

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

Анемічний синдром – найчастіше позакишкове ускладнення у пацієнтів із захворюваннями травного тракту (ТТ), що може значно погіршувати якість життя. В огляді літератури ми намагалися об'єднати і систематизувати накопичену інформацію з проблеми анемічного синдрому при захворюваннях ТТ.

Залежно від поєднання патогенетичних механізмів виокремлюють залізодефіцитну анемію, анемію хронічного захворювання, В₁₂-дефіцитну і фоліодефіцитну анемію. Інші варіанти анемії зустрічаються рідко. Необхідно проведення комплексного лабораторного обстеження для встановлення провідного фактора в розвитку анемії і визначення адекватної терапії. 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 призвести 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 біодоступність, низький профіль безпеки і мінімального негативного впливу на ТТ. Препарати еритропоєтину та інгібітори прозапальних цитокінів застосовують переважно для корекції анемії хронічного запалення. Останні добре себе зарекомендували під час проведення терапії у пацієнтів з анемічним синдромом на тлі запальних процесів кишечника з важким перебігом. Згідно з даними літератури, проводяться різні клінічні дослідження, спрямовані на впровадження нових препаратів, що коректують анемію.

В огляді розглядаються сучасні методи діагностики та лікування анемії з метою кращого розуміння цього захворювання. Необхідно подальше дослідження пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями, перебіг який 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. Vidyborets, Yu. Yu. Derpak, O. V. Kucher, G. I. Moroz

Anemic syndrome is the most often extraintestinal complication in patients with diseases of the digestive tract (DT), which can significantly impair the quality of life. In the literature review, we tried to combine and systematize the accumulated information on the problem of anemic syndrome in DT diseases.

Iron-deficiency anemia, chronic disease anemia, B₁₂-deficiency and folio-deficiency anemia are determined depending on the combination of pathogenetic mechanisms. Other variants of anemia are rare. It is necessary to carry out a complex laboratory examination to establish the leading factor in the development of anemia and determine the adequate therapy. Anemia of inflammatory disease is one of the frequent complications in patients with DT diseases. For the correction of such anemia in clinical practice, iron preparations are used parenterally. However, such therapy can lead to an excess of iron and worsen the course of the underlying disease.

The understanding the anemia pathogenesis is important for prescribing therapy and minimizing the risk of complications. Parenteral forms of iron and vitamin preparations should be prioritized for this category of patients due to their higher bioavailability, low safety profile and minimal negative impact on DT. Erythropoietin preparations and inhibitors of pro-inflammatory cytokines are mainly used to correct anemia of chronic inflammation. Pro-inflammatory cytokines are effective for patients with anemic syndrome and severe inflammatory bowel processes. According to the literature data, various clinical studies aimed at the introduction of new drugs that correct anemia are being conducted.

The review presents modern methods of diagnosis and treatment of anemia in order to better understand this disease. A further study of patients with gastroenterological diseases, the course of which is complicated by anemia, is necessary to form a final conclusion about the disease, the effectiveness and feasibility of prescribing parenteral forms of iron preparations.

Keywords: anemic syndrome, iron, iron deficiency anemia, digestive tract, inflammatory diseases of the digestive tract, erythropoietin, hepcidin, intravenous iron preparations

Анемічний синдром у пацієнтів із захворюваннями травного тракту (ТТ) є одним із тих, з яким найчастіше стикаються 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 обтяжування, що може спричинити ускладнення перебігу основного захворювання 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 відчувають ознаки анемічного синдрому лише при зниженні рівня гемоглобіну менше 7 г/дл [20].

Відомо, що 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), V_{12} -дефіцитної анемії чи фолієводефіцитної анемії [10, 19, 62].

Аналіз літератури проведено для узагальнення і систематизації сучасних даних щодо патогенетичних механізмів формування анемічного синдрому при захворюваннях ТТ, діагностичного значення його основних клінічних проявів, визначення їх практичного значення та питання обґрунтованої медикаментозної корекції.

Проведено пошук у сучасних електронних і друкованих джерелах інформації, пошукових наукових базах із 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. Авторами були застосовані наступні методи:

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

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 гастродуоденальної

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 в осіб дорослого віку є хронічні крововтрати з ТТ та порушення всмоктування і засвоєння заліза [11, 35, 62].

Залізо – облігатний макроелемент, який 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^{3+}) або закиснення (Fe^{2+}), дуже погано розчинне при фізіологічних значеннях рН, особливо в окисненій формі (Fe^{3+}).

У живих організмів багато протеїнів для перенесення заліза у біологічні рідини і транспортування його 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 еритропоезу. Кишкова абсорбція заліза зрими ентероцитами на верхівці дуоденальних ворсинок, яка компенсує втрати заліза переважно з експліації клітин епітелію, становить близько 1–2 мг на добу.

Тільки тонкі механізми регуляції абсорбції заліза кишечником роблять 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 зв'язане з трансферином – протеїном, що синтезується і секретується печінкою. Трансферин має дві високоафінні залізов'язуючі ділянки, специфічні для (Fe^{3+}). Водночас 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 трансферином 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 значному руйнуванню клітин на ранніх етапах розвитку перевантаження залізом тканин.

Інтерналізація комплексу залізо–трансферин потребує специфічних рецепторів мембран, які наявні на поверхні клітин багатьох типів. Рецептор трансфери-

ну (TfR) є димером, що складається з двох ідентичних субодиниць, з молекулярною масою 95 кДа, зв'язаних за допомогою двох дисульфідних містків. Існують два різні гени, що кодують рецептор трансферину, – TFR1 і TFR2; експресія гена TFR2 дуже відрізняється від TFR1 і обмежена переважно 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 ендоцитозу. Після окиснення ендосоми залізо вивільняється з трансферину, окиснюючись до (Fe^{2+}), імовірно за допомогою недавно ідентифікованої фериредуктази Stear3 і переміщується у цитозоль за допомогою ко-транспортеру (Fe^{2+}) Nramp2/DMT1 і протонів [44]. Як було повідомлено, декілька ізоформ Nramp2/DMT1 утворювались у результаті альтернативного сплайсингу або використання двох тканинносPECIFICИЧНИХ промоторів [24]. Одна ізоформа переважно експресована на апікальній поверхні дуоденальних ентероцитів і є дуже специфічним шляхом для набуття цими клітинами (Fe^{2+}). Інша ізоформа наявна практично в усіх тканинах і є ендосомальним транспортером заліза [61]. Було показано, що мутації DMT1 відповідають за гіпохромну мікроцитну анемію як у щурів Belgrade, так і у мишей mk.

Цікаво, що три випадки гомозиготних мутацій DMT1, недавно описані у людини, були представлені тяжкою неонатальною гіпохромною мікроцитною анемією та перевантаженням залізом печінки [53]. Узяті разом ці мутації DMT1 підкреслюють роль у еритропоезі шляху поглинання заліза, опосередкованого рецептором трансферину.

Тканинні макрофаги зі специфічною функцією 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, зв'язане з гемоглобіном, а фагоцитоз старіючих еритроцитів тканинними макрофагами забезпечує його ефективну утилізацію. Кількість заліза, яке щоденно утилізується макрофагами, становить близько 20–25 мг і є достатньою для забезпечення еритропоезу [2, 62]. Цей механізм наявний головним чином у макрофагах селезінки і кісткового мозку і меншою мірою – у клітинах Купфера печінки.

Біохімічні зміни мембран еритроцитів у процесі старіння (екстерналізація фосфатидилсерину, перекисне окиснення мембранних ліпопротеїнів, втрата залишків сілової кислоти та формування неоантигенів старіння) забезпечують важливі сигнали макрофагам для виявлення ними еритроцитів, які повинні бути еліміновані. Після ініціальної стадії розпізнання шляхом взаємодії еритроцитів зі специфічними рецеп-

торами, інтерналізації шляхом ендоцитозу і дозрівання фагосоми (яка може включати набір ендоплазматичного ретикулуму), стає можливим розпад еритроцитів на компоненти [8].

Під дією ферментативних комплексів, закріплених на мембрані ендоплазматичного ретикулуму, що містять НАДФ-цитохром-С-редуктазу, гем-оксигеназу-1 і білівердин-редуктазу, внутрішньоклітинний катаболізм гему виробляє CO, залізо та білірубін. Залізо, вивільнене шляхом катаболізму старіючих еритроцитів, експортується назад у плазму або зберігається у макрофагах, зв'язаним з молекулою феритину. Вихід заліза з макрофагів, здається, перебуває під контролем феропортину – мембранного експортера (Fe^{2+}). Цей протеїн, який також називають IREG1 або MTP1, був клонований недавно [33]. Відповідно до поточної моделі феропортин має дев'ять або десять трансмембранних доменів та експресований переважно у макрофагах печінки і селезінки, у дуоденальних ентероцитах і плаценті [62].

Умовна інактивація гена феропортину у мишей спричиняє залізодефіцитну анемію, зумовлену утриманням заліза макрофагами і дуоденальними ентероцитами, доводячи, що феропортин імовірно єдиний експортер заліза у цих тканинах [12]. У людини недавно були описані декілька мутацій феропортину при аутосомно-домінантній формі гемохроматозу (феропортинові захворювання) [49]. Цей розлад характеризується підвищеними рівнями феритину сироватки зазвичай з нормальним насиченням трансферину, відображаючи перевантаження залізом переважно на рівні макрофагів печінки (клітини Купфера).

Різні мутації феропортину впливають або на здатність протеїнів транспортувати залізо, або їхню здатність відповідати на системні сигнали, такі, як гепсидин [6, 13]. (Fe^{2+}), транспортований у плазму феропортином, окиснюється церулоплазмінном – мідь-залежною фероксидазою плазми, що синтезується печінкою, потім (Fe^{3+}) зв'язується трансферином. 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 перевантаження залізом, часто поєднане з цукровим діабетом, дегенерацією сітківки 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 в ентероциті. 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 мобілізуванні заліза шляхом його окиснення з фері- у феро-форму.

Вважають, що цей етап каталізує Dcytb – зв'язана з мембраною редуктаза класу цитохромів b561, експресія якої сильно індукована дефіцитом заліза. Проте мутантні миші з дефіцитом Dcytb не мають дефіциту заліза і не демонструють жодних порушень еритропоєзу, наводячи на думку, що принаймні у мишей інші фері-редуктазні ферменти або інші фактори можуть функціонувати в абсорбції харчового заліза [21]. Потім залізо у фері-формі (Fe^{2+}) транспортується через мембрану ентероциту раніше згадуваним Nramp2/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 не органічне 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 Nramp2/DMT1, і експортується у плазму через феропортин, наявний на базолатеральній частині ентероцитів. Зв'язування заліза трансферином плазми потребує його попереднього окиснення у (Fe^{3+}). Ця стадія каталізується трансмембранним протеїном гепсидином. Зазначений фермент на 50 % гомологічний із церулоплазміном і належить до класу полімідвмісних оксидаз. Часткова делеція гена HEPH у 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 ряду ключових протеїнів метаболізму заліза, що беруть участь у транспорті, зберіганні та утилізації заліза координовано контролюється на посттранскрипційному рівні внутрішньоклітинними залізом. Таке регулювання залежить від взаємодії між білками цитоплазми – залізорегулюючими білками (iron regulatory proteins – IRPs), які діють як сенсори заліза, та залізо-чутливими елементами (iron responsive elements) IREs, які є надзвичайно законсервованим мотивом 30 нуклеотидів мРНК, що прийняв структуру стовбурового циклу. Одиначні мотиви IRE, наявні у 5' некодованій ділянці мРНК, кодують H- та L-субодиниці феритину, феропортин і еритропоетичну 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 Nramp2/DMT1).

Існують дві різні молекулярні форми IRP – IRP1 та IRP2, які мають високу здатність до зв'язування IREs у нагивному 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 утворенню комплексу ініціювання трансляції і стабілізуючи мРНК Tfr1 шляхом захисту від розщеплення ендонуклеазою. Функція IRE, виявлена у мРНК феропортину або Nramp2/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 «синдром спадкової гіперферитинемії та катаракти» (HHCS) обумовлений мутациями IRE мРНК L-феритину [20, 62]. Зазначений аутосомно-домінантний синдром характеризується наявністю гіперферитинемії за відсутності інших ознак переважання залізом та раннім початком двобічної катаракти. Були описані декілька мутаций або часткових делецій структури IRE, що призвели до конститутивної експресії L-феритину за відсутності переважання залізом [23]. Катаракта була наслідком утворення кристалів феритину в зневодненому середовищі кристалика. Цей синдром є одним із рідкісних прикладів патофізіології трансляції, де захворювання спричинене шляхом збільшення ефективності трансляції мРНК. Він представляє диференційний діагноз гемохроматозу, класично встановлений на основі гіперферитинемії.

Не існує специфічного механізму, за допомогою якого організм може видалити надлишково адсорбоване залізо, і переважання 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 помітний прогрес останнім часом досягнуто завдяки виявленню генів, що відповідають за генетично обумовлені форми гемохроматозу (HFE, Tfr2, HJV [20, 62], та зовсім недавнього відкриття гепсидину – циркулюючого пептиду, який відіграє головну роль у гомеостазі заліза.

У 2001 році гепсидин було виділений і очищений одночасно двома групами, які намагались 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, здається, відіграє 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 переважання залізом тканин, особливо печінки, підшлункової залози і серця, з парадоксальним виснаженням запасів заліза у макрофагах [41]. Навпаки, гепсидин-трансгенні миші з надвисокою експресією гепсидину в процесі розвитку мали важку анемію при народженні і швидко помирили від мікроцитної гіпохромної анемії [42].

На сьогодні встановлено, що гепсидин знижує кількість циркулюючого заліза, перешкоджаючи його виходу з клітин, особливо з ентероцитів і макрофа-

гів. 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 уведення гепсидину мишам, індукування гена трансгенного гепсидину або стимулювання гепсидину перфузією IL-6 [38, 55].

Синтез гепсидину відбувається головним чином у печінці (звідси назва «*hep*» для гепатоцитів та «*idine*» для його протимікробної активності). Проте результати нових досліджень демонструють, що гепсидин також синтезується мієлоїдними клітинами у відповідь на бактеріальні патогени і активованими клітинами селезінки [31]. Ген гепсидину має малі розміри, він складається з трьох екзонів, що кодують пре-про-пептид 84 АА, який включає N-термінальний сигнальний пептид, про-регіон і C-термінальний зрілий пептид 25 АА, виділений із 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 на сьогодні здатна виробляти антитіла проти гепсидину і визначати гепсидин у сечі, хоча нещодавно був описаний аналіз, заснований на мас-спектрометрії SELDI-ToF [62, 63].

Труднощі отримання антитіл проти гепсидину полягають у складності тривимірної структури пептиду. Справді, як будь-який протимікробний пептид, гепсидин є пептидом, багатим на цистеїн, з 8 із 25 залишків цистеїну, з'єднаними чотирма дисульфідними містками. Недавнє 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 спадковий 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 цитокіни відіграють центральну роль в індукції гена гепсидину. IL6 стимулює експресію гепсидину *in vivo* з одночасним зменшенням заліза сироватки (уведення мишам або перфузії здоровим добровольцям), як і в первинній культурі гепатоцитів *in vitro* [40]. Щодо таких цитокінів, як IL1 і TNF α ,

їхня 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 засвоєння його надлишку, що при накопиченні може спричинити незворотні пошкодження тканин внаслідок утворення вільних радикалів. Навпаки, дефіцит заліза приводить 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 (D.M. 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, дисфункції яких призводять до гемохроматозу, окремо або разом можуть впливати на 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) демонструють, 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 із HFE-залежним НН, в якій перевантаженню залізом запобігає надекспресія гепсидину [63].

Гемоювелін належить до групи білків, що відштовхують молекули (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'язані з мембраною за допомогою якоря GPI і можуть також перебувати у розчинній формі. Було запропоновано, що гемоювелін регулює синтез гепсидину, взаємодіючи з рецептором, який ще необхідно виявити. Розчинна форма може конкурувати з мембранною формою за зв'язування з рецептором, спричиняючи пригнічення синтезу гепсидину [30].

Нещодавно було виявлено, що гемоювелін взаємодіє з мембранним протеїном неогеніном, подібно до таких, що керують відштовхуванням молекул, а також діяти як ко-рецептор протеїну кісткового морфогенезу для регулювання експресії гепсидину, імовірно шляхом внутрішньоклітинної сигналізації через Smad4. Роль білка HFE, некласичної молекули I класу гістосумісності HLA, поки ще остаточно не з'ясована. Експерименти з кокрystalізації або коімунопреципітації продемонстрували, що білок HFE може взаємодіяти із 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 Wf, пропонує, що за відсутності функціонального HFE знижується кількість заліза, одержаного з крипт, які сприймають це як сигнал про дефіцит заліза і 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 перевантаження залізом.

Наразі детально вивчено механізми виникнення ЗДА у пацієнтів із запальними захворюваннями ТТ [4, 11, 18, 25, 66]. Водночас дані про поширеність, діагностику, лікування і профілактику ЗДА при інших захворюваннях ТТ – грижі стравохідного отвору діафрагми, целиації, паразитарних інфекціях, ерозивно-запальних захворюваннях, дивертикулах тощо, є поодинокими [57]. 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 діагностики дефіциту заліза 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 дефіциту заліза. Якщо характер анемії є невизначеним, дослідження рівня розчинного рецептора трансферину (soluble transferrin receptor – sTfR) і оцінка коефіцієнта sTfR/феритин можливо використати для диференційної діагностики між

ЗДА і АХЗ. Означений коефіцієнт підвищується тільки при ЗДА.

Згідно з європейськими клінічними рекомендаціями, у разі виявлення 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. Адаптована 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 та безпечність ЛЗ мають першочергове значення при їхньому виборі для лікування. При цьому дотримуються принципу – першочергово призначають ЛЗ із мінімумом побічних ефектів.

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

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

Ці групи препаратів заліза відрізняються за механізмами засвоєння, а тому їх слід призначати 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 деякі захворювання, наприклад ЗДА на стадії загострення, неспецифічний виразковий коліт тощо, є протипоказаннями для проведення пероральних препаратів заліза, слід призначати залізо парентерально [14, 20]. У разі потреби, можна поєднувати парентеральні препарати заліза із рекомбінантними формами еритропоєтину [26].

Нормалізацію показників концентрації гемоглобіну і сироваткового феритину слід розглядати як критерії ефективності лікування ЗДА і захворювань, що супроводжуються дефіцитом заліза [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. Така персоналізація 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 лабораторно підтверджені.

ВИСНОВКИ

1. Анемія – синдром, що найчастіше зустрічається у пацієнтів із захворюванням травного тракту. 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 зазнало змін. 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 щодо засвоєння і транспортування заліза.

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

4. Виявлені нові дані свідчать, що залізо є обтяжуючим фактором для деяких патологічних станів, таких, як анемія хронічних захворювань, інфекції,

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

5. Печінка – центральний орган, 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 слід 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 переважанення залізом або анемії запалення.

Відомості про авторів

Горяїнова Надія Валеріївна – д-р мед. наук, ст. наук. співроб., 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 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, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 483-12-61. *E-mail: vydyborets57@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0546-4325

Derpak Yuriy Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Family Medicine, Haematology and Transfusiology, Shupik 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, Haematology and Transfusiology, Shupik 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, Haematology and Transfusiology, Shupik 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 hémérique 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.tracbi.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 Prohepcidin 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. Dévaud L, 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; FERG Study Group. FERGlor, 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, Drenzo 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, M gert 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 basolateral iron transporter family (IREG1/ferroportin/MTP1). *Pflugers Arch*. 2004;447(5):801-6. doi: 10.1007/s00424-003-1102-3.
34. Murawska 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-Kobler 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 re-

- quired 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, Pillozzi 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 Irving 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. Popovych 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. Priwitzerova 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, Haliday 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, Rydzewska 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 «Zalozodefizitna 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, ferritin: physiological role as the central regulators of the exchange of air in the body. *Science Review (Poland).* 2019;10(27):8-15. doi: 10.31435/rsglobal_sr/30122019/6862.
64. Vydiborets 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. Zalozodefizitna anemia. Adapted nastanov, based on evidence. Kyiv: MHU; 2015. 77 p.

Стаття надійшла до редакції 22.01.2023. – Дата першого рішення 27.01.2023. – Стаття подана до друку 21.02.2023