ферритина (один из маркеров железа в организме) повышается с увеличением возраста и определяет число компонентов метаболического синдрома. Подтверждается роль повышенного накопления железа в развитии инсулинорезистентности как проявления метаболического синдрома с последующим развитием атеросклероза и их ослож-

нений [7]. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют, что флеботомия (удаление части крови), хелатотерапия, ограничение поступления гемового железа в составе мясных продуктов снижают инсулинорезистентность, риск развития ИНСД и его осложнений, пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, развитие гипертонии и нефропатии [3].

Возможные механизмы взаимосвязи инсулинорезистентности с метаболической гиперферритинемией и синдромом перегрузки железом

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о тесной взаимосвязи между развитием инсулинорезистентности и СД и перегрузкой железом (iron overload) или гиперферритинемией [20], однако механизмы

этих связей остаются неясными. Предполагается, что наиболее вероятным является индукция оксидативного стресса, роль железа в развитии которого хорошо известна. Подтверждается это и в экспериментальных работах [21], где было показано, что в изолированных адипоцитах под действием железа развивалась инсулинорезистентность, которая проявлялась в снижении транспорта глюкозы и увеличении липолиза.

На рис. 1 представлена схема взаимосвязи метаболических нарушений, возникающих в результате перегрузки железом. Эти нарушения носят системный характер, охватывая различные органы: жировую ткань, печень, поджелудочную железу, мышцы.

Железо, жировая ткань и адипокины

Широко распространенное в наши дни ожирение связано с хроническим воспалением в жи-

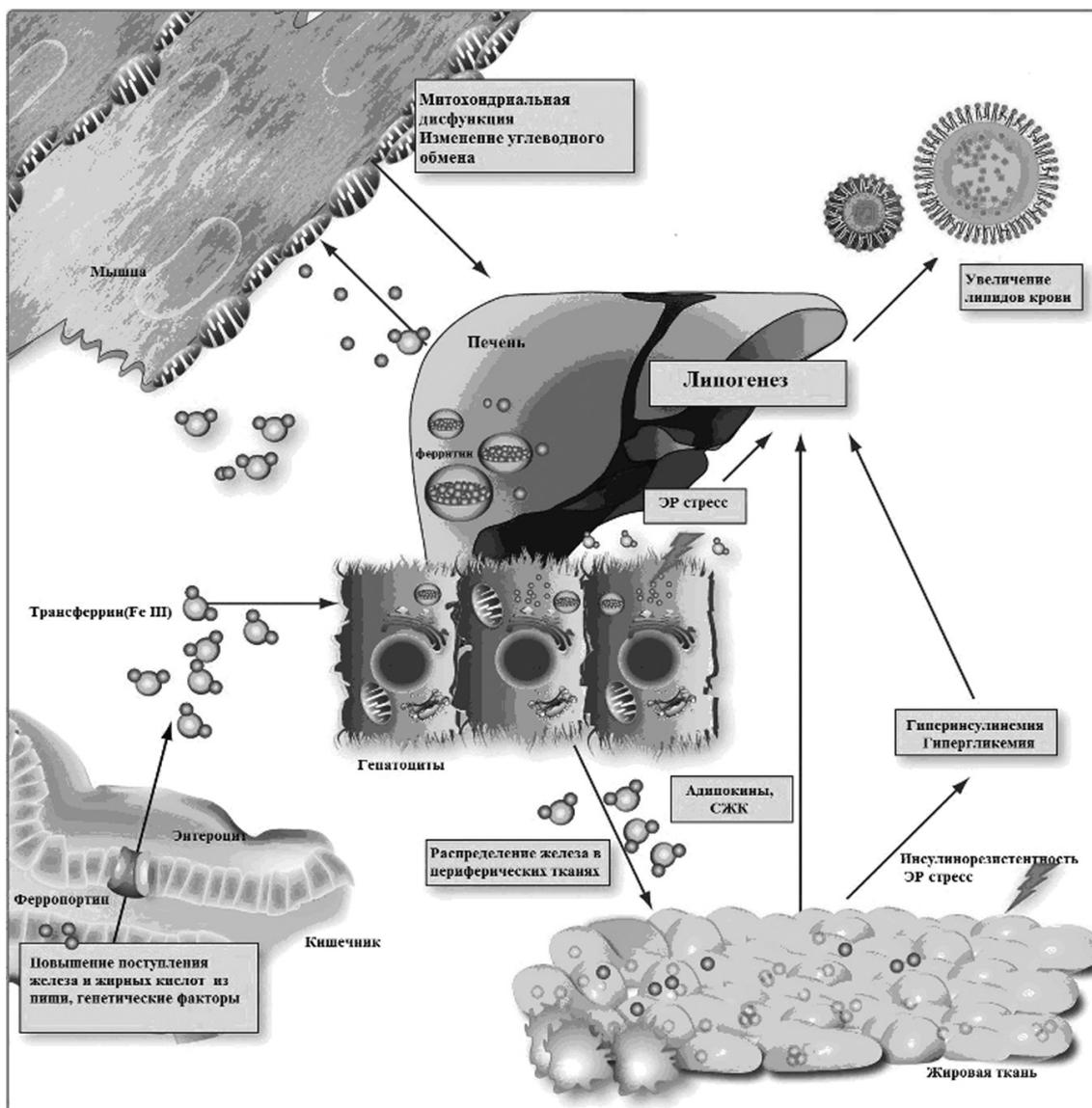


Рис. 1. Возможные механизмы и связи избытка поступающего железа и развития инсулинорезистентности (по P. Dongiovanni et al., 2011, с дополнениями).

Сокращения: СЖК – свободные жирные кислоты, ЭР – эндоплазматический ретикулум.



Рис. 2. Изменения метаболизма железа при ожирении

ровой ткани и изменением секреции адипокинов, которые играют важную роль в прогрессировании сердечнососудистых заболеваний, а также сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома (МС) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Таким образом, вполне вероятно, что влияние железа на инсулинорезистентность включает в себя изменение эндокринной функции жировой ткани и секреции адипокинов (рис. 2).

Изменение уровня адипокинов при перегрузке железом носит неоднозначный характер. Так, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в общей популяции была отмечена отрицательная корреляция между уровнями адипонектина и ферритина [21]. Воздействие лептина непосредственно регулирует секрецию гепсидина, в результате чего снижается всасывание железа. Таким образом, увеличение гепсидина, связанное с гиперлептинемией, может представлять отсутствующую связь между ожирением и перегрузкой железом [21]. Тем не менее пока нет данных о корреляции между уровнем лептина и запасов железа у пациентов с НАСГ и МС.

Эти данные позволяют предположить, что перегрузка железом связана с изменением эндокринной функции жировой ткани и адипокиновой регуляции, которые определяют метаболические нарушения, поражение печени и развитие сердечнососудистых заболеваний. Для уточнения роли токсичности железа и взаимосвязи его обмена с развитием инсулинорезистентности, ожирения требуются дальнейшие исследования.

Заключение

Условия для повышенного поступления железа и его соединений в организм человека создают мощные источники загрязнения окружающей среды: предприятия железорудной промышленности, в т.ч. металлургические комбинаты, металлоперерабатывающие, машиностроительные, ферросплавные, химические, лакокрасочные предприятия, сварочное производство и др.

В условиях производства существенно возрастает роль ингаляционного пути поступления железа в организм (нерегулируемого пути). Даже при соблюдении ПДК для железа (4–6 мг/м³) в условиях сталелитейного, сварочного производства в течение смены в организм работающего возможно поступление от 32 до 48 мг железа. Следовательно, через 10 лет возможно накопление в организме более 8 г железа. Такие запасы создают угрозу для развития характерных для перегрузки организма железом патологических изменений.

Эпидемиологическое изучение распространенности СД по разным областям Украины [8,9] показало, что в Днепропетровской области, регионе Криворожского железорудного бассейна, СД диагностируется вдвое чаще (24%), чем в Киевской области (12%). Эти данные свидетельствуют о возможной роли производственных факторов, в т.ч. металлов как техногенных поллютантов, в патогенезе метаболического синдрома и СД.

К сожалению, в Оренбургской области – регионе с хорошо развитой горнодобывающей, металлургической, машиностроительной промышленностью подобные исследования не проводились. Вместе с тем заболеваемость сердечнососудистыми, эндокринологическими расстройствами достаточно высока. За последние 10 лет наблюдается рост болезней эндокринной системы в 2,1 раза, болезней системы кровообращения на 38,3% [2, 5]. Сердечнососудистая патология лидирует в общей структуре общей смертности, составляя 57%, а по значимости в структуре заболеваемости занимает второе место, уступая лишь болезням органов дыхания. Эта группа заболеваний составляет половину случаев причин выхода на инвалидность, причем третья часть данной категории пациентов – лица трудоспособного, молодого возраста [2].

Оценка метаболизма железа в организме (насыщение трансферрина железом и/или уровня ферритина в сыворотке крови) в комплексе с определением показателей углеводного и липидного

обменов, оценка адипокинового профиля необходима для определения риска развития сердечно-сосудистых и эндокринологических заболеваний в промышленно развитых регионах.

Литература

1. Боев, В. М. Микроэлементы и доказательная медицина / В. М. Боев. – М. : Медицина, 2005. – 208 с.
2. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Оренбургской области в 2011 году». – Оренбург, 2012. – 293 с.
3. Левина, А. А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А. А. Левина // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 1. – С. 67–74.
4. Лубянова, И. П. Современные представления о метаболизме железа с позиции профпатолога / И. П. Лубянова // Actual problems of transport medicine. – 2010. – 2 (20). – С. 47–57.
5. Маянский, Н. А. Гепсидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер / Н. А. Маянский, Е. Л. Семикина // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1. – № 1. – С. 18–23.
6. Мухаметова, Л. Р. Комплексное статистическое исследование заболеваемости населения Оренбургской области) : автореф. дис. ... канд. экон. : 08.00.12 / Л.Р. Мухаметова. – Оренбург, 2007. – 20 с.
7. Павлов, А. Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо / А. Д. Павлов, Е. Ф. Морщакова, А. Г. Румянцев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 304 с.
8. Тарасова, Н. Е. Особенности метаболизма железа у детей с острым лимфобластным лейкозом / Н. Е. Тарасова, Е. Д. Теплякова, А. В. Шестопалов и др. [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – URL: www.science-education.ru/101-5394 – Дата обращения : 25.12.2012.
9. Трахтенберг, И. М. Роль свинца и железа, как техногенных химических загрязнителей, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / И. М. Трахтенберг, И. П. Лубянова, Е. Л. Апыхтина // Therapia. – 2010. – № 7–8 (49) – С. 36–39.
10. Трахтенберг, И. М. Проблема кардиовазотоксического действия экзогенных химических веществ / И. М. Трахтенберг, В. А. Тычинин // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 5. – С. 108–113.
11. Филимонов, В. И. Современные аспекты метаболизма железа и его регуляции / В. И. Филимонов, М. А. Тихоновская, Г. И. Бессараб, И. Е. Сухомлинова и др. // Запорожский медицинский журн. – 2012. – № 4. – С. 54–59.
12. Цветаева, Н. В. Основы регуляции обмена железа / Н. В. Цветаева, А. А. Левина, Ю. И. Мамукова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исслед. и клиническая практика. – 2010. – Т. 3. – № 3. – С. 278–283.
13. Andrews, N. C. Metal transporters and disease / N. C. Andrews // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2002. – Vol. 6. – P. 181–186.
14. Arredondo, M. Inhibition of iron and copper uptake by iron, copper and zinc / M. Arredondo, R. Martinez, M. T. Nunez et al // Biol. Res. – 2006; 39:95–102.
15. Brissot, P. Nontransferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity / P. Brissot, M. Ropert, C. Le Lan, O. Loreal // Biochim. Biophys. Acta – 2012. – V. 1820. – P. 403–410.
16. Conrad, M. E. A concise review: iron absorption- the mucin – mobilferrin – integrin parthway. A competitive parthway for metal absorption / M. E. Conrad, J. N. Umbreit // Am J Hematology. – 1993; 42:67–73.
17. Cook, J. D. Adaption in iron metabolism / J. D. Cook // Am J Clin Nutrition. – 1990; 42:67–73.
18. Gabrielsen, J. S. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity/ S. Gabrielsen, Y. Gao, J. A. Simcox et al // J. Clin Invest. – 2012; 122(10):3529–3540. doi:10.1172/JCI44421.
19. Ganz, T. Immunoassay for human serum hepcidin / T. Ganz, G. Olbina, D. Girelli // Blood. – 2008. – V. 112. – P. 4292–4297.
20. Green, A. Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes/ Green A, Basile R, Rumberger JM. // Metabolism. – 2006.55:1042–1045.
21. Dongiovanni, P. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target / P. Dongiovanni, A. L. Fracanzani, S. Fargion, L. Valenti // Journal of Hepatology. – 2011. – Vol. 55. – P. 920–932.
22. Donovan, A. Positional cloning of zebra fish ferroportin identifies a conserved vertebrate iron exporter / A. Donovan, A. Brownlie, Y. Zhou et al // Nature 2000; 403:776–781. Guinote Using skin to assas iron accumulation in human metabolic disorders / Guinote, R. Fleming, R. Silva et al // Ion Beam Analysis 2006; 249:697–701.

-
23. Jomova K Advances in metal-induced oxidative stress and human disease/ K. Jomova, M. Valko // *Toxicology*. – 2011. – P. 1–23.
 24. Hentze, M. W. Two to tango: Regulation of mammalian iron metabolism/ M. W. Hentze, M. U. Muckenthaler, B. Galy, C. Camaschella // *Cell*. – 2010. –142, 24–38.
 25. Lesbordes-Brion, J. C. Targeted disruption of the hepcidin 1 gene results in severe hemochromatosis/ J. C. Lesbordes-Brion // *Blood*. – 2006. – Vol. 108. – № 4. – P. 1402–1405.
 26. Linder, M. C. Nutrition and metabolism of the trace element / M. C. Linder // *Nutritional Biochemistry and Metabolism*. – 1991:151–198.
 27. Linder, M. C. Vesicular transport of Fe and interaction with other metal ions in polarized Caco2 Cell monolayers / M. C. Linder, M. Moriya, A. Whon et al // *Biol Res*. – 2006; 39:143–156.
 28. Ma, Y. The transcytosis of divalent metal transporter 1 and apo-transferrin during iron uptake in intestinal epithelium / Y. Ma, R.D. Specian, K.Y. Yen et al // *Am J Physiol*. – 2002; 283:G965–G97.
 29. Pantopoulos, K. Mechanisms of Mammalian Iron Homeostasis/ K. Pantopoulos, S. K. Porwal, A. Tartakoff, L. Devireddy // *Biochemistry*. – 2012. – V. 51. – P. 5705–5724.
 30. Peyssonnaud, C. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism / C. Peyssonnaud, V. Nizet, R.S. Johnson // *Cell Cycle*. – 2008. – Vol. 7. – № 1. –P. 28–32.
 31. Roy, C. N. Iron homeostasis: New tales from the crypt / C. N. Roy, C. A. Enns // *Blood*. – 2000; 96: 4020–4027.
 32. Seligman, P. A. Measurements of iron absorption from prenatal multivitamin-mineral supplements / P. A. Seligman, J. H. Caskey, J. L. Frazier et al // *Obstetrics and Gynecology*. – 1983; 61:356–362.
 33. Valko, M. Metal, toxicity and oxidative stress / M. Valko, H. Morris, M.T.D. Cronin // *Current medical chemistry*. – 2005. – Vol. 12. – P. 1161–1208.
 34. Wang, J. Regulation of cellular iron metabolism / J. Wang, K. Pantopoulos // *Biochem. J*. – 2011. – 434: 365–381.
-