

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

## ЖЕЛЕЗО И ОЖИРЕНИЕ: ПОТЕРПЕВШИЙ ИЛИ ПОДОЗРЕВАЕМЫЙ

А.А. Никонов<sup>1\*</sup>, А.А. Тиньков<sup>1,2</sup>, Е.В. Попова<sup>1</sup>,  
О.Н. Немерешина<sup>1</sup>, Е.Р. Гатиатулина<sup>1</sup>,  
М.Г. Скальная<sup>3</sup>, А.В. Скальный<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург

<sup>2</sup> Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, г. Ярославль

<sup>3</sup> АНО «Центр биотической медицины», Москва

**РЕЗЮМЕ.** Рассмотрены возможные механизмы нарушения обмена железа при ожирении. Предполагается наличие двух противоречивых ситуаций в виде ожирение-индуцированного дефицита железа (*железо как потерпевший*) и избытка железа как фактора развития ожирения (*железо как подозреваемый*). При рассмотрении позиции «железо как потерпевший» в условиях ожирения сделан акцент на механизмах, вызывающих гипoferремию, а также аккумуляцию железа в жировой ткани. Предполагается, что с этого момента начинается история «железо как подозреваемый» в патогенезе ожирения. Представлены механизмы воздействия избыточно содержащегося в жировой ткани железа на основные звенья патогенеза ожирения. Имеется возможность формирования порочного круга, в котором гипoferремия, кумуляция железа в жировой ткани и непосредственно ожирение являются самоподдерживающимися процессами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** железо, ожирение, воспаление, гепсидин, липокаин-2, окислительный стресс, эндоплазматический стресс.

### ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является важнейшей биомедицинской проблемой (Korelman, 2000) как экономически развитых, так и развивающихся стран (Porkin, Shining, 2013). Одно из патологических состояний, сопровождающих развитие ожирения, – это железodefицит, в частности гипoferремия. Впервые данный факт был выявлен в 60-х годах XX века при изучении сывороточной концентрации железа у детей с ожирением (Wenzel et al., 1962) и был в дальнейшем многократно подтвержден как у лиц детского и подросткового (Pinhas-Hamiel et al., 2003; Nead et al., 2004), так и взрослого (Micozzi et al., 1989; Lecube et al., 2006) возраста. В связи с этим длительное время поднимался вопрос о возможности формирования железodefицитной анемии у лиц с ожирением, который на данный момент не нашел экспериментальных подтверждений (Ausk, Ioannou, 2008; Anna et al., 2009). Наряду с обширными литературными данными, указывающими на нарушение баланса железа в организме при ожирении, ряд недавно проведенных исследований показал прямую взаимосвязь между содержанием железа и развитием ожирения. В частности, было показано, что хелатирование железа десфероксамином у мышей линии ККАу (жел-

тые Kuo Kondo с ожирением) снижает выраженность ожирения (Tajima et al., 2012), а повышенное поступление железа с питьевой водой приводит к увеличению массы жировой ткани (ЖТ) и кумуляции в ней железа у крыс линии Wistar (Tinkov et al., 2013). Таким образом, возникает вопрос о взаимосвязи между ожирение-индуцированным дефицитом железа (в частности, гипoferремии) и избытка железа как фактора развития ожирения.

Целью настоящего обзора, с одной стороны, явилось рассмотрение механизмов, задействованных при ожирении и приводящих к нарушению баланса железа в организме («железо как потерпевший»), с другой – анализ возможных путей воздействия железа на развитие ожирения, иными словами, улики, указывающие на «железо как подозреваемого».

### СЛУШАНИЕ 1. ЖЕЛЕЗО КАК ПОТЕРПЕВШИЙ

К настоящему времени рассматриваются три возможные причины, способные привести к гипoferремии при ожирении (Yanoff et al., 2007): 1) алиментарный дефицит железа; 2) увеличение объема крови вследствие интенсивного развития ЖТ, в связи с чем возникает повышенная потребность в железе; 3) развитие системного воспале-

\* Адрес для переписки:

Никонов Александр Александрович  
E-mail: nikonov\_all@mail.ru

ния при ожирении. Учитывая наличие явных противоречий по поводу связи гипоферремии при ожирении и алиментарного дефицита железа (Hassapidou et al., 2006; Menzie et al., 2008), вклад данной причины в генез гипоферремии остается дискуссионным. Что касается увеличения объема циркулирующей крови у индивидуумов с ожирением, данное предположение было подтверждено в эксперименте (Bertinato et al., 2013). Тем не менее наиболее значимой причиной гипоферремии, по-видимому, является наличие хронического вялотекущего воспаления, ассоциированного с ожирением (Maugy, Brichard, 2010). При этом предположительным механизмом развития данного состояния является увеличение продукции гепсидина и липокалина-2 (Yanoff et al., 2007), что подтверждает целый ряд экспериментальных работ, демонстрирующих индукцию биосинтеза гепсидина при ожирении провоспалительными цитокинами (Nemeth et al., 2004), лептином (Chung et al., 2007), костным морфогенетическим белком (bone morphogenic protein (BMP) (Truksa et al., 2006), липополисахаридом (ЛПС). Основным источником гепсидина является печень (Park et al., 2001). В то же время показана продукция гепсидина клетками сердца, спинного мозга, ЖТ, а также макрофагами различной локализации и моноцитами (Collins et al., 2008). При ожирении происходит активация экспрессии мРНК гепсидина в ЖТ, тогда как в печени подобные изменения не наблюдаются (Bekri et al., 2006). В связи с этим считается, что ЖТ может вносить значительный вклад в циркулирующий уровень гепсидина (Coimbra et al., 2013). Данное предположение подтверждается наличием прямой достоверной взаимосвязи между уровнем гепсидина и выраженностью ожирения (Vuppalanchi et al., 2013).

Основной мишенью действия гепсидина является ферропортин (Ganz, Nemeth, 2012). Это единственный транспортер железа, осуществляющий его трансмембранный перенос в таких клетках, как макрофаги, гепатоциты, дуоденальные энтероциты (Donovan et al., 2005). Недавно было показано, что адипоциты также экспрессируют ферропортин (Gabrielsen et al., 2012), что позволяет предположить влияние гепсидина непосредственно на ЖТ. Гепсидин, являясь гормоном пептидной природы, запускает механизм внутриклеточного протеолиза ферропортина, тем самым снижая уровень усвоения пищевого железа, повышая его внутриклеточную секвестрацию и, соответственно, формируя гипоферремию (Rivera et al., 2005). В то же время имеются данные, указывающие на различия в чувствительности ферропортин-экспрессирующих клеток к воздействию гепсидина. В частности, уровень ферропортина макрофагов в значительно большей степени подвержен воздействию гепсидина, чем таковой в кишечных эпителиоцитах (Chaston et al., 2008). Данное обстоятельство позволяет предполагать преимущественную секвестрацию железа именно в клетках рети-

куло-эндотелиальной системы (Swinkels, Drenth, 2008). Помимо гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов и адипокинов, ожирение сопровождается продукцией дополнительных стимулов для гепсидина.

Ожирение сопровождается изменением микробиома кишечника в сторону грамположительной микрофлоры, с существенным увеличением уровня липополисахарида (ЛПС) в циркулирующей крови (Cani et al., 2008), что, в свою очередь, может являться одним из индукторов воспаления, связанного с ожирением (Cani et al., 2007). Также показано прямое влияние ЛПС на продукцию гепсидина (Park et al., 2001). Важно отметить, что ЛПС приводит к увеличению экспрессии не только гепсидина, но и ряда других белков, вовлеченных в регуляцию уровня железа в организме, например, липокалина-2 (Roy et al., 2004). Ожирение сопровождается увеличением как циркулирующего уровня липокалина-2 (Wang et al., 2007), так и его экспрессии адипоцитами (Yan et al., 2007; Auguet et al., 2011), при этом коррелируя с интенсивностью воспаления. В соответствии с этим была показана стимулирующая роль провоспалительных цитокинов на экспрессию липокалина-2 в ЖТ (Zhao, Stephens, 2013). Липокалин-2 в организме реализует механизмы врожденного иммунитета посредством внутриклеточной секвестрации железа, таким образом ограничивая его доступность для бактериальных клеток (Flo et al., 2004). Данный механизм может являться причиной липокалин-2-индуцированной гипоферремии при эндотоксемии (Vijay-Kumar et al., 2012). Наряду с ограничением доступности железа для бактерий, липокалин-2 активирует транспорт железа в клетки (Yang et al., 2002; Devireddy et al., 2005; Xu et al., 2012), повышая в конечном итоге уровень внутриклеточного железа.

**Решение по слушанию № 1.** Подводя итог всему сказанному выше, можно заключить, что в основе гипоферремии при ожирении лежит формирование хронического вялотекущего воспаления, запускающего механизм секвестрации железа, преимущественно клетками РЭС, с одновременным снижением эффективности усвоения «пищевого» железа.

## СЛУШАНИЕ 2. ЖЕЛЕЗО – ПОДОЗРЕВАЕМЫЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ

Железо, являясь редокс-активным металлом, способно индуцировать образование активных форм  $O_2$  (АФК) с формированием окислительного стресса (ОС) (Jomova et al., 2012). Ранее было показано, что ожирение сопровождается развитием как системного (Keaney et al., 2003; Couillard et al., 2005), так и локального ОС в ЖТ (Furukawa et al., 2004). Более того, установлено, что активация ОС является одним из механизмов не только поддерживающих, но и инициирующих развитие воспа-

ления и инсулинорезистентности при ожирении (Matsuzawa-Nagata et al., 2008). Эндоплазматический стресс (ЭС) также является важным универсальным патогенетическим механизмом развития ряда заболеваний (Xu et al., 2005). Более того, два типа клеточного стресса (окислительный и эндоплазматический) взаимосвязаны в процессе развития патологических состояний (Malhotra, Kaufman, 2007). Роль ЭС в развитии эндокринной дисфункции адипоцитов и метаболических нарушений при ожирении была неоднократно продемонстрирована (Gregor et al., 2007; Ozcan et al., 2009). Данная взаимосвязь также подтверждается снижением интенсивности ЭС в тканях лиц с ожирением после похудения (Gregor et al., 2009). Показано, что избыточное количество железа способно индуцировать развитие ЭС в различных тканях (Lou et al., 2009; Tan et al., 2013). При этом снижение количества потребляемого железа приводило к уменьшению интенсивности ЭС в интестинальных эпителиоцитах (Werner et al., 2008). Несмотря на отсутствие прямых данных, указывающих на железозависимую индукцию ЭС в ЖТ, справедливо предположить такую возможность.

Как было отмечено, ожирение сопровождается развитием воспалительной реакции с секрецией значительного количества провоспалительных цитокинов клетками ЖТ (Maury, Brichard, 2010). Показана роль фактора транскрипции NF- $\kappa$ B в развитии ряда воспалительных заболеваний (Tak, Firestein, 2001). При этом сигнальный путь NF- $\kappa$ B опосредует секрецию хемокинов в ЖТ при воспалении (Tourniaire et al., 2013), а внутриклеточное железо активирует сигнальный путь NF- $\kappa$ B, в то время как хелатирование железа предотвращает данную активацию (Xiong et al., 2004). Стоит также отметить, что NF- $\kappa$ B является редокс-чувствительным фактором (Kabe et al., 2005), в связи с чем железо-индуцированный ОС может являться одним из механизмов железо-опосредованной активации NF- $\kappa$ B пути (Saprey et al., 1995). Показано, что парентеральное введение препаратов железа вызывает активацию экспрессии Macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1) (Zager, 2005), цитокина, активно экспрессируемого адипоцитами и реализующего привлечение макрофагов в ЖТ (Kanda et al., 2006). Продемонстрирована связь между содержанием железа в макрофагах, сывороточным уровнем гепсидина и индукцией транскрипции MCP-1 в моноцитах (Valenti et al., 2011). Установлено, что железо, а также АФК-генерирующие системы необходимы для фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ )-индуцированной активации MCP-1 (Chen et al., 2004). Влияние железа на секрецию MCP-1 может также быть опосредовано ЭС (Mitchell et al., 2009). Одним из ключевых цитокинов, участвующих в развитии эндокринной дисфункции жировой ткани (Maury et al., 2009), а также развития осложнений ожирения, таких как инсулинорезистентность, считается ФНО $\alpha$  (Tzanavari et al., 2010). При этом введение

солей железа стимулирует экспрессию и секрецию ФНО $\alpha$  в различных тканях (Poljak-Blazi et al., 2003; Zager et al., 2005). Важно отметить способность железа оказывать стимулирующее воздействие непосредственно на макрофаги. Так, было показано, что железо приводит к активации макрофагов по классическому пути с образованием M1 популяций (Sindrilaru et al., 2011; Zhong et al., 2012). Причем именно M1 макрофаги, обеспечивающие активную секвестрацию железа (Maury, Brichard, 2010), преимущественно инфильтрируют ЖТ при ожирении. Это положение подтверждает повышенное содержания железа в ЖТ при ожирении (Tajima et al., 2012; Vertinato et al., 2013).

Также важно указать и на роль железа в развитии эндокринной дисфункции адипоцитов. Так, в эксперименте продемонстрирован эффект диеты с высоким содержанием железа на снижение экспрессии соответствующей мРНК в адипоцитах и уровень сывороточного адипонектина (Gabrielsen et al., 2012). Экспериментальные данные были подтверждены эпидемиологическим исследованием, выявившим выраженную корреляционную взаимосвязь между показателями обеспеченности организма железом и циркулирующим уровнем адипонектина (Wlazlo et al., 2013). Несмотря на противоречивые данные о влиянии железа на изменение продукции прочих адипокинов, таких как лептин (Elmegeed et al., 2005; Perrone et al., 2003), справедливо предположить, что ранее указанные механизмы воздействия железа (окислительный и эндоплазматический стресс и индукция воспаления) так или иначе будут вызывать дисбаланс в продукции адипокинов и, соответственно, развитию ожирения.

**Решение по слушанию № 2.** Суммируя приведенные выше данные, можно заключить, что повышение содержания железа в жировой ткани при ожирении создает предпосылки для реализации механизмов токсичного действия железа, таких как индукция окислительного и эндоплазматического стресса, а также провоспалительных изменений.

## ВЕРДИКТ

При рассмотрении позиции «железо как потерпевший» в условиях ожирения очевидно, что механизмы, вызывающие гипoferремию, в конце концов приводят к аккумуляции железа в ЖТ. При этом кандидатами на большую степень содержания железа являются как собственно адипоциты, так и макрофаги ЖТ. С этого момента начинается история «железо как подозреваемый» в патогенезе ожирения. Путем реализации токсичности, избыточно содержащейся в ЖТ железо воздействует на основные звенья патогенеза ожирения, приводя к усугублению последнего. Таким образом, формируется порочный круг, в котором гипoferремия, кумуляция железа в жировой ткани и непосредственно ожирение являются самоподдерживающимися процессами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные свидетельствуют о двоякой роли железа в развитии ожирения. С одной стороны, при ожирении имеется системный дефицит железа, проявляющийся гипоферремией, с другой – формируется локальный избыток железа в ЖТ. Ранее проведенные исследования показали, что метаболический синдром, во многом базирующийся на ожирении, сопровождается развитием избытка железа в организме (Bozzini et al., 2005; Dongiovanni et al., 2011; Datz et al., 2013). Подобная ситуация складывается и в случае СД II типа, роль железа в развитии которого была неоднократно продемонстрирована (Rajpathak et al., 2009; Simcox, McClain, 2013). Таким образом, четко прослеживается роль железа в развитии ожирения и его осложнений.

При планировании возможных терапевтических подходов к лечению нарушения баланса железа при ожирении необходимо учитывать все звенья данного порочного круга. Так, хелатирование металлов позволяет предотвратить многие неблагоприятные эффекты блокированием каталитической активности, а также их выведением из организма (Flora, Paschaug, 2010). Подобный подход был успешно применен при лечении экспериментального ожирения (Tajima et al., 2012). Однако, учитывая значительную роль воспаления как в развитии самого ожирения, так и дисбаланса железа в организме, справедливо предположить, что эффективность хелатирующей терапии может быть повышена сочетанием с противовоспалительным лечением. Особенно интересным представляется поиск соединений, обладающих как железосвязывающей, так и противовоспалительной активностью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Anna K., Biyyani R., Veluru C., Mullen K. Is obesity a risk factor for anemia? (Abstract). *Am J Gastroenterol*. 2009, 104:114.
- Auguet T., Quintero Y., Terra X., Martínez S., Lucas A., Pellitero S., Aguilar C., Hernández M., del Castillo D., Richart C. Upregulation of lipocalin 2 in adipose tissues of severely obese women: positive relationship with proinflammatory cytokines. *Obesity (Silver Spring)*. 2011, 19(12):2295–300.
- Ausk K.J., Ioannou G.N. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. *Obesity (Silver Spring)*. 2008, 16(10):2356–61.
- Bekri S., Gual P., Anty R., Luciani N., Dahman M., Ramesh B., Iannelli A., Staccini-Myx A., Casanova D., Ben Amor I., Saint-Paul M.C., Huet P.M., Sadoul J.L., Gugenheim J., Srai S.K., Tran A., Le Marchand-Brustel Y. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006, 131(3):788–96.
- Bertinato J., Aroche C., Plouffe L.J., Lee M., Murtaza Z., Kenney L., Lavergne C., Aziz A. Diet-induced obese rats have higher iron requirements and are more vulnerable to iron deficiency. *Eur J Nutr*. 2013, 6.
- Bozzini C., Girelli D., Olivieri O., Martinelli N., Bassi A., De Matteis G., Tenuti I., Lotto V., Friso S., Pizzolo F., Corrocher R. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005, 28(8):2061–3.
- Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A.M., Fava F., Tuohy K.M., Chabo C., Waget A., Delmée E., Cousin B., Sulpice T., Chamontin B., Ferrières J., Tanti J.F., Gibson G.R., Casteilla L., Delzenne N.M., Alessi M.C., Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007, 56(7):1761–72.
- Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008, 57(6):1470–81.
- Chaston T., Chung B., Mascarenhas M., Marks J., Patel B., Srai S.K., Sharp P. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. *Gut*. 2008, 57(3):374–82.
- Chen X.L., Zhang Q., Zhao R., Medford R.M. Superoxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, and iron are required for TNF-alpha-induced MCP-1 gene expression in endothelial cells: role of Rac1 and NADPH oxidase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004, 286(3):H1001-7.
- Chung B., Matak P., McKie A.T., Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nutr*. 2007, 37(11):2366–70.
- Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obes Rev*. 2013, 14(10):771–9.
- Collins J.F., Wessling-Resnick M., Knutson M.D. Hepcidin regulation of iron transport. *J Nutr*. 2008, 138(11):2284–8.
- Couillard C., Ruel G., Archer W.R., Pomerleau S., Bergeron J., Couture P., Lamarche B., Bergeron N. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005, 90(12):6454–9.
- Datz C., Felder T.K., Niederseer D., Aigner E. Iron homeostasis in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2013, 43(2):215–24.
- Devireddy L.R., Gazin C., Zhu X., Green M.R. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell*. 2005, 123(7):1293–305.
- Dongiovanni P., Ruscica M., Benedan L., Borroni V., Recalcati S., Steffani L., Passafaro L., Cairo G., Magni P., Gatti S., Fargion S., Valenti L. Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance and hyper-resistemia, and synergizes with obesity and fatty liver in inducing systemic insulin resistance. *J Hepatol*. 2011, 54(1):505.
- Donovan A., Lima C.A., Pinkus J.L., Pinkus G.S., Zon L.I., Robine S., Andrews N.C. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. 2005, 1(3):191–200.
- Elmegeed G.A., Ahmed H.H., Hussein J.S. Novel synthesized aminosteroidal heterocycles intervention for inhibiting iron-induced oxidative stress. *Eur J Med Chem*. 2005, 40(12):1283–94.

- Flo T.H., Smith K.D., Sato S., Rodriguez D.J., Holmes M.A., Strong R.K., Akira S., Aderem A. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 2004, 16, 432(7019):917–21.
- Flora S.J., Pachauri V. Chelation in metal intoxication. *Int J Environ Res Public Health*. 2010, 7(7):2745–88.
- Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004, 114(12):1752–61.
- Gabrielsen J.S., Gao Y., Simcox J.A., Huang J., Thorup D., Jones D., Cooksey R.C., Gabrielsen D., Adams T.D., Hunt S.C., Hopkins P.N., Cefalu W.T., McClain D.A. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2012, 1;122(10):3529–40.
- Ganz T., Nemeth E. Hpcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012, 1823(9):1434–43.
- Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res*. 2007, 48(9):1905–14.
- Gregor M.F., Yang L., Fabbrini E., Mohammed B.S., Eagon J.C., Hotamisligil G.S., Klein S. Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss. *Diabetes*. 2009, 58(3):693–700.
- Hassapidou M., Fotiadou E., Maglara E., Papadopoulou S.K. Energy intake, diet composition, energy expenditure, and body fatness of adolescents in northern Greece. *Obesity (Silver Spring)*. 2006, 14(5):855–62.
- Jomova K., Baros S., Valko M. Redox active metal-induced oxidative stress in biological systems. *Transition Metal Chemistry*. 2012, 37(2):127–134.
- Kabe Y., Ando K., Hirao S., Yoshida M., Handa H. Redox regulation of NF-kappaB activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxid Redox Signal*. 2005, 7(3-4):395–403.
- Kanda H., Tateya S., Tamori Y., Kotani K., Hiasa K., Kitazawa R., Kitazawa S., Miyachi H., Maeda S., Egashira K., Kasuga M. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006, 116(6):1494–505.
- Keaney J.F. Jr., Larson M.G., Vasan R.S., Wilson P.W., Lipinska I., Corey D., Massaro J.M., Sutherland P., Vita J.A., Benjamin E.J., Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003, 23(3):434–9.
- Kopelman P.G. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000, 404(6778):635–43.
- Lecube A., Carrera A., Losada E., Hernandez C., Simo R., Mesa J. Iron deficiency in obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2006, 14:1724–1730.
- Lou L.X., Geng B., Chen Y., Yu F., Zhao J., Tang C.S. Endoplasmic reticulum stress involved in heart and liver injury in iron-loaded rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009, 36(7):612–8.
- Malhotra J.D., Kaufman R.J. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: a vicious cycle or a double-edged sword? *Antioxid Redox Signal*. 2007, 9(12):2277–93.
- Matsuzawa-Nagata N., Takamura T., Ando H., Nakamura S., Kurita S., Mitsu H., Ota T., Yokoyama M., Honda M., Miyamoto K., Kaneko S. Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. *Metabolism*. 2008, 57(8):1071–7.
- Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010, 314(1):1–16.
- Maury E., Noël L., Detry R., Brichard S.M. In vitro hyperresponsiveness to tumor necrosis factor-alpha contributes to adipokine dysregulation in omental adipocytes of obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, 94(4):1393–400.
- Menzie C.M., Yanoff L.B., Denkinger B.I., McHugh T., Sebring N.G., Calis K.A., Yanovski J.A. Obesity-related hypoferrremia is not explained by differences in reported intake of heme and nonheme iron or intake of dietary factors that can affect iron absorption. *J Am Diet Assoc*. 2008, 108(1):145–8.
- Micozzi M.S., Albanes D., Stevens R.G. Relation of body size and composition to clinical biochemical and hematologic indices in US men and women. *Am J Clin Nutr*. 1989, 50:1276–1281.
- Mitchell R.M., Lee S.Y., Randazzo W.T., Simmons Z., Connor J.R. Influence of HFE variants and cellular iron on monocyte chemoattractant protein-1. *J Neuroinflammation*. 2009, 6:6.
- Nead K.G., Halterman J.S., Kaczorowski J.M., Auinger P., Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk grope for iron deficiency. *Pediatrics*. 2004, 114:104–108.
- Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004, 113(9):1271–6.
- Ozcan L., Ergin A.S., Lu A., Chung J., Sarkar S., Nie D., Myers M.G. Jr., Ozcan U. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab*. 2009, 9(1):35–51.
- Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hpcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001, 276(11):7806–10.
- Perrone L., Perrotta S., Raimondo P., Mucerino J., De Rosa C., Siciliani M.C., Santoro N., Miraglia del Giudice E. Inappropriate leptin secretion in thalassemia: a potential cofactor of pubertal timing derangement. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003, 16(6):877–81.
- Pinhas-Hamiel O., Newfield R.S., Koren I., Agmon A., Lilos P., Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003, 7:416–418.
- Poljak-Blazi M., Hrvacic B., Zupanovic Z., Hadzija M., Stanic B., Polancec D. Differing effects of two iron compounds on experimental arthritis, TNF-alpha levels and immune response in mice. *Int Immunopharmacol*. 2003, 3(13–14):1743–9.
- Popkin B.M., Slining M.M. New dynamics in global obesity facing low-and middle-income countries. *Obesity Reviews*. 2013, 14(2), 11–20.
- Rajpathak S.N., Crandall J.P., Wylie-Rosett J., Kabat G.C., Rohan T.E., Hu F.B. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta*. 2009, 1790(7):671–81.

- Rivera S., Liu L., Nemeth E., Gabayan V., Sorensen O.E., Ganz T. Hepcidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. *Blood*. 2005, 105(4):1797–802.
- Roy C., Custodio A.O., de Graaf J., Schneider S., Akpan I., Montross L.K., Sanchez M., Gaudino A., Hentze M.W., Andrews N.C., Muckenthaler M.U. An Hfe-dependent pathway mediates hyposideremia in response to lipopolysaccharide-induced inflammation in mice. *Nat Genet*. 2004, 36(5):481–5.
- Sappey C., Boelaert J.R., Legrand-Poels S., Forceille C., Favier A., Piette J. Iron chelation decreases NF-kappa B and HIV type 1 activation due to oxidative stress. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995, 11(9):1049–61.
- Simcox J.A., McClain D.A. Iron and diabetes risk. *Cell Metab*. 2013, 17(3):329–41.
- Sindrilaru A., Peters T., Wieschalka S., Baican C., Baican A., Peter H., Hainzl A., Schatz S., Qi Y., Schlecht A., Weiss J.M., Wlaschek M., Sunderkötter C., Scharffetter-Kochanek K. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice. *J Clin Invest*. 2011, 121(3):985–97.
- Swinkels D.W., Drenth J.P. Hepcidin in the management of patients with mild non-hemochromatotic iron overload: Fact or fiction?. *J Hepatol*. 2008, 49(5):680–5.
- Tajima S., Ikeda Y., Sawada K., Yamano N., Horinouchi Y., Kihira Y., Ishizawa K., Izawa-Ishizawa Y., Kawazoe K., Tomita S., Minakuchi K., Tsuchiya K., Tamaki T. Iron reduction by deferoxamine leads to melioration of adiposity via the regulation of oxidative stress and inflammation in obese and type 2 diabetes KKAY mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012, 302:77–86.
- Tak P.P., Firestein G.S. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest*. 2001, 107(1):7–11.
- Tan T.C., Crawford D.H., Jaskowski L.A., Subramaniam V.N., Clouston A.D., Crane D.I., Bridle K.R., Anderson G.J., Fletcher L.M. Excess iron modulates endoplasmic reticulum stress-associated pathways in a mouse model of alcohol and high-fat diet-induced liver injury. *Lab Invest*. 2013, 93(12):1295–312.
- Tinkov A.A., Polyakova V.S., Nikonorov A.A. Chronic administration of iron and copper potentiates adipogenic effect of high fat diet in albino Wistar rats. *Biometals*. 2013, 26(3): 447–463.
- Tourniaire F., Romier-Crouzet B., Lee J.H., Marcotorchino J., Gouranton E., Salles J., Malezet C., Astier J., Darmon P., Blouin E., Walrand S., Ye J., Landrier J.F. Chemokine Expression in Inflamed Adipose Tissue Is Mainly Mediated by NF- $\kappa$ B. *PLoS One*. 2013, 8(6):e66515.
- Truksa J., Peng H., Lee P., Beutler E. Bone morphogenetic proteins 2, 4, and 9 stimulate murine hepcidin 1 expression independently of Hfe, transferrin receptor 2 (Tfr2), and IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006, 103(27):10289–93.
- Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K.P. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. 2010, 11:145–56.
- Valenti L., Dongiovanni P., Motta B.M., Swinkels D.W., Bonara P., Rametta R., Burdick L., Frugoni C., Fracanzani A.L., Fargion S. Serum hepcidin and macrophage iron correlate with MCP-1 release and vascular damage in patients with metabolic syndrome alterations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011, 31(3):683–90.
- Vijay-Kumar M., Aitken J., Srinivasan G., Sashidhar-murthy R., Jones D., Gewirtz A. Lipocalin 2 mediated hypoferremia protects against endotoxin- induced sepsis in mice. *The Journal of Immunology*. 2012, 188, 112–11.
- Vuppalanchi R., Troutt J.S., Konrad R.J., Ghabril M., Saxena R., Bell L.N., Kowdley K.V., Chalasani N. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2013, 22(3):836–41.
- Wang Y., Lam K.S., Kraegen E.W., Sweeney G., Zhang J., Tso A.W., Chow W.S., Wat N.M., Xu J.Y., Hoo R.L., Xu A. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem*. 2007, 53(1):34–41.
- Wenzel B.J., Stults H.B., Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet*. 1962, 2(7251):327–8.
- Werner T., Schuemann K., Haller D. Low dietary iron inhibits chronic experimental ileitis and attenuates endoplasmic reticulum stress responses in Intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2008, 134(4):254–255.
- Wlzlö N., van Greevenbroek M.M., Ferreira I., Jansen E.H., Feskens E.J., van der Kallen C.J., Schalkwijk C.G., Bravenboer B., Stehouwer C.D. Iron metabolism is associated with adipocyte insulin resistance and plasma adiponectin: the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) study. *Diabetes Care*. 2013, 36(2):309–15.
- Xiong S., She H., Tsukamoto H. Signaling role of iron in NF-kappa B activation in hepatic macrophages. *Comp Hepatol*. 2004, 3 Suppl 1:36.
- Xu C., Bailly-Maitre B., Reed J.C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest*. 2005, 115(10):2656–64.
- Xu G., Ahn J., Chang S., Eguchi M., Ogier A., Han S., Park Y., Shim C., Jang Y., Yang B., Xu A., Wang Y., Sweeney G. Lipocalin-2 induces cardiomyocyte apoptosis by increasing intracellular iron accumulation. *J Biol Chem*. 2012, 287(7):4808–17.
- Yan Q.W., Yang Q., Mody N., Graham T.E., Hsu C.H., Xu Z., Houstis N.E., Kahn B.B., Rosen E.D. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes*. 2007, 56(10):2533–40.
- Yang J., Goetz D., Li J.Y., Wang W., Mori K., Setlik D., Du T., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Strong R., Barasch J. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*. 2002, 10(5):1045–56.

Yanoff L.B., Menzie C.M., Denkinger B., Sebring N.G., McHugh T., Remaley A.T., Yanovski J.A. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2007, 31(9):1412–9.

Zager R. A. Parenteral iron treatment induces MCP-1 accumulation in plasma, normal kidneys, and in experimental nephropathy. *Kidney Int*. 2005, 68(4):1533–42.

Zager R.A., Johnson A.C., Hanson S.Y., Lund S. Parenteral iron compounds sensitize mice to injury-initiated

TNF-alpha mRNA production and TNF-alpha release. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005, 288(2):F290-7.

Zhao P., Stephens J.M. STAT1, NF-κB and ERKs play a role in the induction of lipocalin-2 expression in adipocytes. *Molecular Metabolism*. 2013, 2(3): 161–170.

Zhong S., Xu J., Li P., Tsukamoto H. Caveosomal oxidative stress causes Src-p21ras activation and lysine 63 TRAF6 protein polyubiquitination in iron-induced M1 hepatic macrophage activation. *J Biol Chem*. 2012, 287(38):32078-84.

## **IRON IN OBESITY: A VICTIM OR SUSPECT**

**A.A. Nikonorov<sup>1</sup>, A.A. Tinkov<sup>1,2</sup>, E.V. Popova<sup>1</sup>,  
O.N. Nemereshina<sup>1</sup>, E.R. Gatiatulina<sup>1</sup>, M.G. Skalnaya<sup>3</sup>, A.V. Skalny<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Orenburg State Medical University, Sovetskaya str. 6, Orenburg, 460000, Russia

<sup>2</sup> P.G. Demidov Yaroslavl State University, Sovetskaya str. 14, Yaroslavl, 150000, Russia

<sup>3</sup> ANO Centre for Biotic Medicine, Zemlyanoi val 46, Moscow, 105064, Russia

**ABSTRACT.** Numerous indications of the interrelationship between obesity and impaired iron homeostasis exist. At the same time, the exact pathways are unknown. A review of data regarding interaction between iron and obesity was performed. Two sides of such interaction have been revealed: at first, obesity-induced iron deficiency (iron as a victim), and at second, excessive iron cumulation as a risk factor for obesity development (iron as a suspect). Obesity-induced hypoferrremia may be formed as a result of hepcidin and lipocalin-2 hyperproduction, leading to iron sequestration in reticuloendothelial cells and decreased iron absorption. Literature data indicating intimate mechanisms of hepcidin and lipocalin-2 induction in obesity are reviewed. It is shown that iron accumulation in adipose tissue results in its toxicity by endoplasmic reticulum and oxidative stress, proinflammatory changes, and adipocyte endocrine dysfunction. The latter processes are known to play a key role in obesity pathogenesis. It is concluded that a circus vitiosus, where hypoferrremia, iron cumulation in adipose tissue and obesity are self-sustaining processes, is formed. All components of this circus vitiosus should be taken into account while planning therapeutic approaches to obesity treatment. In particular, iron chelation along with anti-inflammatory treatment may hypothetically break the circus vitiosus and improve metabolic health in obese individuals. At the same time, further studies in this field are required.

**KEYWORDS:** iron, obesity, inflammation, hepcidin, lipocalin-2, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress.