

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ФИБРИНОГЕНА
С ХИМИЧЕСКИМИ ЭЛЕМЕНТАМИ КРОВИ****Е.Д. Намиот¹, Г.Д. Морозова^{1*}, М.В. Ерёмин², А.Р. Садыков³, В.В. Юрасов³**¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2² АНО «Центр биотической медицины»,
Российская Федерация, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 46³ Лаборатория клинической метабомики,
Российская Федерация, 117630, Москва, Старокалужское шоссе, д. 65

РЕЗЮМЕ. Фибриноген – один из ключевых участников коагуляционного каскада. Этот белок способен выступать в качестве провоспалительного агента. В последнее время активно развивается гипотеза об особой роли фибриногена в прогрессировании опухолевого процесса и метастазировании, в том числе за счет стимулирования воспалительной реакции. Некоторые химические элементы имеют провоспалительное/противовоспалительное действие, и их взаимосвязь с фибриногеном представляет особый интерес. Проведен литературный обзор доступных исследований и клинических испытаний о взаимосвязях фибриногена с различными химическими элементами с целью формирования общего представления о механизмах данной взаимосвязи. Наиболее подробно рассмотрены взаимодействия фибриногена с железом, кальцием, цинком, медью. Продолжение изучения взаимосвязей элементного статуса с показателями воспаления является актуальным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибриноген, железо, цинк, медь, кальций, воспаление, сыворотка крови.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение взаимосвязей элементного статуса с показателями воспаления актуально среди специалистов (Юрасов и др., 2022). Фибриноген – гликопротеин, синтезируемый в печени, является одним из важнейших участников коагуляционного каскада, он участвует в формировании поперечных сшивок фибрина (активированная форма фибриногена) (Davalos, Akassoglou, 2012). На протяжении последних лет активно исследуются другие возможные роли фибриногена, в первую очередь в качестве белка острой фазы воспаления (Parageorgiou et al., 2010; Göbel et al., 2018; Luyendyk et al., 2019). Вне зависимости от типа и тяжести повреждения формирование тромба является обязательным этапом воспалительной реакции. Гиперкоагуляторное состояние в области воспаления препятствует дальнейшему распространению инфекции и ограничивает зону повреждения от здорового организма (Luyendyk et al., 2019). Продукты распада фибрина являются признаком воспалительной реакции и тромбоза (Göbel et al., 2018). Всё вышеперечисленное

позволяет предполагать наличие провоспалительной роли у фибриногена.

Фибриноген модулирует межклеточные взаимодействия, адгезию и дальнейшую миграцию, в том числе клеток иммунной системы (например, за счет активации Mac-1 рецепторов). Взаимодействию фибриногена с Mac-1 рецепторами на моноцитах часто предшествуют конформационные изменения в структуре фибриногена, которые могут быть индуцированы в результате, например, контакта фибриногена с протезной поверхностью (Deng et al., 2011; Luyendyk et al., 2019). Так, было показано, что наночастицы золота при контакте с фибриногеном вызывают изменения в его конформации, достаточные для дальнейшего развития воспаления (Kharazian et al., 2018). Связывание фибриногена, как и других протеинов плазмы крови, с неорганическими частицами, в том числе с различными металлами, играет важную роль в разработке биоматериалов (Сапоа et al., 2015). С другой стороны, взаимодействие фибриногена с металлами возможно в результате попадания элемента в организм из окружающей среды или пищи.

* Адрес для переписки:

Морозова Галина Дмитриевна

E-mail: morozova0826@gmail.com

Цель работы – формирования общего представления о механизмах взаимосвязи фибриногена с различными химическими элементами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФИБРИНОГЕНА С ЖЕЛЕЗОМ

Железо способно связываться с фибриногеном, вызывая структурные изменения, которые, в первую очередь, способствуют повышенному тромбообразованию (Orino, 2013). Как дефицит железа, так и перегрузка (например, при гемохроматозе) приводят к развитию оксидативного стресса, который может стимулировать пост-трансляционные изменения и влиять на уровень *гамма*-цепи фибриногена, что тоже повышает риск тромбообразования. Показано, что отклонения уровней железа в сыворотке от нормы (особенно в сочетании с определенными полиморфизмами в генах, ответственных за синтез фибриногена) значительно повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний (Rautenbach et al., 2021). Перегрузка железом опасна образованием свободных радикалов, которые участвуют в повреждении клеток. Обнаружено, что многие дегенеративные заболевания, такие как атеросклероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и прионные заболевания, ассоциированы с высокими уровнями железа (Lipinski et al., 2006; Lipinski, Pretorius, 2012). При этом отмечается, что при данных заболеваниях развиваются гиперкоагуляторные состояния и формируются тромбы, часто с трудом поддающиеся фибринолизу (Kell et al., 2015). Одним из возможных механизмов модуляции свертывания крови железом, вероятно, является взаимодействие металла с *альфа*-цепью фибриногена (Nielsen et al., 2016).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФИБРИНОГЕНА С КАЛЬЦИЕМ

Структура фибриногена влияет на взаимодействие данной молекулы с различными металлами. В состав D-домена белка входят рецепторы, роль которых состоит в связывании с ионами кальция (Weisel, Litvinov, 2013). При связывании кальция с фибриногеном происходят соответствующие структурные изменения, которые стабилизируют молекулу, повышая её устойчивость к высокой температуре и, как следствие, к денатурации, а также защищая от расщепления плазмином (Kostelansky et al., 2004). Также ионы кальция способны активировать рецепторы на тромбоцитах, стимулируя тромбообразование (Quinton et al., 2002).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФИБРИНОГЕНА С ЦИНКОМ

Симптомы дефицита цинка ассоциированы с дисфункцией тромбоцитов и повышенным риском кровотечений, что указывает на значимую роль цинка в процессе свертывания крови (Butkowski et al., 2021). Ионы цинка усиливают полимеризацию фибрина, значительно увеличивая конечный размер поперечных сшивок (Kell and Pretorius, 2015). Цинк, так же, как и кальций, связывается с D-доменом фибриногена. Показано, что эффекты, оказываемые цинком, аналогичны эффектам кальция, однако значительно превосходят их по силе. Цинк обладает антиоксидантными и противовоспалительными характеристиками в отличие от меди. При воспалительных заболеваниях чаще оценивается коэффициент медь/цинк, который более информативен, чем оценка уровней металлов по отдельности (Kunutsor et al., 2022). Повышение данного индекса положительно коррелирует с C-реактивным белком, который, как и фибриноген, относится к белкам острой фазы (Емокрае et al., 2020).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФИБРИНОГЕНА С МЕДЬЮ

Симптомы отравления медью включают гематурию, внутренние кровотечения (например, желудочное), а также печеночную и почечную недостаточность, которые могут привести к смертельному исходу. Некоторые исследователи указывают, что развивающиеся кровотечения связаны со способностью меди уменьшать скорость роста и конечный размер тромба, а также с нарушением полимеризации фибрина. При этом сами уровни фибрина часто остаются неизменными, что указывает на отсутствие воздействия меди на процесс частичного протеолиза фибриногена.

Стоит отметить, что повышение уровня меди в организме значительно повышает тяжесть течения заболеваний и риск смертельного исхода (Nielsen et al., 2018). Высокие концентрации меди могут стимулировать образование гидроксильных радикалов (например, при циррозе), однако ожидаемые уровни металла могут быть предсказаны с помощью уровней фибриногена, как было показано в одной из работ (Tarantino et al., 2021).

Участие меди в развитии воспаления изучается уже очень долгое время. В наиболее ранних работах медь характеризуется как металл, обладающий «амбивалентными» свойствами: медь способна выступать как провоспалительный, так

и противовоспалительный агент, хотя при воспалении отмечается значительное повышение меди и церулоплазмينا (Milanino et al., 1985). При повышении уровня меди в организме, например при контакте с инсектицидом CuSO_4 , возрастает синтез активных форм кислорода, которые вызывают повреждение, как ДНК, так и мембран клеток (Gong et al., 2020). Некоторые ученые предполагают, что развитие воспаления происходит не в ответ на изначальное повреждение, а в ответ на цитотоксическое действие меди, уровень которой повышается при воспалении.

Медь также обладает нейротоксическим действием, что связывают с ингибированием ацетилхолинэстеразы. Установлено, что уровни меди положительно коррелируют с С-реактивным белком, основным лабораторным показателем воспалительного процесса (Jaksic et al., 2019). Высокие значения меди также связаны с более высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений, канцерогенезом и смертельным исходом (Liao et al., 2020). В свою очередь, дефицит меди приводит к риску развития сердечно-сосудистых заболеваний,

в частности атеросклероза. Одной из возможных причин считается дефицит медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы, в результате растет количество липидных пероксидов, что в итоге усиливает атерогенез (Zhang et al., 2014).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФИБРИНОГЕНА С ДРУГИМИ ЭЛЕМЕНТАМИ

Проведённый обзор литературы не выявил таких же значимых данных для других химических элементов, как для рассмотренных выше металлов.

Например, ионы магния либо вообще не проявляли зависимости с тромбообразованием, либо имели отрицательные корреляции с фибриногеном (Padron-Monedero et al., 2021). Уменьшение массы фибринового сгустка также наблюдалось при увеличении концентрации ионов натрия, а ионы марганца никак не взаимодействовали с фибриногеном (Quinton et al., 2002). В таблице представлена информация о наличии связи химических элементов с фибриногеном и с другими показателями воспаления.

Таблица. **Связь химических элементов с фибриногеном и показателями воспаления**

Элемент	Связь с фибриногеном	Связь с показателями воспаления
Железо (Fe)	Отрицательная корреляция (Lukaszyk, et al., 2015; Skalny et al., 2017; Padron-Monedero et al., 2021)	Отрицательная корреляция (Zoli et al., 1998; Lukaszyk et al., 2015)
Цинк (Zn)	Отрицательная корреляция (Zoli et al., 1998) Положительная корреляция (Kell and Pretorius, 2015)	Отрицательная корреляция (Zoli et al., 1998; Bao et al., 2010)
Медь (Cu)	Положительная корреляция (Skalny et al., 2017; Tarantino et al., 2021)	Положительная корреляция (Zoli et al., 1998; Емокрае et al., 2020)
Селен (Se)	Нет корреляции (Xun et al., 2010) Отрицательная корреляция (Ates Alkan et al., 2019)	Нет корреляции (Xun et al., 2010)
Кобальт (Co)	Отрицательная корреляция (Skalny et al., 2017)	Положительная корреляция (Lawrence et al., 2016)
Магний (Mg)	Отрицательная корреляция (Padron-Monedero et al., 2021)	Отрицательная корреляция (Kim et al., 2010)
Кальций (Ca)	Положительная корреляция (Cho et al., 2016)	Отрицательная корреляция (Sung et al., 2019)
Цирконий (Zr)	Положительная корреляция (Mikhalovska et al., 2004)	Положительная корреляция (Ramenzoni et al., 2021)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязь фибриногена с химическими элементами обусловлена участием микроэлементов в ключевых метаболических реакциях, в процессах воспаления, тромбообразования. Однако количество работ, посвящённых взаимодействию фибриногена с химическими элементами, недостаточно, что затрудняет дальнейшие исследова-

ния лекарственных препаратов, содержащих металлы, а также экологических факторов, влияющих на уровни элементов в организме. Продолжение изучения взаимосвязей элементного статуса с показателями воспаления в контексте профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, нарушений иммунитета является актуальным.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Юрасов В.В., Морозова Г.Д., Садыков А.Р., Намиот Е.Д., Алмасри Раша, Лобанова Ю.Н. Изучение связи концентраций олова и сурьмы с показателями С-реактивного белка в сыворотке крови. *Микроэлементы в медицине* 2022; 23(1): 41–46. (Yurasov V.V., Morozova G.D., Sadykov A.R., Namiot E.D., Lobanova Yu.N. [Study of the relationship of tin and antimony concentrations with the CRP in blood serum]. *Trace Elem. Med.* 2022; 23(1): 41–46 (in Russ.)).
- Ates Alkan F., Karis D., Cakmak G., Ercan A.M. Analysis of the Relationship Between Hemorheologic Parameters, Aluminum, Manganese, and Selenium in Smokers. *Biol Trace Elem Res.* 2019; 187(1): 22–31.
- Bao B., Prasad A.S., Beck F.W., Fitzgerald J.T., Snell D., Bao G.W., Singh T., Cardozo L.J. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(6): 1634–1641.
- Butkowski R., Derek K., Perla C. Zinc (II) Chelate Binds to Fibrinogen and Its α C Region. *Advances in Biochemistry.* 2021, 9(1): 11–17.
- Canoa P., Simón-Vázquez R., Popplewell J., González-Fernández Á. A quantitative binding study of fibrinogen and human serum albumin to metal oxide nanoparticles by surface plasmon resonance. *Biosens Bioelectron.* 2015; 74: 376–383.
- Cho H.S., Lee S.W., Shin J., Moon S.D., Han J.H., Cha B.Y., Kim E.S. Association of serum calcium concentrations with fibrinogen and homocysteine in nondiabetic Korean subjects. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(24): e3899.
- Davalos D., Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol.* 2012; 34(1): 43–62.
- Deng Z.J., Liang M., Monteiro M., Toth I., Minchin R.F. Nanoparticle-induced unfolding of fibrinogen promotes Mac-1 receptor activation and inflammation. *Nat Nanotechnol.* 2011; (1):39-44.
- Emokpae M.A., Emmanuel B.F. Copper-to-zinc ratio as an inflammatory marker in patients with sickle cell disease. *Sci.* 2020; 2(4): 89.
- Göbel K., Eichler S., Wiendl H., Chavakis T., Kleinschnitz C., Meuth S.G. The Coagulation Factors Fibrinogen, Thrombin, and Factor XII in Inflammatory Disorders-A Systematic Review. *Front Immunol.* 2018; 9: 1731.
- Gong L., Yu L., Gong X., Wang C., Hu N., Dai X., Peng C., Li Y. Exploration of anti-inflammatory mechanism of forsythiaside A and forsythiaside B in CuSO₄-induced inflammation in zebrafish by metabolomic and proteomic analyses. *J Neuroinflammation.* 2020; 17(1): 173.
- Jaksic M., Martinovic M., Gligorovic-Barhanovic N., Vujacic A., Djurovic D., Nedovic-Vukovic M. Association between inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc with pre-obesity and obesity in school children from the city of Podgorica, Montenegro. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019; 32(9): 951–957.
- Kim D.J., Xun P., Liu K., Loria C., Yokota K., Jacobs D.R. (Jr.), He K. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33(12): 2604–2610.
- Kell D.B., Pretorius E. The simultaneous occurrence of both hypercoagulability and hypofibrinolysis in blood and serum during systemic inflammation, and the roles of iron and fibrin(ogen). *Integr Biol (Camb).* 2015; 7(1): 24–52.
- Kharazian B., Lohse S.E., Ghasemi F., Raoufi M., Saei A.A., Hashemi F., Farvadi F., Alimohamadi R., Jalali S.A., Shokrgozar M.A., Hadipour N.L., Ejtehadi M.R., Mahmoudi M. Bare surface of gold nanoparticle induces inflammation through unfolding of plasma fibrinogen. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 12557.
- Kostelansky M.S., Lounes K.C., Ping L.F., Dickerson S.K., Gorkun O.V., Lord S.T. Calcium-binding site beta 2, adjacent to the "b" polymerization site, modulates lateral aggregation of protofibrils during fibrin polymerization. *Biochemistry.* 2004; 43(9): 2475–2483.
- Kunutsor S.K., Voutilainen A., Kurl S., Laukkanen J.A. Serum copper-to-zinc ratio is associated with heart failure and improves risk prediction in middle-aged and older Caucasian men: A prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; 32(8): 1924–1935.
- Liao Y., Zhao J., Bulek K., Tang F., Chen X., Cai G., Jia S., Fox P.L., Huang E., Pizarro T.T., Kalady M.F., Jackson M.W., Bao S., Sen G.C., Stark G.R., Chang C.J., Li X. Inflammation mobilizes copper metabolism to promote colon tumorigenesis via an IL-17-STEAP4-XIAP axis. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 900.
- Lipinski B., Pretorius E. Hydroxyl radical-modified fibrinogen as a marker of thrombosis: the role of iron. *Hematology.* 2012 Jul; 17(4): 241–247.
- Lipinski B., Sajdel-Sulkowska E.M. New insight into Alzheimer disease: demonstration of fibrin(ogen)-serum albumin insoluble deposits in brain tissue. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006; 20(4): 323–326.
- Lawrence H., Mawdesley A.E., Holland J.P., Kirby J.A., Deehan D.J., Tyson-Capper A.J. Targeting Toll-like receptor 4 prevents cobalt-mediated inflammation. *Oncotarget.* 2016; 7(7): 7578–7585.
- Łukaszuk E., Łukaszuk M., Koc-Żórawska E., Tobolczyk J., Bodzenta-Łukaszuk A., Małyżsko J. Iron Status and Inflammation in Early Stages of Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2015; 40(4): 366-373.
- Luyendyk J. P., Schoenecker J. G., Flick M. J. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2019; 133(6): 511–520.
- Mikhailovska L.I., Santin M., Denyer S.P., Lloyd A.W., Teer D.G., Field S., Mikhailovsky S.V. Fibrinogen adsorption and platelet adhesion to metal and carbon coatings. *Thromb Haemost.* 2004; 92(5):1032-1039.

- Milanino R., Conforti A., Franco L., Marrella M., Velo G. Copper and inflammation--a possible rationale for the pharmacological manipulation of inflammatory disorders. *Agents Actions*. 1985; 16(6): 504–513.
- Nielsen V.G., Ward T.D., Ford P.M. Effects of cupric chloride on coagulation in human plasma: role of fibrinogen. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 46(3): 359–364.
- Nielsen V.G., Jacobsen W.K. Iron modulates the alpha chain of fibrinogen. *Biometals*. 2016; 29(2): 235–238.
- Orino K. Functional binding analysis of human fibrinogen as an iron- and heme-binding protein. *Biometals*. 2013; 26(5): 789–794.
- Padron-Monedero A., Rodríguez-Artalejo F., Lopez-Garcia E. Dietary micronutrients intake and plasma fibrinogen levels in the general adult population. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 3843.
- Papageorgiou N., Tousoulis D., Siasos G., Stefanadis C. Is fibrinogen a marker of inflammation in coronary artery disease? *Hellenic J Cardiol*. 2010; 51(1): 1–9.
- Quinton T.M., Kim S., Dangelmaier C., Dorsam R.T., Jin J., Daniel J.L., Kunapuli S.P. Protein kinase C- and calcium-regulated pathways independently synergize with Gi pathways in agonist-induced fibrinogen receptor activation. *Biochem J*. 2002; 368(Pt 2): 535–543.
- Rautenbach P.H., Nienaber-Rousseau C., de Lange-Loots Z., Pieters M. Certain Associations Between Iron Biomarkers and Total and γ' Fibrinogen and Plasma Clot Properties Are Mediated by Fibrinogen Genotypes. *Front Nutr*. 2021; 8: 720048.
- Ramenzoni LL, Flückiger LB, Attin T, Schmidlin PR. Effect of Titanium and Zirconium Oxide Microparticles on Pro-Inflammatory Response in Human Macrophages under Induced Sterile Inflammation: An in Vitro Study. *Materials (Basel)*. 2021; 14(15): 4166.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., Mazilina A.N., Deyev A.I., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Serum trace elements are associated with hemostasis, lipid spectrum and inflammatory markers in men suffering from acute ischemic stroke. *Metab Brain Dis*. 2017; 32(3): 779–788.
- Sung I.S., Park S.Y., Jeong K.Y., Kim H.M. Investigation of the preventive effect of calcium on inflammation-mediated cholesterolemia. *Life Sci*. 2019; 233: 116727.
- Tarantino G., Citro V., Capone D., Gaudiano G., Sinatti G., Santini S.J., Balsano C. Copper concentrations are prevalently associated with antithrombin III, but also with prothrombin time and fibrinogen in patients with liver cirrhosis: A cross-sectional retrospective study. *J Trace Elem Med Biol*. 2021; 68: 126802.
- Weisel J.W., Litvinov R.I. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood*. 2013; 121(10): 1712–1719.
- Xun P., Liu K., Morris J.S., Daviglius M.L., Stevens J., Jacobs D.R. Jr., He K. Associations of toenail selenium levels with inflammatory biomarkers of fibrinogen, high-sensitivity c-reactive protein, and interleukin-6: The CARDIA Trace Element Study. *Am J Epidemiol*. 2010; 171(7): 793–800.
- Zhang P.Y., Xu X., Li X.C. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(20): 3091–3096.
- Zoli A., Altomonte L., Caricchio R., Galossi A., Mirone L., Ruffini M.P., Magaró M. Serum zinc and copper in active rheumatoid arthritis: correlation with interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol*. 1998; 17(5): 378–382.

INTERRELATION OF FIBRINOGEN WITH BLOOD CHEMICAL ELEMENTS

E.D. Namio¹, G.D. Morozova¹, M.V. Eremin², A.R. Sadykov³, V.V. Yurasov³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str. Moscow, 119991, Russian Federation

² ANO «Center for Biotic medicine», 46, Zemlyanoy Val str., Moscow, 105064, Russian Federation

³ Clinical metabolomic laboratory, 65, Starokaluzhskoe sh., Moscow, 117630, Russian Federation

ABSTRACT. Fibrinogen is one of the key participants in the coagulation cascade. Also, fibrinogen is able to act as a pro-inflammatory agent. Recently, a hypothesis has been actively developed about the special role of fibrinogen in the progression of the tumor process and metastasis, including by stimulating the inflammatory response. Several chemicals have pro-inflammatory/anti-inflammatory effects and their relationship with fibrinogen is of particular interest. A literature review of available studies and clinical trials on the relationship of fibrinogen with various chemical elements was carried out in order to form a general understanding of the mechanisms of this relationship. Interactions of fibrinogen with iron, calcium, zinc, copper are considered in most detail. The continuation of the study of the interrelationships of the elemental status with the indicators of inflammation is relevant.

KEYWORDS: fibrinogen, iron, zinc, copper, calcium, inflammation, blood serum.