

В. И. Курченкова, Н. В. Капралов, И. А. Шоломицкая-Гулевич

РАЗНОНАПРАВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Железо является необходимым элементом жизнедеятельности клеток. Важность его роли определяется функциями белков, содержащих железо. Ключевым регулятором обмена железа является гепсидин, именно он контролирует основные потоки распределения железа: абсорбцию железа в кишечнике, утилизацию его макрофагами и мобилизацию из гепатоцитов. В 2014г. в качестве эритроидного регулятора железа был назван эритроферрон, как гормон, который регулирует метаболизм железа через действие на гепсидин. Указана роль показателей обмена железа, доступных для определения в повседневной практике. Болезни, сопровождающиеся как дефицитом железа, так и его избытком, многочисленны. По данным ВОЗ железodefицитное состояние имеется у трети населения планеты. Главным заболеванием с накоплением железа в органах и тканях является гемохроматоз с генетически обусловленным нарушением метаболизма железа. Описаны пять типов гемохроматоза. По данным Института расстройств железа (штат Южная Каролина) в США насчитывается около 1 млн человек, предрасположенных к гемохроматозу, и около 150 тыс. больных, у которых эта болезнь диагностирована. Около 10 % населения являются гетерозиготными носителями рецессивных генов гемохроматоза. Подчеркнута роль проведения дифференциального диагноза первичных и вторичных состояний и заболеваний с нарушением обмена железа, трудности в диагностике и необходимость дальнейших исследований для разработки эффективной лечебной тактики в сложных случаях клинической практики.

Ключевые слова: обмен железа, гепсидин, ферропортин, эритроферрон, ферритин, трансферрин, растворимый рецептор трансферрина, анемия, гемохроматоз.

V. I. Kurchenkova, N. V. Kapralov, I. A. Shalamitskaya-Hulevich

MULTI-DIRECTED IRON EXCHANGE DISORDERS

Iron is an essential element of cell activity. The importance of its role is determined by the functions of proteins containing iron. The key regulator of iron metabolism is hepcidin, which controls the main distribution of iron: absorption of iron in the intestine, its utilization by macrophages and mobilization from hepatocytes. In 2014 erythroferron was named as an erythroid regulator of iron, as a hormone that regulates iron metabolism through action on hepsidin. The role of iron metabolism indicators available for determination in everyday practice is indicated. Diseases accompanied by both iron deficiency and its excess are numerous. According to WHO, one third of the world's population has iron deficiency. The main disease with the accumulation of iron in organs and tissues is hemochromatosis with a genetically caused violation of iron metabolism. Five types of hemochromatosis are described. According to the Institute of Iron Disorders (South Carolina), in the United States there are about 1 million people who are prone to hemochromatosis and about 150 thousand patients who are diagnosed with this disease. About 10 % of the population are heterozygous carriers of recessive hemochromatosis genes. The role of differential diagnosis of primary and secondary conditions and diseases with impaired iron metabolism, difficulties in diagnosis and the need for further research to develop effective therapeutic tactics in complex cases of clinical practice are emphasized.

Key words: iron metabolism, hepcidin, ferroportin, erythroferron, ferritin, transferrin, soluble transferrin receptor, anemia, hemochromatosis.

Железо является важным элементом в организме человека, необходимым для многочисленных клеточных процессов. Тело человека содержит от 3 до 5 г железа. На гемоглобин приходится 75–80 % от этого

количества; 5–10 % включено в состав миоглобина; 1 % – в дыхательных ферментах; 25 % – депонировано, в основном в печени и мышцах [12]. Приблизительно 2 мг железа всасывается ежедневно в двенадцатиперст-

ной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки [12]. Тело человека не имеет контролируемых механизмов выведения железа, поэтому уровень железа в организме балансируется путем регулирования поглощения железа [9, 15]. Железо в рационе находится в форме Fe³⁺, степень окисления его необходимо уменьшить до Fe²⁺, прежде чем оно может быть усвоено; это достигается действием мембраносвязанной железоредуктазой двенадцатиперстной кишки [13]. Для входа в системную циркуляцию железу необходимо пересечь базолатеральную мембрану энтероцитов. Это достигается экспортером железа ферропортином (ferroportin, FPN), кодируемым SLC40A1 геном [5, 6, 15, 17, 30]. Ферропортин расположен в макрофагах, дуоденальных энтероцитах и гепатоцитах, то есть в тех клетках, которые участвуют в переработке железа, абсорбции и хранении [5, 30]. Наиболее важный механизм, регулирующий ферропортин, связан с печеночным железорегуляторным гормоном гепсидином (hepcidin, HEPС) [4, 6, 12, 17, 25, 28, 30].

Гепсидин – богатый цистеином пептидный гормон, который состоит из 25 аминокислотных остатков. Гепсидин продуцируется в гепатоцитах и играет важную роль в гомеостазе железа. Показано, что гепсидин контролирует уровень железа в плазме за счет регуляции абсорбции железа из кишечника и высвобождения из макрофагов, энтероцитов и гепатоцитов [5, 6, 18, 25, 28]. Гепсидин секретируется в ответ на повышение уровня железа и воспаление. Увеличение концентрации гепсидина ведет к снижению абсорбции железа [4, 6, 23]. При истощении запасов железа выработка гепсидина уменьшается. Снижение уровня гепсидина приводит к увеличению высвобождения железа из энтероцитов и макрофагов [4, 6, 17, 25, 28]. Свою регуляторную функцию гепсидин осуществляет, как сказано выше, противодействуя функции ферропортина. Гепсидин индуцирует деградацию ферропортина, что приводит к увеличению внутриклеточных запасов железа, снижению всасывания железа и концентрации циркулирующего железа [5, 6, 15, 23, 28].

Пептид первоначально был назван LEAP-1 (Liver-expressed antimicrobial peptide) – выраженный антимикробный белок печени. Впервые описан в 2000 году. Позже он был назван «гепсидин». Было отмечено, что он произведен в печени («Hep-») и обладает бактерицидными свойствами («-cide» – «убийство»). В меньших количествах гепсидин синтезируется в других тканях, таких как жировые клетки [5, 6, 9, 18, 26, 31, 32, 35]. Первоначально Hepsidin был выявлен в сыворотке и моче человека. Вскоре после его открытия исследователи обнаружили, что у мышей гепсидин возрастает в условиях перегрузки железом, а также при воспалении. Генетически модифицированные мыши, подготовленные для сверхэкспрессии гепсидина, умерли от выраженного дефицита железа вскоре после рождения. Результатом этого исследования подтвердилась центральная роль гепсидина в регуляции железа. В лаборатории Нэнси Эндрюс в Бостоне были получены первые доказательства связи гепсидина с анемией воспаления. Гепсидин относится к белкам острой фазы, участвующим в инфекционных и воспалительных процессах. Уровень его растет при инфекциях и воспалении, а падает при гипоксии и анемии [5, 6, 7, 9, 13, 23, 25, 31, 32, 35]. Кроме того, исследователи изучили ткани двух пациентов с опухолями печени и тяжелой микроцитарной анемией, не реагировавшей на введение железа [34]. Опухолевая ткань оказалась причиной перепроизводства гепсидина, содержала большое количество гепсидина мРНК. После удаления опухоли была излечена и анемия. На основании этих открытий предположили, что гепсидин регулирует всасывание железа в организме [5, 6, 7, 9, 12, 15, 25, 29]. По значимости это открытие сравнивают с открытием инсулина [8, 18, 26, 32, 35].

В 2014 г. в качестве эритроидного регулятора железа был назван 340-аминокислотный белок эритроферрон (Erythroferone, сокращенно ERFE), ген, кодирующий его, FAM132B. Эритроферрон – это гормон, который регулирует метаболизм железа через свое действие на гепсидин. Синтез эритро-

феррона регулирует эритропоэтин, связываясь с рецептором и приводя к активации JAK2/Stat5 сигнальный путь [1, 5, 15, 21, 27]. Таким образом, эритропоэтин стимулирует продукцию эритроблестами эритроферрона, который, в свою очередь, подавляет экспрессию гепсидина, тем самым увеличивает количество железа доступного для синтеза гемоглобина [1, 5, 14, 21, 27, 33]. На добровольцах показан регулирующий эффект витамина D на гепсидин. Оптимальная функция гепсидина определялась при достаточном уровне витамина D в крови [5].

К современным, доступным для определения, показателям диагностики нарушений обмена железа относятся уровни сывороточного железа, трансферрина, ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки.

Ферритин – это растворимый в воде комплекс гидроокиси железа с белком апоферритином. Он является основным белком человека, депонирующим железо, находится в клетках печени, селезенки, костного мозга и ретикулоцитах. Ферритин содержит 20 % от общего количества железа в организме. Определение ферритина в сыворотке крови используется для мониторинга дефицита или избытка железа, дифференциальной диагностики анемий, при подозрении на опухоль [8, 9, 15]. При вирусных заболеваниях ферритин способен активизировать макрофаги, при этом выделяются цитокины, организм борется с болезнью. Возникает проблема, когда цитокинов становится много, может развиться состояние, которое исследователи называют цитокиновым штормом, он может привести к смерти. В зоне особого риска находятся пожилые пациенты и люди с тяжелыми хроническими заболеваниями. В таких случаях гиперферритинемия является маркером тяжелого течения инфекции [4, 6, 16, 23, 33, 34].

Трансферрин относится к бета-глобулинам. Место его синтеза – печень. Только 25–40 % трансферрина содержат железо. Трансферрин связывает ионы и других металлов (кобальта, цинка). Основными причинами снижения со-

держания его в сыворотке является торможение синтеза при хроническом гепатите, циррозе, при нефропатии, голодании, опухолевых заболеваниях [9].

Транспорт железа в клетку происходит благодаря взаимодействию комплекса железотрансферрин с цитоплазматическим рецептором (TfR), который состоит из двух трансмембранных полипептидных цепей. Молекула трансферрина с двумя атомами железа присоединяется к внешнему, экстрацеллюлярному концу TfR и поглощается клеткой путем эндоцитоза. В образовавшейся везикуле происходит изменение pH, железо окисляется с Fe³⁺ на Fe²⁺ и используется для синтеза гемоглобина или сохраняется в депонированной форме. Далее, белковая часть трансферрина, освобожденная от железа, вместе с TfR оказывается на поверхности клетки, отделяется апотрансферрин, и цикл повторяется [8, 9, 15, 30]. При повышенной потребности в железе цикл ускоряется, при этом внешняя часть TfR подвергается расщеплению экстрацеллюлярными протеазами. В результате их воздействия от TfR отделяется фрагмент – пептид с молекулярным весом 95 кДа, он называется растворимым рецептором трансферрина (sTfR), концентрацию его можно определять с помощью иммуноферментного метода. Около 80 % TfR находится на плазматической мембране эритропоэтических клеток. TfR выявлен на клетках плаценты, лимфоцитах, на некоторых опухолевых клетках. На поверхности клеток-предшественниц эритроцитов плотность TfR повышается по мере дифференцировки вплоть до ретикулоцитов. На поверхности зрелого эритроцита TfR отсутствует [8, 9, 15].

Мониторинг уровня sTfR позволяет определить терапевтический эффект применения эритропоэтина. При стимуляции эритропоэтической системы sTfR повышается. При дефиците железа уровни ферритина и sTfR изменяются разнонаправлено: ферритин снижается, sTfR повышается [8, 9, 36]. Авторы (K. Punnonen, K. Irjala, A. Rajamciki) предлагают исследовать отношение sTfR/log ferritin, т. к. ни потребность в железе, ни количество

депонированного железа не являются информативными по отдельности. Их одновременное определение позволяет рассчитать индекс, объединяющий sTfR и ферритин. Исследуемый индекс – отношение концентрации растворимых трансферриновых рецепторов к логарифму концентрации ферритина (sTfR/log ferritin). Повышение величины этого индекса отражает дефицит железа лучше, чем любой из обсуждаемых параметров. На величине этого индекса сказывается повышение уровня ферритина при воспалительных реакциях, поэтому рассчитаны значения индекса для пациентов с нормальным (≤ 5 мг/л) и повышенным уровнем С-реактивного белка (ЦРБ) (≥ 5 мг/л). Индекс sTfR/log ferritin 3,2 указывает на истощение запасов железа в депо. У пациентов с индексом $\leq 3,2$ объем железа в организме достаточный. У больных с уровнем ЦРБ ≥ 5 мг/л значение индекса – 2, т. к. содержание ферритина, как белка острой фазы, повышается при воспалительных заболеваниях независимо от запасов железа в организме. В результате данный индекс снижается, его значение перемещается к 2 [15]. В целом ряде исследований авторы указывают на возможность использования показателей гепсидина с диагностическими целями. Лабораторная возможность такая есть, внедрение в практическую врачебную работу пока отсутствует.

Дефицит железа является наиболее часто встречающимся среди необходимых элементов для организма человека [5]. Согласно данным ВОЗ, около 25 % населения страдает от железодефицитной анемии. Причиной этой анемии являются как потери железа, так и низкое его потребление [11, 15]. Избыток железа также вреден для здоровья. Существуют ряд генетически обусловленных нарушений обмена железа, которые могут сопровождаться как перегрузкой железом, так и его дефицитом [2, 3, 8, 10, 12, 15, 16].

Заболевания, сопровождающиеся перегрузкой железом, развиваются в результате генетических дефектов белков, участвующих в абсорбции, транспорте, использовании и хранении железа в организме человека [10]. Одно-

временно эти заболевания могут сопровождаться анемией различной степени тяжести. При уточнении характера анемии, проведении дифференциального диагноза, выясняется и основной диагноз заболевания.

Генетически обусловленное нарушение метаболизма железа с перегрузкой организма железом, развитием недостаточности функции органов называется наследственным гемохроматозом [2, 3, 10, 11, 16]. Существуют пять типов этого заболевания, три из которых наследуются аутосомно-рецессивно. Классический гемохроматоз связан с мутацией гена HFE (гемохроматоз, тип 1), ювенильный гемохроматоз связан с мутацией гена гемоювелина (HJV) (тип 2A), гепсидин-зависимый (HAMP) (тип 2B) и гемохроматоз, обусловленный мутацией гена, кодирующего трансферриновый рецептор 2 (TfR2) (тип 3). В зависимости от характера мутации тяжесть заболевания и возраст дебюта клинических проявлений различные [2, 3, 10, 11, 24]. При гемохроматозе 1-го типа средний возраст начала заболевания – 50–70 лет. Симптомы заключаются в слабости, сонливости, артропатии, пигментации кожи, развивается поражение печени, сахарный диабет, эндокринопатии, кардиомиопатии, гипогонадотропный гипогонадизм. Гемоглобин в норме или несколько повышен. Чаще встречается гомозиготная мутация C282Y (обнаруживается у 87–90 % больных), при ней происходит замена цистеина на тирозин в 282 кодоне гена HFE. Она приводит к неспособности белка взаимодействовать с рецептором трансферрина (TfR1 или sTfR), в результате чего формируется ложный сигнал о низком содержании железа и усиливается его всасывание [3, 8, 10]. Реже встречается мутация H63D – это замена гистидина на аспарагин в 63 кодоне, встречается в 3–5 % случаев, при данной мутации снижение аффинности к TfR1 менее выражено [2, 3, 10, 11]. Существуют компаунд-гетерогенные мутации C282Y/H63D, при которых клинические проявления менее тяжелые, чем при классическом гемохроматозе 1 типа [2, 3, 10, 11].

При ювенильном гемохроматозе средний возраст начала клинических проявлений около 10 лет. Заболевание с мутацией гена гемоювелина (HJV), расположенного в позиции 1q21 (тип 2A), или гена, кодирующего гепсидин (HAMP), локализованного в позиции 19q13.12 (тип 2B) [2, 3, 5, 10, 24].

При гемохроматозе 3-го типа с мутацией гена, кодирующего TfR2, расположенного на 7q22.1, средний возраст клинических проявлений – 30–40 лет [2, 3, 10].

Наследственный гемохроматоз 4-го типа с аутосомно-доминантным наследованием называется «болезнью ферропортина», связан с мутациями в гене SLC40A1, расположенного в позиции 2q32.2, кодирующего ферропортин – известный экспортер железа [10]. Когда нарушается железотранспортная функция ферропортина, происходит отложение железа в купферовских клетках печени, развивается фиброз, при этом отмечают нормальное насыщение трансферрина железом, высокий уровень ферритина и гипохромную микроцитарную анемию [2, 3, 10, 11, 24].

Наследственный гемохроматоз 5-го типа, также с аутосомно-доминантным наследованием, связан с точечной мутацией в гене IRE (iron-responsive element) информационной РНК Н-субъединицы ферритина. При изменении IRE развивается более высокое сродство к белку IRP (iron-responsive protein), при этом угнетается синтез Н-субъединицы ферритина и это ведет к накоплению железа в тканях человека [2, 3, 10].

Кроме наследственных вариантов гемохроматоза, существует ряд болезней, осложняющихся вторичным гемохроматозом. Он может быть обусловлен повторными кризами гемолитической и мегалобластной анемий, многократными переливаниями крови, неправильным лечением препаратами железа [2, 3, 13].

Есть заболевания, при которых в организме человека не происходит адекватного усвоения железа. Железорезистентная железодифицитная анемия (IRIDA – iron-refractory iron deficiency anemia) – наследственная анемия с нарушением обмена железа вследствие

снижения функции трансмембранной сериновой протеазы (матриптазы-2). IRIDA характеризуется повышением гепсидина, в результате снижается поступление железа из эритроцитов и выход его из макрофагов. В итоге возникает микроцитарная гипохромная анемия, не купирующаяся пероральным приемом препаратов железа. Маркером IRIDA может служить высокая концентрация гепсидина, сниженные уровни сывороточного железа и ферритина, для подтверждения диагноза необходимо выявление мутации гена TMPRSS6 [10, 19, 20, 22]. У больных с гепсидин-продуцирующими аденомами также развивается железодифицитная анемия резистентная к терапии препаратами железа [7, 20, 22, 29]. Дифференциальная диагностика при гипохромной микроцитарной анемии включает хронические воспалительные заболевания, глютеную энтеропатию, опухолевые болезни, указанные выше наследственные изменения. План исследований обширный и может возникать необходимость уточнения уровня гепсидина и проведения генетической диагностики. При отсутствии эффекта от препаратов железа при приеме внутрь, можно использовать парантеральные препараты железа, хотя и это не обеспечивает полной компенсации анемии. Опубликованы случаи эффективного лечения IRIDA при одновременном применении рекомбинантного эритропоэтина и парантерального препарата железа [8, 10]. Есть указания на исследования по использованию препаратов, снижающих концентрацию гепсидина в сыворотке крови (антигепсидиновые антитела, антагонисты гепсидина или вещества, разрушающие эндогенный гепсидин) [10, 19, 33, 36].

Одной из известных наследственных анемий является β -талассемия, при которой частично или полностью отсутствует синтез цепей глобина. Основная особенность β -талассемии – избыточное поглощение железа, что приводит к серьезным последствиям и смертности [5]. На β -талассемических мышцах показано, что с течением времени уровень гемоглобина уменьшается, а концентрация железа в печени, селезенке, почках возрастает. Пере-

грузка железом связана с низким уровнем гепсидина. У человека с β -талассемией также низкий уровень гепсидина, таким образом железа всасывается при β -талассемии больше, чем требуется для эритропоэза. Исследователи указывают, что повышение уровня гепсидина, при наличии агонистов гепсидина, могут помочь в лечении аномального поглощения железа [5].

Что можно сказать в заключение всего изложенного в этом обзоре? Классическую фразу: “Частое встречается часто, а редкое – редко!” Много публикаций и много врачебного опыта ведения и лечения пациентов с железodefицитным состоянием... Бывает ли просто при отсутствии эффекта от пер оральной терапии препаратами железа? А в случаях выявления перегрузки железом, даже когда есть результат генетического анализа? Кстати, благодаря исследованию, проведенному в Институте цитологии и генетики НАН Беларуси, известна распространенность мутации гена HFE у коренного населения нашей республики: суммарная частота носителей генотипов риска (гомозиготы и гетерозиготы по аллелю C282) составляет 4,5 % (из википедии). При гемохроматозе железо накапливается в организме до 20–60 г, при норме 3–4г! [13].

Поставим пока многоточие, т. к. не всегда получается обеспечить “безопасный диапазон содержания железа в клетках”, не все лабораторные показатели и не всегда доступны для определения, и не все методы лечения до конца разработаны. Исследования продолжаются...

Литература

1. Будневский, А. В. Эритроферрон как эритроидный регулятор обмена железа / А. В. Будневский, Л. Н. Цветикова, Е. В. Воронина [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2016. – № 3. – С. 51–53.
2. Волошина, Н. В. Гемохроматоз – современное состояние проблемы / Н. В. Волошина [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – № 3. – С. 107–112.
3. Гемохроматоз. Пигментный цирроз. Бронзовый диабет [Электронный ресурс] / Е. В. Зиновьева, М. К. Прашнова. – Режим доступа: <https://expert-clinica.ru/diseases/gemochromatoz-2>. – Дата доступа: 01.03.2020.
4. Гепсидин-25 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://helix.ru/item/06-276>. – Дата доступа: 17.02.2020.
5. Гепсидин [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ru.qwe.wiki/wiki/Гепсидин>. – Дата доступа: 17.02.2020. .
6. Гепсидин-25, EIA5258 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://drgtech.ru/drg_elia_kits/elisa_list/eia5258/. – Дата доступа: 16.06.2019.
7. Данилов, И. П. Повышенная экспрессия гепсидина: ключ к пониманию патогенеза анемии хронических заболеваний / И. П. Данилов, Д. Г. Цвирко // Журнал «Медицинские новости». – 2005. – № 6. – С.40–42.
8. Диагностика анемий [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.biochemmask.ru. – Дата доступа: 16.06.2019.
9. Левина, А. А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А. А. Левина, Т. В. Казюкова, Н. В. Цветаева [и др.] // Педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 67–74.
10. Лохматова, М. Е. Генетически обусловленные нарушения обмена железа / М. Е. Лохматова, Н. С. Сметанина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 83–91.
11. Наследственный гемохроматоз (первичный гемохроматоз) [Электронный ресурс] / MD, Johns Hopkins University School of Medicine. – Режим доступа: <https://iklinika.ru/bolezni/patofiziologiya-pervichnogo-gemohromatoza.html>. – Дата доступа: 01.03.2020.
12. Регуляторы метаболизма железа [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/Регуляторы_метаболизма_железа. – Дата доступа: 15.02.2020.
13. Регуляция обмена железа [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://biokhimija.ru/metabolizm-zheleza/regulation.html>. – Дата доступа: 17.02.2020.
14. Сахин, В. Г. Эритроферрон: современные представления о значении в регуляции обмена железа / В. Г. Сахин, Н. В. Кремнева, А. В. Гордиенко [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – № 10. – С. 25–32.
15. Тихомиров, А. Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения железodefицитных состояний в практической деятельности на современном этапе [Электронный ресурс] / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания, Е. В. Ночевкин. – Режим доступа: <https://medi.ru/info/3470/>. – Дата доступа: 15.02.2020.

16. Brent, R. Stockwell. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology and Disease / R. Stockwell Brent, Jose Pedro Friedmann Angeli, Hulya Bay'r [et al.] // *Cell*. – 2017. – Vol. 171, № 10. – P. 273–285.
17. De Domenico, I. The Molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation / I. de Domenico, D. McVey Ward, C. Langelier [et al.] // *Mol Biol Cell*. – 2007. – № 18. – P. 2569–2578.
18. Deicher, R. New insights into the regulation of iron homeostasis / R. Deicher, W. H. Horl // *Eur. J. Clin. Inv.* – 2006. – № 36. – P. 301–308.
19. De Falco, L. Functional and clinical impact of novel TMPRSS6 variants in iron-refractory iron deficiency anemia patients and genotype-phenotype studies / L. de Falco, L. Silvestri, C. Kannengiesser [et al.] // *Hum Mutat.* – 2014. – № 3 (11). – P. 1321–1329.
20. Donker, A. E. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or hem synthesis / A. E. Donker, R. A. Raymakers, L. T. Vlaseld [et al.] // *Blood*. – 2014. – № 123 (25). – P. 3873–3886.
21. *Erythroferrone* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ru.qwe.wiki/Erythroferrone>. – Дата доступа: 05.04.2020.
22. Finberg, K. E. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA) / K. E. Finberg, M. M. Heeney, D. R. Campagna [et al.] // *Nat Genet.* – 2008. – № 40. – P. 569–571.
23. Fleming, R. Iron and inflammation: cross talk between path: ways regulating hepcidin / R. Fleming // *J. Mol. Med.* – 2008. – № 86. – P. 491–494.
24. Gerhard, G. S. Identification of Genes for Hereditary Hemochromatosis / G. S. Gerhard, B. V. Paynton, J. K. Di Stefano // *Methods Mol. Biol.* – 2018. – № 1706. – P. 353–365.
25. Girelli, Domenico. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders / Domenico Girelli, Elizabetha Nemeth, Dorie W. Swinkels // *Blood*. – 2016. – № 127 (23). – P. 108–120.
26. *HAMP* gene – Genetics Home Reference [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://omim.org/entry/606464>. – Дата доступа: 06.03.2020.
27. Kautz, L. Molecular liasons between erythropoiesis and iron metabolism / L. Kautz, E. Nemeth // *Blood*. – 2014. – № 124 (4). – P. 479–482.
28. Kemna, E. H. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis / E. H. Kemna, H. Tjalsma, H. Willems [et al.] // *Haematologica*. – 2008. – № 93. – P. 90–97.
29. Manz, David H. Iron and cancer: recent insights: iron and cancer/ David H. Manz, Nicole L. Blanchette, Bibbin T. Paul [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2016. – Vol. 1368, № 3. – P. 149–161.
30. Nemeth, E. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization / E. Nemeth, M. S. Tuttle, J. Powelson [et al.] // *Scienc.* – 2004. – Vol. 306. – P. 2090–3.
31. Reichert, C. O. Hepcidin: homeostasis and diseases related to iron metabolism / C. O. Reichert, J. da Cunha, D. Levy [et al.] // *Acta Haematol.* – 2017. – № 137 (4). – P. 220–236.
32. Ruchala, P. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin / P. Ruchala, E. Nemeth // *Trends Pharmacol Sci.* – 2014. – № 35 (3). – P. 155–161.
33. Sasu, B. J. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia / B. J. Sasu, K. S. Cooke, T. L. Arvedson [et al.] // *Blood*. – 2010. – № 115 (17). – P. 3616–3624.
34. Scott, J. Dixon. The role of iron and reactive oxygen species in cell death / J. Dixon Scott, R. Stockwell Brent // *Nature Chemical Biology*. – 2014. – № 1. – P. 9–17.
35. Valore, E. V. Posttranslational processing of hepcidin in human hepatocytes is mediated by the prohormone convertase furin / E. V. Valore, T. Ganz // *Blood Cells Mol Dis.* – 2008. – Vol. 306. – P. 132–8.
36. Weinstein, D. A. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease / D. A. Weinstein, C. N. Roy, M. D. Fleming [et al.] // *Blood*. – 2002. – № 100. – P. 3776–3781.

Поступила 23.04.2020 г.