

Анемічний синдром і молекулярні механізми регуляції абсорбції заліза при гастроентерологічних захворюваннях

Н. В. Горяїнова¹, С. В. Видиборець², Ю. Ю. Дерпак², О. В. Кучер², Г. І. Мороз²

¹ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

В огляді літератури об'єднано і систематизовано накопичену інформацію з проблеми анемічного синдрому при захворюваннях травного тракту (ТТ). Анемічний синдром – найчастіше позакишкове ускладнення у пацієнтів із захворюваннями ТТ, що може значно погіршувати якість життя. Залежно від поєднання патогенетичних механізмів виокремлюють залізодефіцитну анемію, анемію хронічного захворювання, В₁₂-дефіцитну і фолієводефіцитну анемію. Інші варіанти анемії зустрічаються рідко.

Для встановлення провідного фактора в розвитку анемії і визначення адекватної терапії необхідно проведення комплексного лабораторного обстеження. Анемія запального захворювання є одним із частих ускладнень у пацієнтів із захворюваннями ТТ. Для корекції такої анемії в клінічній практиці все частіше призначають препарати заліза, що вводяться парентерально. Однак така терапія може привести до надлишку заліза і погіршити перебіг основного захворювання.

Розуміння патогенезу анемії важливо для призначення терапії і мінімізації ризику виникнення ускладнень. Парентеральні форми препаратів заліза і вітамінів мають бути пріоритетними для даної категорії пацієнтів через їх більш високу biodostupnіst, низький профіль безпечності і мінімальний негативний вплив на ТТ. Препарати еритропоєтину та інгібітори прозапальних цитокінів застосовують переважно для корекції анемії хронічного запалення. Останні добре себе зарекомендували при лікуванні пацієнтів з анемічним синдромом на фоні запальних процесів кишечника з важким перебігом. Проводяться різні клінічні дослідження, спрямовані на впровадження нових препаратів, що коректують анемію. Проте наразі досвід їх застосування практично відсутній.

Необхідно подальше обстеження пацієнтів із гастроентерологічними захворюваннями, перебіг яких ускладнюється анемією, для формування прикінцевого висновку про захворювання, ефективність і доцільність призначення парентеральних форм препаратів заліза.

Ключові слова: анемічний синдром, залізо, залізодефіцитна анемія, травний тракт, запальні захворювання травного тракту, еритропоєтин, гепсидин, внутрішньовенні препарати заліза.

Anemic syndrome and molecular mechanisms and regulation of iron absorption in gastroenterological diseases

N. V. Goryainova, S. V. Vydyborets, Yu. Yu. Derpak, O. V. Kucher, G. I. Moroz

In this review, we tried to combine and systematize the accumulated information on the problem of anemic syndrome in the pathologies of the gastrointestinal tract. Anemic syndrome is the most frequent extraintestinal complication in patients with gastrointestinal tract pathology, which can significantly impair the quality of life. Depending on the combination of pathogenetic mechanisms, the iron deficiency, anemia of chronic diseases, В₁₂-deficiency, and folate deficiency anemia are distinguished. Other types of anemia are less common.

It is necessary to conduct a comprehensive laboratory examination to reveal the leading factor in the development of anemia and select adequate therapy. Anemia is one of the most common complications in patients with inflammatory bowel disease. In clinical practice, the intravenous iron is frequently administered. However, this therapy can lead to excess iron and cause exacerbation of the disease.

Understanding the pathogenesis of anemia is important for the selection of therapy and minimizing the risk of complications. Parenteral forms of iron and vitamin preparations are more preferable for this category of patients due to their higher bioavailability, low safety profile, and minimal negative effect on the gastrointestinal tract. Erythropoietin preparations and inhibitors of proinflammatory cytokines are used mainly for the correction of anemia of chronic diseases. The latter showed themselves well in the treatment of patients with anemic syndrome on the background of severe inflammatory bowel diseases. Various clinical trials are being conducted to introduce new drugs to correct anemia. However, today, there is practically no experience of their application.

Further study of patients with gastroenterological pathology complicated by anemia is required to form a final conclusion on the effectiveness and appropriateness of the intravenous iron administration in these categories of patients.

Keywords: anemic syndrome, iron, iron deficiency anemia, gastrointestinal tract, inflammatory bowel disease, erythropoietin, hepcidin, intravenous iron.

Анемічний синдром у пацієнтів із захворюваннями травного тракту (ТТ) є одним із тих, з якими найчастіше зустрічаються клініцисти [18, 20, 57]. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), діагноз анемії може бути встановлено у жінок при зниженні рівня гемоглобіну менше 12 г/дл і кількості еритроцитів менше 3,8 млн/мкл, а у чоловіків – при зменшенні рівня гемоглобіну менше 13 г/дл і кількості еритроцитів менше 4,0 млн/мкл [18].

Анемія погіршує загальний стан пацієнта, викликає стан взаємного обтяження (анемічний синдром + захворювання, яке він ускладнює), що може обумовити погіршення перебігу останнього і призвести до госпіталізації [36]. Вираженість симптомів при анемічному синдромі залежить від віку, статі, етіології анемії, гостроти її проявів, наявності інших супутніх захворювань.

Найчастішими клінічними симптомами анемії є млявість, посилена втомлюваність, тахікардія, головний біль, запаморочення, задишка, що виникає при фізичному навантаженні і ходьбі тощо [18, 20, 62]. Деякі пацієнти відчують ознаки анемічного синдрому лише при зниженні рівня гемоглобіну менше 7 г/дл [20].

Генез анемії при захворюваннях ТТ є складним і носить мультифакторний характер. Найчастішими причинами розвитку анемії є крововтрата (як гостра, так і хронічна), недостатнє харчування, синдром мальабсорбції, перманентне підвищення рівня прозапальних цитокінів, вплив медичних препаратів і аутоантитіл, глистяна інвазія, пухлинні процеси, оперативні втручання тощо [3–5, 11, 25, 27, 34, 37]. На підставі провідного патогенетичного механізму поєднання означених патогенетичних факторів може призвести до формування залізодефіцитної анемії (ЗДА), анемії хронічного запалення (АХЗ), B_{12} -дефіцитної анемії чи фолієводефіцитної анемії [10, 19, 62].

Мета дослідження: узагальнення і систематизація сучасних даних щодо патогенетичних механізмів формування анемічного синдрому при захворюваннях ТТ; визначення діагностичного значення його основних клінічних проявів, їх практичне значення та застосування обґрунтованої медикаментозної корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено пошук у сучасних електронних і друкованих джерелах інформації, пошукових наукових базах з використанням методів аналізу та узагальнення. Результати досліджень знаходили в базах даних Scopus, JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library и PubMed за період 2000–2022 рр. за ключовими словами, що мають відношення до механізмів формування анемічного синдрому при захворюваннях ТТ, молекулярних механізмів абсорбції заліза в кишечнику незалежно від їх дизайну.

Під час дослідження було застосовано низку методів:

- інформаційно-аналітичний,
- бібліосемантичний,
- системного підходу,
- структурно-логічного аналізу,
- порівняльного контент-аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ЗДА є одним із найчастіших ускладнень при захворюваннях травної системи [27, 35, 52, 57, 59, 60]. ЗДА може виникати внаслідок тривалих крововтрат при ерозивно-виразкових ураженнях гастроудоденальної зони, виразковій хворобі, кровотечах із варикозно розширених вен стравоходу і кардіального відділу шлунка при портальній гіпертензії, що формується внаслідок фібротичних змін печінки при хронічних гепатитах [3–5, 20, 47, 63]. Проте основними патогенетичними механізмами її виникнення у дорослого населення є хронічні крововтрати із ТТ та порушення всмоктування і засвоєння заліза [11, 35, 62].

Залізо є облігатним макроелементом, що забезпечує життєдіяльність майже всіх організмів, насамперед, ссавців [4, 35, 65]. Залізо – парадоксальний елемент у тому розумінні, що воно одночасно есенціальне для будь-якої форми життя і потенційно токсичне. Залізо життєво необхідне насамперед для забезпечення транспорту кисню і для каталізу реакцій, залучених у передачу електронів, фіксування азоту та синтезу ДНК, але воно також токсичне внаслідок здатності взаємодіяти з киснем і каталізувати продукцію активних форм кисню.

У розчині залізо може перебувати у двох станах окиснення (Fe^{2+}) або заокиснення (Fe^{3+}), дуже погано розчинне при фізіологічних значеннях рН, особливо в окисненій формі (Fe^{3+}). Живі організми мають багато протеїнів для перенесення заліза у біологічні рідини і його транспорту через клітинні мембрани, а також для його зберігання у нетоксичних та легко мобілізованих формах [22].

Загальний вміст заліза в організмі дорослої людини становить 4–5 г, більша частина його зв'язана з гемоглобіном циркулюючих еритроцитів (близько 2,5 г). Таке залізо гему постійно утилізується шляхом фагоцитозу і катаболізму старіючих еритроцитів тканинними макрофагами. Цей процес дає можливість утилізувати приблизно від 25 до 30 мг заліза на день, що відповідає добовій потребі для еритропоєзу. Кишкова абсорбція заліза зрілими ентероцитами на верхівці дуоденальних ворсинок, яка компенсує втрати заліза в основному з екзофації клітин епітелію, становить близько 1–2 мг на добу. Тільки тонка регуляція абсорбції заліза кишечником робить можливим уникати перевантаження залізом організму, оскільки немає засобів для видалення будь-якого надлишково поглинутого заліза. Абсорбція заліза може бути значно збільшена у випадку його дефіциту, гемолізу або значних кровотеч.

У ссавців залізо циркулює у плазмі та пов'язане з трансферинном – протеїном, що синтезується і секретується печінкою. Трансферин має дві високоафінні залізов'язуючі ділянки, специфічні для (Fe^{3+}), зв'язування заліза потребує наявності іону карбонату або бікарбонату. При нормальних умовах насичення трансферину становить близько 30%. Коли залізов'язуюча здатність трансферину насичена, залізо може з'явитися у сироватці у вільній, не зв'язаній з трансферинном формі. Це залізо легко проникає у клітини, особливо у печінку і серце, шляхом полегшеної пасивної дифузії або за допомогою ще не виявленої транспортної системи, сприяючи таким чином значно-

му руйнуванню клітин на ранніх етапах розвитку переважанню залізом тканин.

Інтерналізація комплексу залізо–трансферин потребує специфічних рецепторів мембран, які наявні на поверхні клітин багатьох типів. Рецептор трансферину (TfR) є димером, до складу якого входить дві ідентичні субодиниці з молекулярною масою 95 кДа, зв'язані за допомогою двох дисульфідних містків. Існують два різні гени, що кодуєть рецептор трансферину, – TFR1 і TFR2; експресія гена TFR2 дуже відрізняється від TFR1 і обмежена насамперед печінкою [51, 61, 62]. Крім того, афінність трансферину до TfR2 приблизно у 30 разів слабкіша, ніж у TfR1.

Мутації гена TfR2 людини відповідають за спадковий гемохроматоз (НН), не пов'язаний з HFE, наводячи на думку, що цей рецептор може сприяти сигналізуванню між запасами заліза і дванадцятипалою кишкою [45, 62]. Еритроїдні попередники кісткового мозку можуть виразити експресію до 1 млн молекул TfR1 на своїй поверхні. Зв'язаний з рецептором, комплекс трансферин–залізо інтерналізується шляхом ендцитозу. Після окиснення ендосоми залізо вивільняється з трансферину, окиснюючись до (Fe²⁺) імовірно за допомогою недавно ідентифікованої фериредуктази Stear3 і переміщується у цитозоль за допомогою ко-транспортеру (Fe²⁺) Nramp2/DMT1 і протонів [44].

Деякі ізоформ Nramp2/DMT1 утворювалися в результаті альтернативного сплайсингу або використання двох тканинносPECIFIC проторів [24]. Одна ізоформа переважно експресована на апікальній поверхні дуоденальних ентероцитів і є дуже специфічним шляхом для набуття цими клітинами (Fe²⁺). Інша ізоформа наявна практично в усіх тканинах і є ендосомальним транспортером заліза [61]. Було продемонстровано, що мутації DMT1 відповідають за гіпохромну мікроцитну анемію як у щурів Belgrade, так і у мишей mk. Цікаво, що три випадки гомозиготних мутацій DMT1, нещодавно описані у людини, були представлені тяжкою неонатальною гіпохромною мікроцитною анемією та переважанню залізом печінки [53].

Разом ці мутації DMT1 підкреслюють роль в еритропоезі шляху поглинання заліза, опосередкованого рецептором трансферину.

Тканинні макрофаги, що мають специфічну функцію утилізації заліза, експресують дуже мало трансферинових рецепторів. Ці спеціалізовані клітини набувають залізо переважно у формі гемоглобіну, за допомогою фагоцитозу старіючих еритроцитів.

Більшість заліза, наявного в організмі, перебуває зв'язаним з гемоглобіном, фагоцитоз старіючих еритроцитів тканинними макрофагами забезпечує ефективну його утилізацію. Кількість заліза, яка щоденно утилізується макрофагами, становить близько 20–25 мг і є достатньою для забезпечення еритропоезу [2, 62]. Цей механізм відбувається переважно у макрофагах селезінки і кісткового мозку і меншою мірою – у клітинах Купфера.

Біохімічні зміни мембран еритроцитів у процесі старіння (екстерналізація фосфатидилсерину, перекисне окиснення мембранних ліпопротеїнів, втрата залишків сілової кислоти та формування неоантиге-

нів старіння) утворюють важливі сигнали макрофагам для виявлення ними еритроцитів, які повинні бути елімінованими. Після ініціальної стадії розпізнання шляхом взаємодії еритроцитів зі специфічними рецепторами, інтерналізації шляхом ендцитозу і дозрівання фагосоми (яка може включати набір ендоплазматичного ретикулу), стає можливим розпад еритроцитів на компоненти [8].

Під дією ферментативних комплексів, закріплених на мембрані ендоплазматичного ретикулу, що містять НАДФ-цитохром-С-редуктазу, гем-оксигеназу-1 і білвердин-редуктазу, внутрішньоклітинний катаболізм гему виробляє CO, залізо та білірубін. Залізо, вивільнене шляхом катаболізму старіючих еритроцитів, експортується назад у плазму або зберігається у макрофагах, зв'язаними з молекулою феритину. Вихід заліза з макрофагів перебуває під контролем феропортину – мембранного експортера (Fe²⁺). Цей протеїн, також названий IREG1 або MTP1, був клонований нещодавно [33].

Відповідно до поточної моделі феропортин має дев'ять або десять трансмембранних доменів та експресований насамперед у макрофагах печінки і селезінки, у дуоденальних ентероцитах і плаценті [62]. Умовна інактивація гена феропортину у мишей спричиняє ЗДА, зумовлену утриманням заліза макрофагами і дуоденальними ентероцитами, демонструючи, що феропортин імовірно єдиний експортер заліза з цих тканинах [12].

У людини нещодавно були описані деякі мутації феропортину при аутосомно-домінантній формі гемохроматозу (феропортинові захворювання) [49]. Цей розлад характеризується підвищеними рівнями феритину сироватки зазвичай з нормальним насиченням трансферину, відображаючи переважанню залізом переважно на рівні макрофагів печінки (клітини Купфера). Різні мутації феропортину впливають або на здатність протеїнів транспортувати залізо або на їхню здатність відповідати на системні сигнали, такі, як гепсидин [6, 13].

(Fe²⁺), транспортований у плазму феропортином, окиснюється церулоплазмінном – мідь-залежною фероксидазою плазми, що синтезується печінкою. Потім (Fe³⁺) зв'язується трансферинном. Інактивація гена церулоплазміну (Ср) у мишей спричиняє надмірне накопичення заліза у гепатоцитах і макрофагах. Цілком імовірно, що церулоплазмін також бере участь в обміні заліза між різними тканинами. У пацієнтів зі спадковою відсутністю церулоплазміна у крові поступово розвивається переважанню залізом, часто поєднане з цукровим діабетом, дегенерацією сітківки ока та неврологічними симптомами [62].

Абсорбція заліза кишечником обмежена дванадцятипалою кишкою і здійснюється зрілими ентероцитами, наявними на верхівці кишкових ворсинок. Залізо, абсорбоване на апікальній стороні, переміщується на базолатеральну сторону ентероцита, а потім експортується у плазму. Частина абсорбованого заліза може залишатися у ентероциті, зв'язаною з феритинном. У цьому випадку залізо буде вилучено під час злушення клітин. Нормальний щоденний раціон людини містить близько 13–18 мг заліза, з якого будуть абсорбовані лише 1–2 мг.

Молекулярні механізми абсорбції неорганічного заліза стають усе більше зрозумілими [1]. Перший етап полягає у мобілізованні заліза шляхом його окиснення з фері- у феро-форму. Вважають, що цей етап каталізує Dcytb – зв'язана з мембраною редуктаза із класу цитохромів b561, експресія якої сильно індуквана дефіцитом заліза. Проте мутантні миші з дефіцитом Dcytb не мають дефіциту заліза і не демонструють жодних порушень еритропоезу, наводячи на думку, що принаймні у мишей інші феріредуктазні ферменти або інші фактори можуть функціонувати в абсорбції харчового заліза [21]. Потім залізо у фері-формі (Fe^{2+}) транспортується через мембрану ентероцита раніше згадуваним Nrgp2/DMT1 транспортером, синтез якого, як і Dcytb, сильно індукований дефіцитом заліза. Залізо гему становить особливо важливе джерело заліза у харчовому раціоні і, здається, адсорбується краще, ніж неорганічне залізо. Механізм абсорбції гему все ще погано зрозумілий, але може залежати від недавно ідентифікованого переносника гему – HCP1 [56]. Після катаболізму гему гемоксигеназою-1, залізо, імовірно, з'єднується з пулом заліза, імпортованого Nrgp2/DMT1 та експортується у плазму через феропортин, наявний на базолатеральній частині ентероцитів. Зв'язування заліза трансферином плазми потребує його попереднього окиснення у (Fe^{3+}) і ця стадія каталізується трансмембранним протеїном гепсистином.

Зазначений фермент на 50% гомологічний із церулоплазміном і належить до класу полімідьвмісних оксидаз. Часткова делеція гена HEPH, присутнього на X-хромосомі, була виявлена у мишей sla (sex linked anaemia – анемія, пов'язана зі статтю), які мають мікроцитну гіпохромну анемію, обумовлену дефіцитом абсорбції заліза кишечником та перевантаження залізом дуоденальних ентероцитів [62].

Синтез низки ключових протеїнів метаболізму заліза, що беруть участь у транспорті, зберіганні та утилізації заліза координовано контролюється на посттранскрипційному рівні внутрішньоклітинним залізом. Таке регулювання залежить від взаємодії між білками цитоплазми, названими «залізорегулюючими білками» (iron regulatory proteins – IRPs), які діють як сенсори заліза, та «залізочутливими елементами» (iron responsive elements) IREs, які є надзвичайно законсервованим мотивом 30 нуклеотидів мРНК, що має структуру стовбурового циклу. Одиначні мотиви IRE, наявні у 5' некодованій ділянці мРНК, кодують H та L субодиниці феритину, феропортин і еритропоектичну форму синтази дельта-амінолевулінової кислоти (eALA-S). Один або більше IREs виявлені також у 3' некодованій ділянці мРНК, що кодує білки, причетні до транспорту заліза (рецептор трансферину TfR1, ізоформа I Nrgp2/DMT1).

Існують дві різні молекулярні форми IRP – IRP1 та IRP2, які мають високу здатність до зв'язування IREs у нативному стані. Вхідження заліза у клітини спричиняє зміни конформації IRP1 шляхом придбання залізо-сірчаного кластера ($4Fe-4S$) або окиснення IRP2 з наступними розпадом у протеосомі. Розпізнавання IRE-мотиву молекулою IRP спричиняє репресію феритину і синтезу eALA-S, перешкоджаючи утворен-

ню комплексу ініціювання трансляції і стабілізуючи мРНК TfR1 шляхом захисту від розщеплення ендонуклеазою. Функція IRE, виявлена у мРНК феропортину або Nrgp2/DMT1, очевидно більш складна і залишається погано визначеною.

Такі опосередковані залізом посттранскрипційні взаємні впливи дозволяють клітинам адаптувати свою здатність до засвоєння заліза відповідно до негайних потреб у ньому. Це досягається шляхом модулювання стабільності мРНК TfR1 і трансляції білка феритину після вхідження заліза у клітину.

{Патологічний стан, що називається «синдром спадкової гіперферитинемії та катаракти» (NHCS), обумовлений мутаціями IRE мРНК L-феритину [20, 62]. Зазначений аутосомно-домінантний синдром характеризується наявністю гіперферитинемії за відсутності інших ознак перевантаження залізом та раннім початком двобічної катаракти.}

Були описані декілька мутацій або часткових делецій структури IRE, що призвели до конститутивної експресії L-феритину за відсутності перевантаження залізом [23]. Катаракта була наслідком утворення кристалів феритину у зневодненому середовищі кристалика. Цей синдром є одним із рідкісних прикладів патофізіології трансляції, де захворювання спричинене шляхом збільшення ефективності трансляції мРНК. Він представляє диференціальний діагноз гемохроматозу, класично встановлений на основі гіперферитинемії.}

Не існує специфічного механізму, за допомогою якого організм може видалити надлишково адсорбоване залізо, і перевантаження залізом можливо уникнути тільки за допомогою тонкого налаштування абсорбції заліза кишечником та його утилізації макрофагами [16]. Регулювання абсорбції заліза кишечником залишалось не розкритим протягом тривалого часу, але останнім часом досягнуто помітний прогрес завдяки недавньому відкриттю гепсидину – циркулюючого пептиду, який відіграє головну роль у гомеостазі заліза та виявленню генів, що відповідають за генетично обумовлені форми гемохроматозу (HFE, TfR2, HJV [20, 62].

У 2001 році гепсидин було виділено та очищено одночасно двома групами, які намагалися виявити новий протимікробний пептид [28]. Було виявлено, що гепсидин має деяку протимікробну активність *in vitro*, але вона порівняно з іншими протимікробними пептидами захисного класу ефективна тільки при високих концентраціях гепсидину і потребує набагато більше часу дії.

На відміну від нижчих хребетних, у яких активність гепсидину відіграє дуже значну роль у вродженій імунній відповіді, його роль у вищих хребетних навпаки еволюціонувала у напрямку участі у гомеостазі заліза. Гормональну роль гепсидину спочатку було виявлено завдяки вивченню двох моделей трансгенних мишей. Було показано, що у мишей з дефіцитом гепсидину розвивалося перевантаження залізом тканин, особливо печінки, підшлункової залози і серця, з парадоксальним виснаженням запасів заліза у макрофагах [41]. Навпаки, гепсидин-трансгенні миші з надвисокою експресією гепсидину у процесі розвитку мали важку анемію при народженні і швидко помирали від мікроцитної гіпохромної анемії [42].

На сьогодні встановлено, що гепсидин знижує кількість циркулюючого заліза перешкоджаючи його виходу з клітин, особливо з ентероцитів і макрофагів. Для обмеження виходу заліза з клітин гепсидин зв'язується з феропортином, індуюючи таким чином його інтерналізацію і розпад [7, 39]. За відсутності гепсидину підвищені рівні абсорбції заліза кишечником, пов'язані з підвищеним витоком заліза з макрофагів, призводять до перевантаження залізом паренхіми. Дуже ймовірно, що феропортин, експресований на клітинах плаценти, також є мішенню для гепсидину, виробленого ембріональною печінкою. Цей механізм дії гепсидину пояснює швидке зниження рівнів сироваткового заліза, яке настає після прямого введення гепсидину мишам, індуквання гена трансгенного гепсидину або стимулювання гепсидину перфузією IL-6 [38, 55].

Синтез гепсидину відбувається переважно у печінці (звідси назва «*hep*» для гепатоцитів та «*idine*» для його протимікробної активності). Проте нові дослідження свідчать, що гепсидин також синтезується мієлоїдними клітинами у відповідь на бактеріальні патогени та активованими клітинами селезінки [31]. Ген гепсидину має малі розміри, складається з трьох екзонів, що кодують пре-про-пептид 84 АА, який включає у себе N-термінальний сигнальний пептид, про-регіон і C-термінальний зрілий пептид 25 АА, виділений з крові та сечі [17].

Експресія гепсидину може досліджуватись або зі збільшення рівнів мРНК печінки у тваринних моделях, або з визначення вмісту гепсидину у сечі [40]. Лише одна група сьогодні здатна виробляти антитіла проти гепсидину і визначати гепсидин у сечі, хоча недавно був описаний аналіз, заснований на мас-спектрометрії SELDI-ToF [62, 63]. Труднощі одержання антитіл проти гепсидину полягає у складності тривимірної структури пептиду. Як будь-який протимікробний пептид, гепсидин є пептидом, що багатий на цистеїн, з 8 із 25 залишків цистеїну, з'єднаними чотирма дисульфідними містками. Нещодавнє дослідження продемонструвало, що існує прямий взаємозв'язок між синтезом мРНК гепсидину у печінці (яка залишається технікою вибору для тваринних моделей) та визначенням гепсидину в сечі за допомогою ELISA [9]. Також існують доступні комерційні ELISA для прогепсидину сироватки, проте фізіологічне значення цього аналізу, а отже і його користь для клінічних досліджень, не були підтверджені.

Експресія гепсидину, як можна було б очікувати виходячи з його подвійних властивостей, контролюється залізом і запаленням [17, 66]. Той факт, що ген гепсидину чутливий до запальних стимулів, імовірно відображає спадкові бактеріцидні властивості пептиду. Уведення мишам LPS (ліпополісахариду) або скипидару стимулює вироблення гепсидину, високі рівні гепсидину в сечі визначали у пацієнтів з розвитком анемії хронічних захворювань [43].

Прозапальні цитокини відіграють центральну роль в індукції гена гепсидину. IL6 стимулює експресію гепсидину *in vivo* з одночасним зменшенням заліза сироватки (уведення мишам або перфузії здоровим добровольцям) так, як і в первинній культурі гепатоцитів *in*

vitro [40]. Щодо цитокинів IL1 і TNF, то їх здатність активувати або пригнічувати експресію гена гепсидину залишається предметом обговорення [62]. Усі симптоми, характерні для анемії запалення (зменшення заліза сироватки, утримання заліза у макрофагах і блокування абсорбції заліза кишечником), сумісні з наслідками збільшення вироблення гепсидину [62].

Перевантаження залізом спричиняє збільшення синтезу гепсидину [50]. Така відповідь організму на надлишок заліза обмежує його засвоєння, що при накопиченні може спричинити незворотні пошкодження тканин внаслідок утворення вільних радикалів. І навпаки, ДЗ призводить до зменшення синтезу гепсидину, що забезпечує кращу доступність заліза для клітин-попередниць еритропоезу, що розвиваються у кістковому мозку [62].

Анемія і гіпоксія також пригнічують синтез гепсидину [43]. Проте при дизеритропоетичних станах, таких, як таласемія або мієлодиспластичний синдром, незалежно від того, чи була у пацієнта трансфузія, чи ні, експресія гепсидину пригнічена парадоксальним і не пояснюваним чином, незважаючи на наявність перевантаження залізом [46].

Отже, гепсидин виступає як «феростат», регулюючи кількість циркулюючого заліза відповідно до потреб організму. Механізми регулювання залізом гена гепсидину поки ще не з'ясовані. Було зроблено припущення (Frazer et al. 2005) щодо того, що рівень трансферину у крові може сигналізувати печінці про потреби організму в залізі через регулювання експресії гена гепсидину [15]. Крім того, багато аргументів наводять на думку, що три протеїни – HFE, Tfr2 і гемоювелін, чий дисфункції призводять до гемохроматозу (окремо або разом), можуть робити свій внесок у регулювання залізом синтезу гепсидину.

Від моменту відкриття у 1996 році першого гена, причетного до найбільш частішої форми гемохроматозу (НН), гена HFE, перелік генів, відповідальних за гемохроматоз збільшився (HJV, TFR2, HAMP, SLC40A1), роблячи НН гетерогенним захворюванням. Усі зазначені форми НН (за виключенням НН, пов'язаного з феропортином) свідчать, що експресія гена гепсидину є недоречною на фоні перевантаження залізом з тяжкістю і раннім розвитком захворювання прямо пов'язаними із залишковими рівнями гепсидину. Отже, при ювенільному гемохроматозі (пов'язаний з мутаціями генів HJV або HAMP), який належить до рідкісних форм гемохроматозу з раннім і серйозним поглибленням завантаження заліза, повністю відсутні або істотно знижені як мРНК гепсидину, так і рівні гепсидину у сечі [62, 63].

При НН, пов'язаному з HFE (найбільш поширена форма НН) і TFR2, рівні гепсидину не низькі, проте вони не збільшуються, незважаючи на стан перевантаження залізом [62]. Причинно-наслідковий зв'язок між дефіцитом гепсидину і гемохроматозом може підкріплювати спостереження на моделі мишей з HFE-залежним НН, в якій перевантаженню залізом запобігає надекспресія гепсидину [63].

Гемоювелін належить до групи білків, що керують відштовхуванням молекул (Repulsive Guidance

Molecules), деякі ізоформи яких експресовані у центральній нервовій системі, а інші, такі, як гемоювелін, експресовані у скелетних м'язах і печінці [32]. Ці білки зв'язні з мембраною за допомогою якоря GPI і можуть також перебувати у розчинній формі. За аналогією з іншими членами класу було запропоновано, що гемоювелін регулює синтез гепсидину та взаємодіє з рецептором, який ще необхідно виявити. Розчинна форма може конкурувати з мембранною за зв'язування з рецептором, спричиняючи пригнічення синтезу гепсидину [30].

Нещодавно було виявлено, що гемоювелін взаємодіє з мембранним протеїном неогеніном, подібно до інших керуючих відштовхуванням молекул, а також діє як ко-рецептор протеїну кісткового морфогенезу для регулювання експресії гепсидину, імовірно шляхом внутрішньоклітинної сигналізації через Smad4. Роль білка HFE, неklasичної молекули I класу гітосумісності HLA, поки ще остаточно не з'ясована.

Експерименти з кокристалізації або коімунопреципітації продемонстрували, що білок HFE може взаємодіяти з TfR1 [54]. Ці два протеїни експресовані на базолатеральній стороні дуоденальної ворсинки. Така взаємодія буде сприяти ендцитозу комплексу залізо-трансферин і збільшувати кількість заліза, одержаного клітинами. Мутація HFE Cys282Tyr, виявлена у більшості пацієнтів з генетичним гемохроматозом, перешкоджає спрямуванню білків на мембрану і призводить до їх швидкого розпаду. Патолофізіологічна модель НН, пов'язаного з WfFf, пропонує, що за відсутності функціонального HFE знижується кількість заліза, одержаного з крипт, які сприймають це як сигнал про дефіцит заліза і внаслідок цього підтримують високий рівень експресії білків транспорту заліза у зрілих ентероцитах, незважаючи на те, що запаси заліза у тканинах вищі від нормальних.

Отже, збільшена абсорбція заліза кишечником при НН може бути наслідком як дефекту сигналізування у клітини крипт, так і дефекту активування гепсидину у відповідь на стан переважання залізом.

Наразі детально вивчено механізми виникнення ЗДА у пацієнтів із запальними захворюваннями ШКТ [4, 11, 18, 25, 66]. Водночас відомо, що поширеність, діагностика, лікування і профілактика ЗДА при інших захворюваннях ТТ – грижі стравохідного отвору діафрагми, целакії, паразитарних інфекціях, ерозивно-запальних захворюваннях, дивертикулах та ін. є поодинокими [57].

Наразі дослідженню параметрів заліза, а саме функціонального, транспортного і депонованого його пулів при анеміях присвячено низку наукових досліджень [59, 62]. Зважаючи на актуальність діагностики ЗС, ВООЗ (2020) випустила рекомендації щодо їх діагностики ДЗ за показником феритину у сироватці крові [65]. Зменшення рівня сироваткового феритину заліза понад 15–100 нг/мл (залежно від супутнього захворювання), і коефіцієнта насичення трансферину залізом менше 16–20% слід вважати показниками ДЗ. Якщо характер анемії є невизначеним, дослідження рівня розчинного рецептора трансферину (soluble transferrin receptor – sTfR) і оцінку коефіцієнта sTfR/ферити можливо використати для диференційної діа-

гностики між ЗДА і АХЗ. Означений коефіцієнт підвищується тільки при ЗДА.

Згідно з європейськими клінічними рекомендаціями, при виявленні ЗДА у пацієнтів із захворюваннями ТТ необхідним є призначення препаратів заліза для замісної терапії у найбільш ранні терміни [11]. Враховуючи рекомендації, викладені в «Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» та «Залізодефіцитна анемія. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах», лікарю слід індивідуально підходити до призначення лікарських засобів (ЛЗ), що містять залізо [61, 67].

Основними вимогами до ЛЗ є ефективність, безпечність, доступність і прийнятність для пацієнта. Ефективність, безпечність ЛЗ мають першочергове значення при їх виборі для лікування. Водночас слід дотримуватися принципу – першочергово призначити ЛЗ із мінімумом побічних реакцій.

Сучасна медицина в своєму розпорядженні має препарати заліза як для внутрішнього вживання, так і для парентерального введення [20, 62]. Препарати заліза для внутрішнього вживання поділяють на дві групи:

- іонні (можуть містити солі двовалентного (Fe^{2+}) або тривалентного (Fe^{3+}) заліза;
- неіонні, що містять гідроксид-полімальтозні комплекси тривалентного заліза.

Ці групи препаратів заліза відрізняються за механізмами засвоєння, а тому їх призначення повинно проводитися після чіткої верифікації діагнозу ЗДА з урахуванням анамнезу, віку, стану пацієнта, наявності супутніх захворювань. ЛЗ, що містять залізо, окрім позитивних результатів при лікуванні ЗДА, можуть у деяких випадках спричинювати низку небажаних ефектів [48, 64, 66].

Враховуючи, що низка захворювань, наприклад ЗДА на стадії загострення, неспецифічний виразковий коліт тощо, є протипоказаннями для проведення пероральних препаратів заліза, слід призначити залізо парентерально [14, 20]. У разі необхідності, можна поєднувати парентеральні препарати заліза з комбінованими формами еритропоєтину [26].

Нормалізацію показників концентрації гемоглобіну і сироваткового феритину слід розглядати як критерії ефективності лікування ЗДА і захворювань, що супроводжуються ДЗ [20, 52, 62, 65].

Корекція анемії у пацієнтів із захворюваннями ТТ потребує комплексного підходу. Необхідний ретельний аналіз лабораторних даних для встановлення провідного патогенетичного фактора, на підставі якого можливо буде визначити пацієнтів з анемією внаслідок дефіциту заліза, порушенням синтезу еритропоєтину чи гіперпродукції прозапальних цитокінів, що дасть можливість визначити необхідну комбінацію лікарських препаратів. Це може бути монотерапія – парентеральна замісна терапія препаратами заліза, поєднання препаратів заліза та еритропоєтину чи препаратів заліза і препаратів прозапальних цитокінів. Призначення вітамінів групи В повинно диктуватись їх дефіцитом, який підтверджено лабораторними обстеженнями.

ВИСНОВКИ

1. Анемія є синдромом, що найчастіше зустрічається у пацієнтів із захворюванням ТТ. Генез анемії достатньо складний і залежить від чисельних факторів, її наявність може обтяжувати перебіг основного захворювання, погіршувати якість життя пацієнтів.

2. Менше ніж за десять років розуміння метаболізму заліза істотно змінилося. Воно змінилося з елементарної моделі, заснованої на простому механізмі поглинання заліза, що спирається на шлях рецептора трансферину і режим збереження, заснованому на феритині, у комплексній мережі білків, підкреслюючи спеціалізовану функцію певних типів клітин відносно засвоєння і транспортування заліза.

3. Виявлення молекули I класу гістосумісності HLA (HFE) і протимікробного пептиду гепсидину як головних регуляторів метаболізму заліза, так і відкриття деяких ферментів з фероксидазною або фериредуктазною активністю, транспортерів двовалентних катіонів, залучених у транспорт заліза, є помітним досягненням останніх років і зробили метаболізм заліза захоплюючою областю для дослідження.

4. Залізо є обтяжуючим фактором для деяких патологічних станів, таких, як анемія хронічних захворю-

вань, інфекції, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, ниркова недостатність, нейродегенеративні захворювання.

5. Печінка виявилася центральним органом, який робить свій внесок у підтримання гомеостазу заліза. Сигнали, що надходять від тканинних запасів заліза або від еритропоетичної активності кісткового мозку, у кінцевому підсумку приводять до регулювання синтезу гепсидину, який і виступає головним регулятором гомеостазу заліза.

6. У перспективі проведення значної кількості досліджень ще повинно здійснити точне встановлення молекулярних механізмів дії гепсидину, його регуляторної ролі, синтезу і секреції, більш конкретно охарактеризувати роль усіх регуляторів обміну заліза, зокрема, HFE, гемоювеліну та TfR2.

7. Потребують розробки чутливі і надійні методи досліджень гепсидину, що можуть бути використані для діагностики, класифікації виявлених нових розладів метаболізму заліза. Повинно бути встановлено і обґрунтовано терапевтичне застосування гепсидину. Розробка агоністів або антагоністів гепсидину може стати важливим напрямком у лікуванні перевантаження залізом або, відповідно, анемії запалення.

Відомості про авторів

Горяїнова Надія Валеріївна – д-р мед. наук, ст. наук. співробітник, в.о. директора, ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 467-06-14. *E-mail: igt@amnu.gov.ua*
ORCID: 0000-0003-2123-4140

Видиборець Станіслав Володимирович – д-р мед. наук, проф., кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 483-12-61. *E-mail: vydyborets57@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0546-4325

Дерпак Юрій Юрійович – д-р мед. наук, доцент, кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 189-93-54. *E-mail: urijderpak@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5945-8775

Кучер Олена Володимирівна – д-р мед. наук, проф., кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 866-13-37. *E-mail: olena.kucher@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1149-546X

Мороз Галина Іванівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 937-28-93. *E-mail: mormich@i.ua*
ORCID: 0000-0003-4165-0176

Information about the authors

Goryainova Nadiya V. – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of State Institution «Institute of Haematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 467-06-14. *E-mail: igt@amnu.gov.ua*
ORCID: 0000-0003-2123-4140

Vydyborets Stanislav V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Family Medicine, Haematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 483-12-61. *E-mail: vydyborets57@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0546-4325

Derpak Yurii Yu. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Therapy, Family Medicine, Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 189-93-54. *E-mail: urijderpak@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5945-8775

Kucher Olena V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Family Medicine, Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 866-13-37. *E-mail: olena.kucher@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1149-546X

Moroz Halyna I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Family Medicine, Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 937-28-93. *E-mail: mormich@i.ua*
ORCID: 0000-0003-4165-0176

ПОСИЛАННЯ

1. Beaumont C. Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer [Molecular mechanisms of iron homeostasis]. *Med Sci (Paris)*. 2004;20(1):68-72. French. doi: 10.1051/medsci/200420168.
2. Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Erythrophagocytose et recyclage du fer héminique dans les conditions normales et pathologiques; régulation par l'hepcidine [Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin]. *Transfus Clin Biol*. 2005;12(2):123-30. doi: 10.1016/j.tracri.2005.04.017.
3. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Corazza GR. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br J Haematol*. 2018;182(3):319-29. doi: 10.1111/bjh.15254.
4. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Pasini A, Ubezio C, Costanzo F, Grataroli D, et al. Intestinal expression of genes implicated in iron absorption and their regulation by hepcidin. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1427-1433. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.021.
5. Cavallaro F, Duca L, Pisani LF, Rigolini R, Spina L, Tontini GE, et al. Anti-TNF-Mediated Modulation of Pro-hepcidin Improves Iron Availability in Inflammatory Bowel Disease, in an IL-6-Mediated Fashion. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:6843976. doi: 10.1155/2017/6843976.
6. De Domenico I, Ward DM, Nemeth E, Vaughn MB, Musci G, Ganz T, et al. The molecular basis of ferroportin-linked hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(25):8955-60. doi: 10.1073/pnas.0503804102.
7. Delaby C, Pilard N, Gonçalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood*. 2005;106(12):3979-84. doi: 10.1182/blood-2005-06-2398.
8. Desjardins M. ER-mediated phagocytosis: a new membrane for new functions. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(4):280-91. doi: 10.1038/nri1053.
9. Dévaux I, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec MB, Leroyer P, et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood*. 2005;106(2):746-8. doi: 10.1182/blood-2004-12-4855.
10. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513. doi: 10.1111/bjh.12959.
11. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
12. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. 2005;1(3):191-200. doi: 10.1016/j.cmet.2005.01.003.
13. Drakesmith H, Schimanski LM, Ormerod E, Merryweather-Clarke AT, Viprakasit V, Edwards JP, Sweetland E, Bastin JM, Cowley D, Chinthammitr Y, Robson KJ, Townsend AR. Resistance to hepcidin is conferred by hemochromatosis-associated mutations of ferroportin. *Blood*. 2005;106(3):1092-7. doi: 10.1182/blood-2005-02-0561.
14. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, Chohey IV, Gutzwiller FS, Riopel L, Gasche C; FERG1 Study Group. FERG1or, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846-853.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.005.
15. Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289:G631-5.
16. Frazer DM, Anderson GJ. The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues? *Blood Cells Mol Dis*. 2003;30(3):288-97. doi: 10.1016/s1079-9796(03)00039-1.
17. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102(3):783-8. doi: 10.1182/blood-2003-03-0672.
18. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anemia, and inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53(8):1190-7. doi: 10.1136/gut.2003.035758.
19. Green R. Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-11. doi: 10.1182/blood-2016-10-569186.
20. Greer JP, Arber DA, Glader B, editors. *Wintrobe's clinical hematology* 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 2278 p.
21. Gunshin H, Starr CN, Drenth C, Fleming MD, Jin J, Greer EL, et al. Cybrd1 (duodenal cytochrome b) is not necessary for dietary iron absorption in mice. *Blood*. 2005;106(8):2879-83. doi: 10.1182/blood-2005-02-0716.
22. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004;117(3):285-97. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00343-5.
23. Hetet G, Devaux I, Soufir N, Grandchamp B, Beaumont C. Molecular analyses of patients with hyperferritinemia and normal serum iron values reveal both L-ferritin IRE and 3 new ferroportin (slc11A3) mutations. *Blood*. 2003;102(5):1904-10. doi: 10.1182/blood-2003-02-0439.
24. Hubert N, Hentze MW. Previously uncharacterized isoforms of divalent metal transporter (DMT)-1: implications for regulation and cellular function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(19):12345-50. doi: 10.1073/pnas.192423399.
25. Iqbal T, Stein J, Sharma N, Kulnigg-Dabsch S, Vel S, Gasche C. Clinical significance of C-reactive protein levels in predicting responsiveness to iron therapy in patients with inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 2015;60(5):1375-81. doi: 10.1007/s10620-014-3460-4.
26. Katsanos KH, Tatsioni A, Natsi D, Sigounas D, Christodoulou DK, Tsianos EV. Recombinant human erythropoietin in patients with inflammatory bowel disease and refractory anemia: a 15-year single center experience. *J Crohns Colitis*. 2012;6(1):56-61. doi: 10.1016/j.crohns.2011.07.004.
27. Kodadek LM, Jones C. Stress gastritis and stress ulcers: Prevention and treatment. In *Surgical Critical Care Therapy. A Clinically Oriented Practical Approach*. Berlin: Springer International Publishing; 2018, p. 231-9. doi: 10.1007/978-3-319-71712-8_21.
28. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000;480(2-3):147-50. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01920-7.
29. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(6):1906-10. doi: 10.1073/pnas.0409808102.
30. Lin L, Goldberg YP, Ganz T. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvelin. *Blood*. 2005;106(8):2884-9. doi: 10.1182/blood-2005-05-1845.
31. Liu XB, Nguyen NB, Marquess KD, Yang F, Haile DJ. Regulation of hepcidin and ferroportin expression by lipopolysaccharide in splenic macrophages. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;35(1):47-56. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.04.006.
32. Matsunaga E, Chédotal A. Repulsive guidance molecule/neogenin: a novel ligand-receptor system playing multiple roles in neural development. *Dev Growth Differ*. 2004;46(6):481-6. doi: 10.1111/j.1440-169x.2004.00768.x.
33. McKie AT, Barlow DJ. The SLC40 basal-lateral iron transporter family (IREG1/ferroportin/MTP1). *Pflugers Arch*. 2004;447(5):801-6. doi: 10.1007/s00424-003-1102-3.
34. Murawaska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1198-208. doi: 10.1097/MIB.0000000000000648.
35. Murray-Koble LE, Beard J, Coates PM. *Iron*. Encyclopedia of dietary Supplement, 2nd ed. London & New York: Inform a health care; 2010, p. 432-8. doi: 10.1016/S0140-6736(82)92204-8.
36. Mücke V, Mücke MM, Raine T, Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(1):15-22. doi: 10.20524/aog.2016.0083.
37. Nielsen OH, Ainsworth M, Coskun M, Weiss G. Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(23):e963. doi: 10.1097/MD.0000000000000963.
38. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, 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. doi: 10.1172/JCI20945.
39. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090-3. doi: 10.1126/science.1104742.
40. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;101(7):2461-3. doi: 10.1182/blood-2002-10-3235.
41. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(15):8780-5. doi: 10.1073/pnas.151179498.
42. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(7):4596-601. doi: 10.1073/pnas.072632499.
43. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002;110(7):1037-44. doi: 10.1172/JCI15686.
44. Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat Genet*. 2005;37(11):1264-9. doi: 10.1038/ng1658.
45. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron Supplementation, Response in Iron-Deficiency Anemia: Analysis of Five Trials. *Am J Med*. 2017;130(8):991.e1-991.e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.03.045.

46. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, et al. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood*. 2005;105(10):4103-5. doi: 10.1182/blood-2004-12-4844.
47. Pennelli G, Grillo F, Galuppini F, Ingravallo G, Pilozi E, Rugge M, et al. Gastritis: update on etiological features and histological practical approach. *Pathologica*. 2020;112(3):153-65. doi: 10.32074/1591-951X-163.
48. Pereira DI, Couto Iving SS, Lomer MC, Powell JJ. A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:103. doi: 10.1186/1471-230X-14-103.
49. Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;32(1):131-8. doi: 10.1016/j.bcmd.2003.08.003.
50. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7811-9. doi: 10.1074/jbc.M008923200.
51. Popovich MU. Structure, functions and biological roles. On the problems of science and practice, tasks and ways to solve them: In: Material of the VI International Scientific and Practical Conference; 2020 Oct 26-30; Milan. Milan; 2020, p. 240-243. doi: 10.46299/ISG.2020.II.VI.
52. Popowych M. Iron deficiency anemia: Assessment of iron status in the human body by serum ferritin level, taking into account WHO Recommendations. *Hematol. Transfusiol. Eastern Europe*. 2020;6(4):479-88.
53. Privitzerova M, Pospisilova D, Prchal JT, Indrak K, Hlobilkova A, Mihal V, et al. Severe hypochromic microcytic anemia caused by a congenital defect of the iron transport pathway in erythroid cells. *Blood*. 2004;103(10):3991-2. doi: 10.1182/blood-2004-01-0225.
54. Ramalingam TS, West AP Jr, Lebr n JA, Nangiana JS, Hogan TH, Enns CA, et al. Binding to the transferrin receptor is required for endocytosis of HFE and regulation of iron homeostasis. *Nat Cell Biol*. 2000;2(12):953-7. doi: 10.1038/35046611.
55. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez MA, Farshidi D, Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood*. 2005;106(6):2196-9. doi: 10.1182/blood-2005-04-1766.
56. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*. 2005;122(5):789-801. doi: 10.1016/j.cell.2005.06.025.
57. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DE, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7908-25. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7908.
58. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383. doi: 10.1371/journal.pone.0117383.
59. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol*. 2007;13(36):4798-806. doi: 10.3748/wjg.v13.i36.4798.
60. Tulewicz-Marti E, Moniuszko A, Ryzewska G. Management of anemia in inflammatory bowel disease: a challenge in everyday clinical practice. *Prz Gastroenterol*. 2017;12(4):239-43. doi: 10.5114/pg.2017.72096.
61. Ministry of Health Protection of Ukraine. Unification of the clinical protocol of the primary and secondary (specialized) medical assistance «Zalizodeficitna anemia» [Internet]. 2015. Order No. 709. 2015 leaf fall 02. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0709282-15#Text>.
62. Vidiborets SV. Metabolism of saliva and salivation: Monograph. Boston: Primedia eLaunch; 2022. 264 p. doi: 10.46299/979-8-88831-932-1.
63. Vidiborets S, Borisenko D. Hepcidin, transferrin, feritin: physiological role as the central regulators of the exchange of iron in the body. *Science Review (Poland)*. 2019;10(27):8-15. doi: 10.31435/rsglobal_sr/30122019/6862.
64. Vidyborets S, Sergienko S. Complications and side effect when applying preparations of iron salts. *Hematol. Transfusiol. Eastern Europe* 2016;2(1):82-92.
65. World Health Organization. Assessment of iron status in the human body by serum ferritin level: WHO recommendation [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 82 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.
66. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.
67. Ministry of Health Protection of Ukraine. Zalizodefizitna anemia. Adapted nastanov, based on evidence. Kyiv: MHU; 2015. 77 p.

Стаття надійшла до редакції 24.01.2023. – Дата першого рішення 30.01.2023. – Стаття подана до друку 06.03.2023