

Фізіологічна роль гепсидину як центрального регулятора метаболізму заліза (Огляд літератури)

С.В. Видиборець¹, А.О. Андріяка²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²КЗ КОР «Київський обласний онкологічний диспансер»

В останні десятиріччя значно збагатилися знання щодо метаболізму заліза у ссавців. Дослідження у галузі генетики, біохімії і молекулярної біології дозволили встановити та охарактеризувати ряд молекул, що беруть участь у регулюванні гомеостазу заліза. Значний прогрес відбувся після відкриття у 2000 році невеликого пептиду – гепсидину, який, як було доведено, відіграє центральну роль у регуляції метаболізму заліза, а також забезпечує зв'язок між метаболізмом заліза, запаленням і вродженим імунітетом. Гепсидин безпосередньо взаємодіє із феропортином – єдиним відомим експортером заліза у ссавців, який експресується ентероцитами, макрофагами і гепатоцитами. Пряма взаємодія гепсидину з феропортином забезпечує адаптаційні відповіді організму у ситуаціях, що змінюють нормальний гомеостаз заліза (гіпоксія, анемія, дефіцит заліза, перевантаження залізом, запалення).

Ключові слова: гепсидин, фізіологічна роль, залізо, гомеостаз, метаболізм.

За фізіологічних умов організм людини має адекватно функціонуючу систему підтримки нормального гомеостазу заліза, оскільки як дефіцит заліза, так і перенавантаження ним зумовлюють виникнення дисфункції клітин, а в подальшому – і організму в цілому [4, 5, 18, 30–33, 36]. Наші знання про те, яким чином організм абсорбує харчове залізо і контролює зазначений процес, останнім часом стають більш повними [1, 2, 5–7, 27–29]. Виявлення ключових молекул, включаючи регулюючий залізо пептид гепсидин (ГН), розширення знань щодо їхньої взаємодії зумовили створення цілісної інтегрованої моделі управління абсорбцією заліза відповідно до потреб у ньому організму. Як свідчить аналіз наукової літератури, сучасні дослідження зосереджені на вивченні ролі печінки як первинного регулятора абсорбції заліза, а ГН відводять провідну роль у регулюванні його обміну [1–7, 28–29, 36]. Накопичений за останні роки матеріал щодо ролі ГН у забезпеченні гомеостазу заліза потребує систематизації, аналітичного осмислення та узагальнення, що і спонукало нас до даної роботи.

Мета роботи: систематизувати і узагальнити дані досліджень щодо ролі гепсидину у забезпеченні обміну заліза та підтриманні гомеостазу останнього в організмі.

Залізо – есенціальний елемент, токсичний у разі надмірному накопиченні. Складні механізми його регулювання еволюціювали для підтримання гомеостазу в клітинах і тканинах різних організмів. Білки беруть участь у транспорті та зберіганні заліза, відіграють регулювальну роль у забезпеченні здоров'я і розвитку захворювань. Звісно, залізо є необхідним елементом для забезпечення життєдіяльності усіх живих організмів, оскільки воно входить до складу функціональних груп білків, що транспортують кисень, ферментів, що каталізують реакції утворення енергії та контролюють перебіг метаболічних процесів. У той самий час надлишок вільного заліза спричинює локальне пошкодження

тканин за рахунок посилення активності утворення вільних радикалів та активації життєдіяльності бактерій, що використовують залізо для посилення процесів свого розмноження.

Безпечний діапазон вмісту заліза в організмі достатньо вузький і суворо контролюється, насамперед, щоб уникнути як дефіциту заліза, так і його надлишку. Основна кількість заліза, необхідного організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів при його рециркуляції із старіючих еритроцитів. Цей процес здійснюється феропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT-1), а регулюється декількома протеїнами, до числа яких належать білок спадкового гемохроматозу (HFE), залізов'язувальні елементи (IRE) та залізов'язувальний протеїн (IRP) [28].

У процесі регуляції гомеостазу заліза бере участь низка білків, які контролюють його всмоктування з їжі у тонкому кишечнику та рециркуляцію з макрофагів. Всмоктування заліза відбувається у клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах [4, 18, 31, 32]. Білки, що відповідають за метаболізм заліза, експресуються відповідно до потреби у ньому організмі. При зменшенні кількості заліза у тканинах нижче критичного рівня, ентероцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів процесів насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція заліза знижується [10].

На різних етапах даного процесу беруть участь DMT-1, IRE і IRP. У плазмі функцію транспортування заліза виконує головний залізотранспортний білок – трансферин (Тф), а накопичуються запаси заліза у феритині (Ф). Від взаємодії DMT-1, IRE і IRP залежить експресія рецептору трансферину (ТфР) у дуоденальних криптах і, відповідно, всмоктування заліза. У свою чергу, транспортування заліза у тканини здійснюють HFE і ферропортин. При цьому HFE регулює процеси трансферу, зв'язуючи ТфР з високим ступенем афінності, а за допомогою феропортину відбувається безпосередній транспорт заліза через мембрану в плазму [10].

Крім того, у метаболізмі заліза бере участь лактоферин (ЛФ) – залізов'язувальний білок нейтрофільних гранулоцитів та епітеліальних секретів. Потреба організму у залізі для гемопоезу, харчовий фактор і показник насичення залізом тканин – основні регулятори виходу заліза з макрофагів та посилення чи пригнічення його абсорбції у кишечнику [4, 10, 18, 31, 32].

Абсорбція заліза, його рециркуляція, збереження та утилізація є взаємопов'язаними, хоча і дистанційно віддаленими процесами. Природно, що виникало припущення стосовно існування гуморального регулятора, що впливає на зазначені вище процеси. Як встановлено протягом останніх років, роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза виконує гепсидин. Гепсидин є 25-амінокислотним пептидом, багатим на цистеїн, з дисульфідними місточками, який синтезується у печінці. Гепсидин у людини утворюється з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника. Уперше гепсидин був виділений із сечі і

описаний у 2001 році С.Н. Park та співавторами [25]. У подальшому пептид гепсидину виділили також із плазми крові. Пропептид гепсидину кодується мРНК, що генерується з 3-го екзону USF 2 гену, який розташований на хромосомі 19. Н.Н. Hunter та співавтори (2002) встановили структуру молекули гепсидину [14]. Цей пептид за формою нагадує «шпильку», у якій два кінцеві фрагменти зв'язані дисульфідними містками у конфігурації, подібній до драбини. Незвичайною рисою молекули гепсидину є наявність дисульфідних зв'язків між двома сусідніми цистеїнами неподалік від повороту «шпильки», що є характерною хімічною ознакою стресової ситуації і може мати високу реактивність. Насамперед гепсидин має яскраво виражені антибактеріальні властивості. Подібно до інших антибактеріальних пептидів, гепсидин здатний розривати бактеріальну мембрану, що відбувається завдяки його структури – просторового розділення бокових ланцюгів: гідрофільних (позитивно заряджених) та гідрофобних (заряджених негативно). Разом із тим, на відміну від інших антибактеріальних білків, гепсидини різних ссавців мають вражаюче подібні за ідентичністю амінокислотні послідовності. Постійність молекули гепсидину навела дослідників на думку, що даний пептид призначений також для спеціальної взаємодії з іншими макромолекулами. Було зазначено, що рівень гепсидину в сечі у разі системної інфекції підвищується у 100 і більше разів. Це насторожило на думку, що гепсидин є медіатором уродженого імунітету. Проте, як було з'ясовано впродовж останніх років, роль гепсидину в організмі є значно багатограннішою, ніж антибактеріальний захист. Зв'язок між гепсидином і метаболізмом заліза уперше довели С. Pigeon та співавтори (2001). Вони засвідчили, що надлишок заліза індукує синтез гепсидину гепатоцитами, що мРНК протопептиду гепсидину експресується не тільки під впливом багатого на залізо дієти, але також і під впливом ліпополісахаридів (ЛПС) [26].

Сучасні генноінженерні технології з використанням трансгенних ліній мишей дали можливість довести, що гепсидин є негативним регулятором захвату заліза у тонкому кишечнику і виходу його з макрофагів, оскільки у ліній мишей з відсутнім геном USF2, тобто при дефіциті гепсидину, спостерігали стан, характерний для гемохроматозу. У подальших роботах Fleming R.F. і Sly W.S. (2001) було висловлено припущення, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції і запалення може брати участь у патогенезі анемії при хронічних і запальних захворюваннях [11]. Подальші дослідження, проведені на ліній трансгенних мишей із збільшеною продукцією гену USF2 показали, що суперекспресія гепсидину спричинює гострий дефіцит заліза. Загибель трансгенних мишей невдовзі після народження внаслідок гострої анемії свідчила про те, що гепсидин також є негативним регулятором транспорту заліза на плацентарному рівні у плода. Миші з частковим блокуванням гену гепсидину виживали, хоча і страждали від дефіциту заліза, який не міг бути повністю поповнений парентеральним введенням заліза. Тому автори прийшли до висновку, що гепсидин здійснює блокувальний ефект на транспорт заліза, включаючи клітини внутрішнього епітелію, макрофаги, плаценту та інші типи клітин.

Weinstein D.A. і співавтори (2002), Nicolas G. і співавтори (2002), Nemeth E. і співавтори (2004) та інші довели домінуючий вплив гепсидину у патогенезі дефіциту заліза при хронічних і запальних захворюваннях [3, 20–22, 35]. Ці дослідження проводили як в експериментах на трансгенних ліній мишей, так і на добровольцях з інфекційними захворюваннями і запаленням. Nemeth E. і співавтори дослідили рівні гепсидину і ряду цитокінів у добровольців при запаленні, спричиненому введенням сироватки [15, 20]. З'ясувалося, що через 3 год після введення сироватки, відбувалося

збільшення рівня прозапального цитокіну – інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), а вже через 6 год зазначали цикл експресії гепсидину і зниження рівня заліза у сироватці крові. Зміни концентрації інших цитокінів були нетривалими і швидко повертались до норми, при цьому одночасно різко підвищувались рівні інтерферону (ІФН), фактора некрозу пухлини (ФНП α) та ІЛ-1 β . Було доведено, що експресія мРНК гепсидину при бактеріальній інфекції може підвищуватись у декілька тисяч разів, а рівень гепсидину у сечі – у сотні разів. Під час зазначених експериментів одночасно з підвищеною експресією гепсидину збільшувався рівень сироваткового феритину та ІЛ-6. Імовірно, бактерії і патогенспецифічні молекули, такі, як ЛПС, діють на макрофаги, включаючи печінкові клітини Купфера, і викликають збільшену продукцію ІЛ-6, який, у свою чергу, ініціює синтез гепсидину гепатоцитами за допомогою індукції його мРНК. Аналогічна ситуація спостерігається при пухлинах: підвищуються рівні гепсидину, феритину та ІЛ-6, розвивається анемія [15, 20]. Це ще раз підтверджує думку про те, що збільшення продукції гепсидину при запаленні і здатність трансгенного або туморомодифікованого гепсидину пригнічувати еритропоез шляхом виснаження запасів заліза пов'язані з ключовою роллю гепсидину у метаболізмі заліза.

Зворотна ситуація виникає при анемічних і гіпоксичних станах. За означених умов спостерігали зменшення експресії гену гепсидину, що зумовлювало збільшення засвоєння заліза як із макрофагів, так і з кишечника [23, 34–35, 37]. При гіпоксії відбувається збільшення рівня фактору індукваного гіпоксією (HIF-1 α), який синтезується у нирках і контролює експресію гену еритропоетину, беручи таким чином участь у метаболізмі заліза. Вочевидь, безпосередньої взаємодії між гепсидином і HIF-1 α відбуватися не може, проте простежується опосередкований вплив цих гормонів на метаболізм заліза. Паралельно відбувається збільшення рівня еритропоетину та еритропоектичної активності, що зумовлює швидку мобілізацію заліза з ретикулоендотеліальних клітин та використання його для синтезу гемоглобіну [24]. Пригнічення синтезу гепсидину має місце як при дефіциті заліза, наприклад, у трансгенних мишей ліній *sla* і *mk* з генетично зумовленим обмеженим всмоктуванням заліза у тонкому кишечнику, так і при гемолітичних анеміях, спричинених введенням фенілгідрозину [8]. Супресивний ефект гемолітичної анемії на синтез гепсидину спостерігали навіть при перевантаженні організму залізом, і тим самим підтверджували, що потреба еритропоезу у залізі є більш істотним стимулом, ніж надлишок заліза, який би повинен був викликати індукцію гепсидину [15]. Дана ієрархія ефектів пояснює, чому при гемолітичних анеміях розвивається гемохроматоз. Оскільки у подібних випадках зменшення синтезу гепсидину призводить до перевантаження організму залізом, очевидно, що тільки хелаторна терапія може запобігти збільшенню надлишку заліза. Імовірно, що у майбутньому може бути встановлено, що цю роль візьмуть на себе антагоністи гепсидину, які зможуть регулювати всмоктування заліза. При спадковому гемохроматозі, спричиненому мутаціями у гені білка HFE, спостерігали помірне зниження продукції гепсидину. Проте виявлено декілька сімей з мутаціями безпосередньо у гені гепсидину, коли констатували різкий дефіцит самого гепсидину [19, 25]. Для цього виду спадкового гемохроматозу властивий надзвичайно ранній прояв захворювання з украй тяжким перебігом і можливою загибеллю хворих віком до 30 років.

На підставі проведених робіт, Nemeth E. і співавтори (2004) запропонували схему взаємозв'язку між різними компонентами, що впливають на метаболізм заліза [20]. Вони припустили, що ІЛ-1 стимулює синтез ЛФ, який зв'язує залізо з більшою афінністю, ніж трансферин. Залізо, зв'язане

з ЛФ, захоплюється макрофагами і зберігається у вигляді ферритину, ускладнюючи таким чином сполучення Fe з еритроїдними клітинами. Надалі підвищується рівень ІЛ-6, який впливає на експресію гепсидину, що супроводжується зменшенням абсорбції заліза у кишечнику і збільшенням секвестрування його у макрофагах. Цей процес викликає дефіцит заліза, що зумовлює зменшення проліферації мікроорганізмів. Але з іншого боку, дефіцит заліза призводить до ураження системи імунного захисту, змінюючи і пошкоджуючи функціональну активність лімфоцитів, нейтрофілних гранулоцитів і макрофагів. Надлишок заліза також негативно впливає на зазначені клітини. Враховуючи взаємодії між ІЛ-6 та гепсидином можна представити наступну схему: концентрація ІЛ-6, як основного прозапального агента, різко може збільшуватися при запаленні, що призводить до індукції гепсидину гепатоцитами, а останній блокує вихід заліза з макрофагів і абсорбцію його у кишечнику, що супроводжується гіпоферемією і у подальшому – виникненням анемії.

Як було зазначено вище, абсорбція заліза як з тонкого кишечника, так і з макрофагів є складним багатоступінчастим процесом, у якому бере участь цілий каскад білків. Для того щоб відповісти на запитання, яким чином гепсидин регулює транспорт заліза, було вивчено показники різних компонентів абсорбційного шляху і рівень гепсидину на експериментальній моделі залізодефіцитного стану і при запаленні, спричиненому введенням повного ад'юванту Фрейнда [12]. При дефіциті заліза відбувалось зменшення мРНК гепсидину і, відповідно, підвищувались значення дуоденального цитохрому В (DcytB), DMT-1 і феропортину, а рівень гепсидину не змінювався. При введенні ад'юванту Фрейнда, мРНК гепсидину максимально збільшувалась через 8 год, а синтез DcytB і DMT-1 зменшувалась через 16 год. При цьому значення феропортину і гепсидину істотно не змінювались. Однак у регулюванні взаємодії між гепсидином і DMT-1 залишається ще достатньо багато питань. Наприклад, показано, що час пригнічення мРНК гепсидину змінюється із збільшенням експресії мРНК дуоденального транспортера і залежить від диференціації клітин крипти у епітеліальні клітини. Проте немає чіткої ясності з приводу того, у який момент відбувається збільшення абсорбції заліза через епітелій кишечника. У свою чергу, незважаючи на очевидність факту, що продукція гепсидину регулюється рівнем заліза, сьогодні немає розуміння природи даного сигналу. Визначено, що мРНК гепсидину не містить регуляторних механізмів, що розпізнають залізо, але може регулюватись транскрипційним фактором, на який впливає надлишок заліза [12].

Физиологическая роль гепсидина как центрального регулятора метаболизма железа С.В. Выдыборец, А.А. Андрияка

В последние десятилетия значительно улучшились знания о метаболизме железа у млекопитающих. Исследования в области генетики, биохимии и молекулярной биологии позволили выявить и охарактеризовать многие молекулы, участвующие в регуляции гомеостаза железа. Значительный прогресс произошел после открытия в 2000 году небольшого пептида – гепсидина, который, как было доказано, играет основополагающую роль в регуляции метаболизма железа, а также обеспечивает связь между метаболизмом железа, воспалением и врожденным иммунитетом. Гепсидин непосредственно взаимодействует с фероportiном – единственным известным экспортером железа у млекопитающих, который экспрессируется энтероцитами, макрофагами и гепатоцитами. Прямое взаимодействие гепсидина с фероportiном обеспечивает адаптационные ответы организма в ситуациях, изменяющих нормальный гомеостаз железа (гипоксия, анемия, дефицит железа, перегрузка железом, воспаление).

Ключевые слова: гепсидин, физиологическая роль, железо, гомеостаз, метаболизм.

Таким чином, гепсидин можна вважати одним із ключових залізорегуляторних гормонів, медіатором анемії при хронічних та запальних захворюваннях і зв'язувальною ланкою між станом природного імунітету та метаболізму заліза. Якщо дане положення вірне, то у майбутньому можливе застосування гепсидину та його антагоністів як засоби терапії при гемохроматозі та при анемії запалення, резистентної до дії еритропоєтину.

Для визначення гепсидину сьогодні переважно застосовують два методи: вимірювання концентрації мРНК гепсидину або визначення рівня гепсидину у сечі (у перерахунку на креатинін) [9, 16]. Обидва методи складні і достатньо дорогі вартісні. Враховуючи фундаментальне значення визначення гепсидину для проведення диференціальної діагностики анемії розроблено відносно простий і недорогий метод з використанням імунохімічного аналізу. Суть методу полягає у використанні антитіл проти С-термінального пептиду прогепсидину – 48-амінокислотного попередника гепсидину, який знаходиться у плазмі крові і має усі антигенні властивості гепсидину. Встановлено, що рівень гепсидину у практично здорових людей, як дорослих, так і дітей, коливається у межах 60–80 пг/мл, складаючи у середньому $60,0 \pm 8,5$ пг/мл. У хворих на залізодефіцитну анемію з верифікованим дефіцитом заліза виявлено істотне зниження показника концентрації гепсидину, що має пряму кореляцію з рівнем гемоглобіну. Аналогічні дані отримали й інші дослідники з огляду на роль гепсидину у метаболізмі заліза [19, 24].

У пацієнтів з анемією на тлі різних запальних захворювань рівень гепсидину, як і очікувалось, був підвищеним і коливався у межах 250–400 пг/мл. Підвищення значень гепсидину не залежало від етіології та локалізації запального процесу. У зазначеній категорії пацієнтів також істотно підвищувався (у 8–10 раз) рівень ІЛ-6. Ці дані співпадають з думкою про тісну взаємодію ІЛ-6 та гепсидину, що зумовлює зменшення проліферації мікроорганізмів [3, 17, 20]. В умовах анемії при хронічних і запальних захворюваннях виникає функціональний дефіцит заліза, кінцевою жертвою якого стає процес синтезу гемоглобіну [3, 17].

ВИСНОВКИ

Ступінь розвитку біологічних і медичних наук наразі дозволяє стверджувати, що гепсидин є основним регуляторним пептидом, що забезпечує гомеостаз заліза в організмі. Наукові пошуки тривають, і невдовзі ми ще глибше наблизимось до розуміння механізмів його забезпечення. Вочевидь, будуть встановлені нові субстанції, можливо, ключові, знання особливостей обміну яких дозволить краще справлятися з порушеннями обміну заліза у клінічній практиці.

Hepsidin: physiological role how central regulator of iron metabolism S.V. Vydyborets, A.A. Andriiaka

The knowledge about mammalian iron metabolism has advanced dramatically over the past decades. Studies of genetics, biochemistry and molecular biology allowed us the identification and characterization of many of the molecules involved in regulation of iron homeostasis. Important progresses were made after the discovery in 2000 of a small peptide – hepsidin – that has been proved to play a central role in orchestration on iron metabolism also providing a link between iron metabolism and inflammation and innate immunity. Hepsidin directly interacts with ferroportin, the only known mammalian iron exporter, which is expressed by enterocytes, macrophages and hepatocytes. The direct hepsidin- ferroportin interaction allows an adaptative response from the body in situations that alter normal iron homeostasis (hypoxia, anemia, iron deficiency, iron overload, and inflammation).

Key words: hepsidin, physiological role, iron, homeostasis, metabolism.

Сведения об авторах

Выдыборец Станислав Владимирович – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

Андриякя Артем Александрович – КУ КОР «Киевский областной онкологический диспансер», 04112, г. Киев, ул. Багатовтовская, 1а; тел.: (044) 483-16-61

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abboud S., Haile D.J. (2000) A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J. Biol. Chem.* vol. 275, no. 19, pp. 906–912.
- Anderson G.J., Fraser D.M., McKie A.T., Vulpe C.D., Smith A. (2005) Mechanism of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism. *Bio Metals.* – Vol. 18, pp. 339–348.
- Andrews N.C. (2004) Anemia of inflammation: the cytokine – hepcidin link. *J.Clin.Invest.* vol. 113(9), pp. 1251–1253.
- Andriaka A. (2016) Sovremennoje sostojanje i perspektivy primeneniya parenteral'nyh preparatov zheleza v klinicheskoj praktike [Current state and prospects of use of parenteral iron preparations in clinical practice] *Gematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa.* vol.2, no.2, pp. 217–226.
- Atanasiu V., Manolesku B., Stoian I. (2007) Hepsidin – central regulator of iron metabolism. *E.J.Haematol.* vol. 78(1), pp. 3–10.
- Cannone-Herdaux F., Donovan A., Delaby C., Wang H., Gros P. (2006) Comparative studies of duodenal and macrophage ferroportin proteins. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* vol. 290, pp. G156–163.
- Cherukuri S., Potla R., Sarkar J., Nurko S., Harris L.Z., Fox P.L. (2005) Unenspected role of ceruloplasmin in intestinal iron absorption. *Cell Metabol.* vol. 45, pp. 309–319.
- Deicher R., Horl W.H. (2006) New insights into the regulation of iron homeostasis. *Eur. J. Clin. Inv.* vol. 36, pp. 301–308.
- Detivaud L., Nemeth E., Boudjema K. et al. (2005) Hepsidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels and hepatic function. *Blood.* vol. 106 (2), pp. 746–748.
- Eisenstein R.S., Blaming K.P. (1996) Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* vol. 128, pp. 2295–2298.
- Fleming R.E., Sly W.S. (2001) Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding. *J. Clin. Inv.* vol. 108, pp. 521–522.
- Frazer D.M., Wilkins S.J., Becker E.M. et al. (2002) Hepsidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology.* vol. 123, pp. 835–844.
- Hunt J.R., Roughhead Z.K. (2000) Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Amer. J. Clin. Nutr.* vol. 71, pp. 94–102.
- Hunter H.N., Fulton D.B., Vogel H.J. (2002) The solution structure of human hepcidin, a antibiobacterial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J. Biol. Chem.* vol. 277, pp. 37597–37603.
- Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. et al. (2005) Time-course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood.* vol. 106 (5), pp. 1864–1866.
- Kemna E., Tjalsma H., Laarkkers C., Nemeth E., Willems H., Swinkels D. (2005) Novel urine hepcidin assay by mass spectrometry. *Blood.* vol. 106, pp. 3268–3270.
- Khasanova G. R. (2011) Metabolism zheleza u VICH-infizirovanyh pacientov s anemiej [Iron metabolism in HIV-positive patients with anemia] *Infekzionnyje bolezni.* vol.9, no.1, pp. 11–13.
- Kucher E. (2016) O profilaktike zhelezodefizitnyh sostojanij u detej [On the prevention of iron states in infants]. *Gematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa.* vol.2, no.1, pp. 166–171.
- Leong W., Lonnerdal B. (2004) Hepsidin the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. *J. Nutr.* vol. 134, pp. 1–4.
- Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. (2004) IL6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Inv.* vol. 113 (9), pp. 1271–1276.
- Nemeth E., Valore E.V., Territo M. et al. (2003) Hepsidin a putative mediator of anemia of inflammation is a type II acute-phase protein. *Blood.* vol. 101, pp. 2461–2463.
- Nicolas G., Bennoun M., Porteu A. et al. (2002) Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* vol. 99, pp. 4596–4601.
- Nicolas G., Chauvet C., Viatte L. et al. (2002) The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia and inflammation. *J. Clin. Inv.* vol. 110, pp. 1037–1044.
- Papanikolaou G., Tzilianos M., Christakis J.I. (2005) Hepsidin in iron overload disorders. *Blood.* vol.10, pp. 4103–4105.
- Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al. (2001) Hepsidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* vol. 276, pp. 7806–7810.
- Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B. et al. (2001) A new mouse liverspecific protein homologous to human antibacterial hepcidin is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem.* vol. 276, pp. 7811–7819.
- Robson K.J. (2004) Hepsidin and its role on iron absorption. *Gut.* vol. 53, pp. 617–619.
- Roy C.N., Enns C.A. (2000) Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood.* vol. 96 (13), pp. 4020–4027.
- Shayeghi M., Latunde-Dada G.O., Oakhill J.S. et al. (2005) Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* vol. 122, pp. 789–801.
- Wydyborets S. (2015) Korrekzija defizita zheleza: sovremennye aspekty [Correction of iron deficiency: current aspects] *Gematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa.* no.1 (01), pp. 117–122.
- Wydyborets S., Andriaka A. (2016) Sovremennye prinzipty lechenija anemii u pacientov s onkogematologicheskimi i onkologicheskimi zabolevanijami [Modern strategy to management of anemia in patients with hematologic and solid tumors]. *Gematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa.* vol.2, no.3, pp. 388–396.
- Wydyborets S., Gaidukova S. (2015) Sovremennaja taktika diagnostiki i lechenija zhelezodefizitnoj anemii [Modern diagnostic and treatment strategy of iron deficient anemia] *Gematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa.* no.2 (02), pp. 105–121.
- Wydyborets S., Sergienko A. (2016) Pobochnye reakzii i osloznenija pri primenenii solej zheleza [Complementations and side effect when applying preparations of iron salts] *Gematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa.* vol.2, no.1, pp. 82–92.
- Weiss G., Goodnough L.T. (2005) Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* vol. 352, pp. 1011–1023.
- Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D. et al. (2002) Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood.* vol.100, pp. 3776–3781.
- Wessling-Resnick M. (2005) Iron Imports. III. Transfer of iron from the mucosa into circulation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* vol. 289, pp. 631–635.
- Yoon D., Pastore Y.D., Divoky V. et al. (2006) Hypoxia-inducible factor-1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse. *J. Biol. Chem.* vol. 281 (35), pp. 25703–25711.

Статья поступила в редакцию 31.01.17