

Основные механизмы регуляции обмена железа и их клиническое значение

Л.М. Мещерякова¹, А.А. Левина², М.М. Цыбульская², Т.В. Соколова²

¹ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва;

²Амбулаторный центр ГБУЗ «Городская поликлиника № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Людмила Михайловна Мещерякова ludmilagem@mail.ru

В статье приведены литературные данные по регуляции метаболизма железа и уделено особое внимание значению двухвалентного металлотранспортера (ДМТ-1), ферропортина (ФРТ), гепсидина (ГП). В экспериментальной части работы приведены результаты по определению значений ДМТ-1, ФРТ, ГП и ферритина при ряде гематологических заболеваний: железодефицитной анемии (ЖДА), аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА), анемии хронических воспалительных заболеваний (АХВЗ), наследственном гемохроматозе (НГХ), остром лейкозе (ОЛ). Показана зависимость содержания ДМТ-1 и ФРТ от значений ГП на определенных стадиях заболевания (рецидив, ремиссия, частичная ремиссия), особенно ярко выраженная у больных АИГА и НГХ. У больных АИГА в период острого криза параллельно со снижением ГП наблюдается повышение содержания ДМТ-1 и ФРТ, а во время ремиссии, в том числе и частичной, происходит усиление синтеза ГП и снижение ДМТ-1. У больных НГХ после терапии происходит повышение концентрации ГП и резкое снижение содержания ДМТ-1 и ФРТ. Выявленные различия помогают объяснить некоторые особенности патогенеза данных патологий.

Ключевые слова: анемия, диагностика, патогенез

Basic mechanisms of iron metabolism regulation and their clinical significance

L. M. Meshcheryakova¹, A. A. Levina², M. M. Tsybulskaya², T. V. Sokolova²

¹Hematologic Scientific Center, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Outpatient center "City polyclinic № 62", Moscow Department of Health Care

This article is a composition of literature and experimental data of iron metabolism. There were studied the level of DMT-1, ferroportin, hepcidin at different stages of anemia and hemochromatosis. It is clear that the level of DMT-1 regulates by the hepcidin. Increase of the hepcidin concentration and decrease of DMT-1 level in patients with hemochromatosis explained good results of treatment.

Key words: anemia, diagnostics, pathogenesis

Введение

Использование современных методов диагностики железодефицитных и других анемий дает возможность понять основные механизмы, регулирующие метаболические процессы в организме. К одним из наиболее изученных к настоящему времени регуляторных механизмов относится метаболизм железа. Особый интерес к метаболизму железа связан с тем, что железо входит в функциональные группы белков, транспортирующих кислород, и ферментов, катализирующих реакции генерации энергии и метаболических процессов. В то же время уровень железа в организме строго контролируется, поскольку недостаток железа ведет к анемиям, а избыток — к образованию свободных радикалов и локальному повреждению тканей.

Основное железо, необходимое организму, поступает при рециркулировании его из стареющих эритроцитов. В то же время большое значение для гомеостаза железа имеет процесс всасывания его в тонком кишечнике, несмотря на то, что в нем участвует очень незначительное количество железа [1]. Всасывание железа происходит в клетках эпителиального слоя дуоденального отдела кишечника — энтероцитах, которые являются высокоспециализированными клет-

ками, координирующими абсорбцию и транспорт железа ворсинками.

К белкам, регулирующим метаболизм железа, относятся: ферропортин (ФРТ), двухвалентный металлотранспортер (ДМТ-1), дуоденальный цитохром В (DcytB), железорегуляторный белок (IRP) и железорегуляторный элемент (IRE), белок HFE, относящийся к системе тканевой совместимости, гепестин и гепсидин (ГП) [2, 3]. В последние годы доказано, что универсальным отрицательным регулятором метаболизма железа является антибактериальный пептид ГП: он оказывает блокирующее воздействие на любой транспорт железа из разных клеток и тканей, включая энтероциты, макрофаги, плаценту и др. [4, 5]. К настоящему времени процесс метаболизма железа представляется циклом реакций, сменяющих друг друга, в которых участвуют указанные белки.

Железо, поступающее с пищей, находится в окисленной (трехвалентной) форме Fe^{+3} . Под действием DcytB, являющегося ферроредуктазой, железо восстанавливается, затем соединяется с ДМТ-1, после чего начинается транспорт Fe^{+2} к базолатеральной поверхности клетки-энтероцита. Захват железа ДМТ-1 осуществляется в соответствии с размером лабильного пула железа [2, 3, 6].

ДМТ-1 является посредником апикального захвата железа в дуоденальных энтероцитах и транспорта железа из эндосомы в цитозоль после клеточного захвата его трансферриновым рецептором (ТфР). ДМТ-1 состоит из 561 аминокислоты с 12 трансмембранными доменами. Наиболее вероятно, что ДМТ-1 экспрессируется в проксимальном отделе кишечника. Культуральные исследования показывают, что ДМТ-1 транспортирует не только Fe^{+2} , но также Zn^{+2} , Mn^{+2} , Co^{+2} , Cd^{+2} , Cu^{+2} , Ni^{+2} и Pb^{+2} . Транспорт ионов является рН-зависимым процессом и сопряжен с протонным потоком. Использование методов циркулярного дихроизма и ядерно-магнитной резонансной спектроскопии позволило доказать, что домены ДМТ-1 имеют α -helix структуру [7].

Использование современных генно-инженерных технологий показало, что у мышей и крыс в белке ДМТ-1 могут быть выявлены аминокислотные замены в трансмембранном домене 4 (глицин заменен на аргинин G185R), которые приводят к развитию гипохромной микросфероцитарной анемии, сопряженной с перегрузкой железом. В работе М.Р. Mims et al. впервые была показана мутация в гене ДМТ-1 у человека [8]. Они нашли у больной талассемией замену в 12-м домене — E399D, которая приводила к микроцитарной анемии и перегрузке железом. Кроме того, показано, что нарушения в экспрессии ДМТ-1 могут быть причиной накопления железа в допаминергических и глиальных клетках субстанции nigra, в результате чего происходит окислительный стресс, агрегация белков и гибель нейронов, приводящая к болезни Паркинсона.

Можно сказать, что ДМТ-1 играет существенную роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза железа. В последние годы усиленно изучаются С-терминальный и N-терминальный концы молекулы ДМТ-1. В соответствии с современными представлениями регуляция концентрации ДМТ-1 осуществляется ГП. Высокое его содержание подавляет синтез ДМТ-1, уменьшая степень абсорбции железа клетками крипты. В то же время известно, что железо стимулирует усиление синтеза ДМТ-1, который необходим для транспорта свободного железа [9–11].

Количество ФРТ зависит от концентрации белков IRP, IRE и ГП. Железо, связанное с ФРТ, окисляется гефестином в Fe^{+3} , поскольку с трансферрином может соединяться лишь окисленное железо. После присоединения к трансферрину железо выходит в кровоток и доставляется к ТфР, находящимся на клетках.

ФРТ, известный также как IREG1 (iron regulated protein 1) или MTP1 (metal tolerance protein 1), является цитоплазматическим экспортером железа, ответственным за выход железа в плазму [12, 13]. ФРТ присутствует в клетках всех экспортирующих железо тканей, включая плаценту, макрофаги, гепатоциты, энтероциты, дуоденальный отдел кишечника. ФРТ экспрессируется также в нейронах, подтверждая тем самым значение гомеостаза железа для этих клеток. Мутация

в гене ФРТ приводит к гемохроматозу IV типа, известному как ферропортиновая болезнь, при которой железо аккумулируется в ретикулоэндотелиальных макрофагах. Экспрессия ФРТ наблюдается в ответ на увеличение железа и воспалительную стимуляцию. Регуляция ФРТ происходит несколькими путями, включая транскрипционную (под действием ГП), трансляционную (осуществляемую системой белков IRP/IRE). Показано также, что ФРТ принимает участие в гомеостазе Mn, выводя избыток этого металла из клетки и уменьшая его токсичность.

Работами Е. Nemeth et al. [12] установлено, что при низком содержании железа в лабильном пуле и соответственно низком содержании ГП ФРТ выводит из клеток железо в кровоток, а при большом количестве железа и высоком содержании ГП ФРТ деградирует, что приводит к уменьшению выхода железа из клеток.

В настоящее время считается доказанным, что основным отрицательным регулятором метаболизма железа является ГП, который ответственен и за абсорбцию железа в кишечнике, и за выход его из макрофагов. К настоящему времени изучению ГП посвящено множество работ. Установлено, что он синтезируется в печени и является 25-аминокислотным пептидом, богатым цистеином с 4 дисульфидными мостиками. ГП человека образуется из С-терминальной части 84-аминокислотного предшественника. Н.Н. Hanter et al. установили структуру молекулы ГП: она представляет собой «шпильку», у которой 2 «руки» связаны дисульфидными мостиками в лестницеобразной конфигурации [4, 14]. Отличительной чертой молекулы ГП является присутствие дисульфидных связей между двумя соседними цистеинами неподалеку от изгиба «шпильки», что является признаком стрессовой ситуации и характеризует его высокую химическую реактивность. Поскольку ГП является, прежде всего, антибактериальным белком за счет своего химического строения (пространственное разделение гидрофобных и гидрофильных боковых цепей), он может разрывать клеточную мембрану патогенов. Концентрация ГП при бактериальном и/или вирусном заражении может повышаться в десятки и даже в сотни раз.

В последние годы показано главенствующее значение ГП в возникновении дефицита железа при анемиях хронических воспалительных заболеваний (АХВЗ): ГП резко повышается при воспалении и препятствует всасыванию железа в кишечнике. Это является защитной реакцией организма на воспалительный стимул любой этиологии, поскольку тем самым ограничивается доступ железа к бактериям, вирусам, другим патогенам, которые в нем остро нуждаются для своей пролиферации и жизнедеятельности.

Поскольку одним из основных факторов, влияющих на метаболизм железа, является необходимость в этом металле для нужд эритропоэза и снабжения организма кислородом, то наблюдается четкая зависимость состояния метаболизма железа от степени ги-

покисии. Поэтому фактор, инициируемый гипоксией (гипоксия-индуцибельный фактор, HIF) и являющийся регулятором эритропоэтина, опосредованно влияет на метаболизм железа [15].

Таким образом, основными регуляторными белками обмена железа являются ГП, ДМТ-1, ФРТ, HIF и ТфР. В связи с этим справедливо предположить, что определение указанных белков в клинической практике может иметь значение для уточнения диагноза и контроля над состоянием больного в динамике. К настоящему времени существует большое количество клинических и лабораторных данных, доказывающих практическую значимость определения концентрации ГП и ТфР для проведения дифференциальной диагностики анемий. Показано, что при истинных железодефицитных анемиях (ЖДА) концентрация ГП резко снижена, а при АХВЗ — в большинстве случаев резко повышена. В работе E. Nemeth [16] показано, что при гемолизе, вызванном введением фенилгидразина, также происходит снижение содержания ГП, несмотря на возможность возникновения гемосидероза. Поскольку при гемолизе резко снижается концентрация гемоглобина, а для нужд эритропоэза требуется свободный доступ железа, требования эритропоэза в железе являются более приоритетными, чем перегрузка железом, которую может вызвать индукция ГП. Поэтому авторы делают вывод о существовании в организме человека определенной иерархии процессов, преимущественным из которых является эритропоэз. Известно также, что содержание ГП значительно повышается при злокачественных новообразованиях, особенно при солидных опухолях. При наследственном гемохроматозе (НГХ) концентрация ГП снижена, что ведет к большему всасыванию железа в кишечнике, причем это явление наблюдается в случаях, вызванных мутациями как в гене ГП, так и в гене HFE.

В своих предыдущих работах [17, 18] мы сообщали об исследовании содержания ГП у больных ЖДА, АХВЗ, аутоиммунными гемолитическими анемиями (АИГА), НГХ. Нами были получены данные, аналогичные литературным, в отношении ЖДА и АХВЗ: снижение содержания ГП при ЖДА и его повышение при АХВЗ. Было показано, что при АИГА на высоте гемолитического криза, когда значения гемоглобина (Hb) снижаются ниже 80 г/л, концентрация ГП резко снижается (20–30 пкг/мл). При достижении частичной ремиссии и стабилизации Hb (100–120 г/л), несмотря на продолжающийся гемолиз (о чем свидетельствует содержание иммуноглобулинов на поверхности эритроцитов — выше нормы в 5–7 раз и резкий ретикулоцитоз), концентрация ГП повышается в 5–10 раз (200–450 пкг/мл), что ведет к прекращению всасывания железа. Это, видимо, и является объяснением того факта, что у больных АИГА крайне редко развивается гемосидероз. При обследовании пациентов с НГХ нами было установлено, что в момент постановки диагноза концентрация ГП снижена (25–40 пкг/мл). По-

сле проведения лечения содержание ГП постепенно повышается до нормальных значений, совместно с улучшением самочувствия больного.

Однако полученные нами результаты оставляли много нерешенных вопросов, касающихся более тонкой регуляции обмена железа. Поэтому мы предприняли попытку ответить на них, изучив значения белков ДМТ-1 и ФРТ.

Анализ литературных данных показывает, что ДМТ-1 и ФРТ важны для поддержания гомеостаза железа, однако крайне мало сведений о содержании этих белков при гематологических заболеваниях. Лишь в отдельных работах встречаются указания, что у больных анемиями содержание ДМТ-1, вероятнее всего, повышено вследствие низкого содержания ГП.

Целью настоящего исследования явилось выяснение механизмов нарушений гомеостаза железа при анемиях различной этиологии (ЖДА, АХВЗ, АИГА), НГХ, определение у данной когорты больных значений ДМТ-1 и ФРТ в сопоставлении с исследованием ГП и ферритина.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 195 пациентов, из них 105 (53,9 %) человек составили больные АХВЗ, 36 (18,5 %) — острым лейкозом (ОЛ), 26 (13,3 %) — ЖДА, 17 (8,7 %) — НГХ, 11 (5,6 %) — АИГА. Также было обследовано 105 детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Диагнозы были верифицированы стандартными клинико-лабораторными методами, а НГХ подтверждался генетическими исследованиями. Группу сравнения составили 38 здоровых взрослых доноров, чьи показатели использовались в качестве контрольных значений (условная норма).

Определение содержания ДМТ-1, ФРТ и ГП проводили с использованием иммуноферментного анализа, ферритина — радиоиммунного метода. Сенсибилизацию планшетов проводили соответствующими антителами фирмы AbCam, а в качестве конъюгатов использовали вторые антитела против тех же антигенов, соединенные с пероксидазой хрена по методу Nacane [19]. Условия реакции (время сенсибилизации, конъюгации, содержания с антигеном, а также температуру проведения реакции) подбирали методом перекрестного титрования.

Каждая группа больных была разделена на 2 подгруппы в зависимости от содержания ГП: 1-я подгруппа — ГП выше 100 пг/мл и 2-я подгруппа — ГП ниже 100 пг/мл. Исключение составили пациенты с ЖДА, которые представлены одной группой, поскольку у них содержание ГП не превышало 50 пг/мл.

Результаты и обсуждение

Полученные значения исследованных показателей представлены в табл. 1.

У больных ЖДА содержание ДМТ-1 оказалось вдвое выше условной нормы ($p < 0,0003$) ($19,2 \pm 5,2$ пкг/мл),

Таблица 1. Содержание ДМТ-1, ФРТ и ГП у гематологических больных

Группа	Подгруппа	ДМТ-1, пкг/мл	ФРТ, пкг/мл	ГП, пкг/мл	Ферритин, мкг/л
АХВЗ ($n = 29$): 1-я п/гр	ГП ≥ 100	$9,3 \pm 1,6$	$16,8 \pm 4$	$687,1 \pm 78$	$2589,5 \pm 650$
	2-я п/гр	ГП ≤ 100	$19,3 \pm 2,9$	$30,9 \pm 5,9$	$28,5 \pm 2,3$
ЖДА ($n = 26$)	ГП ≤ 50	$19,2 \pm 5,3$	$27,1 \pm 4,8$	$18,6 \pm 2,3$	$14,9 \pm 3,8$
АИГА ($n = 11$): 1-я п/гр	ГП ≥ 100	$33,5 \pm 5,1$	$30 \pm 7,2$	$327,5 \pm 34$	600 ± 54
	2-я п/гр	ГП ≤ 100	$21 \pm 4,1$	36 ± 11	435 ± 38
НГХ после лечения	ГП ≥ 100	$6,5 \pm 2,1$	$12,5 \pm 5,1$	$207 \pm 46,7$	1480 ± 508
НГХ до лечения ($n = 17$)	ГП ≤ 100	$32,3 \pm 8,82$	$34,6 \pm 8,3$	$40,5 \pm 5,5$	3448 ± 1473
ОЛ ($n = 36$)	ГП ≥ 100	$9,1 \pm 1,3$	$8,4 \pm 3,5$	522 ± 150	1253 ± 298
	ГП ≤ 100	$9,2 \pm 2,2$	$7,9 \pm 3,1$	$53,4 \pm 11$	1230 ± 199
Здоровые взрослые (условная норма) ($n = 38$)		$4,5 \pm 1,2$	$3,1 \pm 0,7$	$50,9 \pm 24,7$	$60,1 \pm 7,9$

что вполне логично, поскольку при дефиците железа организму необходимо, чтобы его всасывалось как можно больше. Низкое содержание ГП, характерное для ЖДА, обеспечивает возможность большего захвата железа в кишечнике. Содержание ФРТ у данных пациентов также повышено ($27,1 \pm 4,8$ пкг/мл), что дает возможность увеличить поступление железа в кровоток.

У больных АИГА как во время гемолитического криза, так и в период частичной ремиссии концентрация ДМТ-1 значительно повышена ($p < 0,0005$), что можно объяснить разрушением эритроцитов и появлением свободного железа, которое должно быть транспортировано в клетку. В нашей предыдущей работе [17] было показано, что во время гемолитического криза концентрация ГП снижается, несмотря на опасность возникновения гемосидероза, что связано с необходимостью свободной доставки железа для синтеза Hb, поскольку потребности эритропоэза для организма являются приоритетными. Концентрация ФРТ повышена как во время гемолитического криза, так и при частичной ремиссии, что обеспечивает выход в кровоток большого количества железа. Однако благодаря повышенной концентрации ГП, который интернализирует ФРТ, в кровоток во время ремиссии не попадает большого количества железа, что и предохраняет организм от перегрузки железом у больных данной группы. Это было давно замечено в клинической практике, но патофизиологического объяснения данному феномену ранее не находилось.

У всех больных АХВЗ концентрации как ДМТ-1, так и ФРТ повышены в 1,5–5 раз по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,0005$), что обуславливает, видимо, депонирование железа в тканях. Однако у больных АХВЗ 1-й подгруппы (высокие значения ГП) содержание ДМТ-1 в 2 раза ниже ($9,3 \pm 1,6$ пкг/мл), чем у пациентов 2-й подгруппы (низкое содержание ГП) ($19,3 \pm 3,0$ пкг/мл). Та же зависимость наблюда-

ется и в отношении концентрации ФРТ: при высоком содержании ГП концентрация ФРТ в 2 раза ниже ($16,8 \pm 4,0$ пкг/мл) ($p < 0,007$), чем при низком содержании ГП ($30,9 \pm 5,8$ пкг/мл). Можно предположить, что и ФРТ, и ДМТ-1 усиленно экспрессируются в ответ на увеличенное количество железа и/или воспалительный стимул. Во всяком случае, повышенные концентрации этих белков при АХВЗ отражают, с одной стороны, стремление организма связать свободное железо, а с другой — передать железо в плазму для участия в синтетических процессах.

На наш взгляд, крайне интересные результаты по содержанию ДМТ-1 и ФРТ наблюдаются у больных НГХ. В нашей предыдущей работе [18] было показано, что у больных НГХ после лечения наблюдается повышение значений ГП, которое приводит к улучшению показателей обмена железа (снижение железа сыворотки, ферритина сыворотки и насыщения трансферина железом). Определение концентрации ДМТ-1 и ФРТ в динамике (до начала лечения и после лечения — хелаторной терапии) дало возможность объяснить этот феномен. В дебюте заболевания у больных НГХ при низком содержании ГП наблюдается увеличение концентрации ДМТ-1 в 5 раз ($p < 0,005$), а ФРТ — в 10 раз ($p < 0,0007$), что свидетельствует о повышенном всасывании железа в кишечнике и передаче его в кровоток. После проведения курса лечения содержание ГП повышается ($200\text{--}450$ пкг/мл), одновременно снижаются в 3–5 раз концентрации ДМТ-1 ($p < 0,0005$) и ФРТ ($p < 0,0008$), что и приводит к нормализации показателей обмена железа, поскольку уменьшается всасывание железа в кишечнике и передача его в кровоток.

Неожиданным для нас явился результат определения содержания ДМТ-1 и ФРТ у больных ОЛ. Несмотря на значительные изменения в показателях обмена железа, определяемые регуляторные белки фактически не зависели от концентрации ГП. Можно предпо-

ложить, что у больных ОЛ регуляторные процессы метаболизма железа зависят в основном от состояния макрофагальной системы.

При обследовании детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями (табл. 2) было выявлено, что наибольшее повышение концентрации ГП наблюдается при бактериальных инфекциях — в 2–2,5 раза по сравнению с вирусной инфекцией и в 4–5 раз по сравнению с условной нормой. Концентрация ДМТ-1 повышена по сравнению с условной нормой приблизительно в 1,5 раза в обеих группах, а концентрация ФРТ значительно повышена только у больных вирусной инфекцией (в 4–5 раз). Вероятно, это связано с тем, что высокая концентрация ГП при бактериальных заболеваниях препятствует выходу повышенного количества железа в кровотоки, интернализируя ФРТ, несмотря на то что организму требуется железо,

Таблица 2. Значения регуляторных белков у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями

Вид инфекции	ДМТ-1	ФРТ	ГП	Ферритин
Бактериальная	8,3 ± 2,9	7,8 ± 2,7	179 ± 33	87 ± 29
Вирусная	8,5 ± 2,8	8,9 ± 3	65 ± 19	67 ± 20
Норма	5,5 ± 0,9	6,8 ± 1,7	40–60	35–65

и для предотвращения развития его дефицита происходит увеличение продукции ДМТ-1.

Таким образом, определение концентрации ДМТ-1 и ФРТ дало возможность проследить взаимодействие регуляторных белков у больных различными гематологическими заболеваниями и выяснить, каким образом ГП осуществляет контроль гомеостаза железа.

ЛИТЕРАТУРА

- Roy C.N., Enns C.A. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000;96(13):4020–7.
- Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(2):394–400.
- Li H., Ginzburg Y.Z. Crosstalk between iron metabolism and erythropoiesis. *Adv Hematol* 2010;2010:605435.
- Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102(3):783–8.
- Leong W., Lonnerdal B. Heparin the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. *J Nutr* 2004;134(1):1–4.
- Nunes M.T. Regulatory mechanism of intestinal iron absorption — uncovering of a fast response mechanism based on DMT-1 and ferroportin endocytosis. *Biofactors* 2010;36(2):88–97.
- Hongyan F.Z., Hu L., Kwan M., Chen G. Structure, assembly and topology of the G185 mutant of the fourth transmembrane domain of divalent metal transporter. *JACS* 2005;127:1414–23.
- Mims M.P., Guan Y., Popisilova D. Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood* 2005;105(3):1337–42.
- Mackenzie B., Garriek M.D. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289(6):G981–6.
- Parajes S. Genet study of the hepcidin gene (HAMP) promoter and functional analysis of the c.-582A > G variant. *BMC Genet* 2010;11:110–3.
- Papanikolaou G., Samuels M.E., Ludwig E.H. et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;36(1):77–82.
- Nemeth E., Preza G.C., Yung C.L. The N-terminal of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin. Structure-function study. *Blood* 2006;107(1):328–33.
- Knutson M.D., Oukka M., Koss L.M. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005;102(5):1324–8.
- Hunter H.N., Fulton D.B., Ganz T., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem* 2002;277(40):37597–603.
- Smith T.G., Robbins P.A., Ratcliffe P.J. The human side of hypoxia-inducible factor. *Br J Haematol* 2008;141(3):325–34.
- Nemeth E. Targeting the hepcidin-ferroportin axis in diagnosis and treatment of anemias. *Adv Hematol* 2010;2010:750643.
- Макешова А.Б., Левина А.А., Мамукова Ю.И., Савченко В.Г. Регуляторные механизмы обмена железа у больных острым лейкозом. *Тер архив* 2009;(7):16–20.
- Левина А.А., Судариков А.Б., Романова Е.А., Февралева И.С. Регуляция метаболизма железа и мутации гена *HFE* при НГХ и гепатитах. *Гематол и трансфузиол* 2009;(2):22–7.
- Nacane P.K., Kawaoi A. Peroxidase-labeled antibody. A new method of conjugation. *J Histochem Cytochem* 1974;22:1084–91.