

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-48-54

Влияние гепсидина на регуляцию гомеостаза железа при миелодиспластическом синдроме

Г. А. Дудина

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова», Москва, Россия

Резюме: Длительная терапия трансфузией эритроцитов является основным фактором развития посттрансфузионного гемосидероза, но у многих пациентов развивается перегрузка железа на ранней стадии заболевания до начала переливания эритроцитарной массы. Гепсидин – гормон, продуцируемый гепатоцитами, играет одну из ключевых ролей в гемостазе железа. У многих пациентов с МДС еще до начала гемотрансфузионной терапии отмечается повышенное содержание ферритина и гепсидина в сыворотке крови. При этом через 6 месяцев наблюдения отмечено увеличение уровня сывороточного ферритина до 1278 ± 47 мкг/л без значимого повышения уровня гепсидина. Через 12 месяцев продолжен рост уровня ферритина до 1598 ± 62 мкг/л при достоверно значимом снижении уровня гепсидина 92 ± 17 пг/мл. Группа пациентов с уровнем ферритина через 12 месяцев лечения выше среднего значения показала значительно меньшую 5-летнюю общую выживаемость (5-летняя ОВ $9,1 \pm 8,7\%$; медиана ОВ 1,7 года; медиана наблюдения 2,9 (разброс 1,2–5,8) года) по сравнению с группой, имеющей ферритин через 12 месяцев менее среднего значения (5-летняя ОВ $44,4 \pm 17,0\%$; медиана ОВ 4,5 года; медиана наблюдения 4,5 (разброс 2,6–6,0) года).

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, ферритин, гепсидин

Введение

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу дисфункций клональных стволовых клеток, характеризующихся диспластическим неэффективным гемопоэзом, периферическими цитопениями, часто включающими тяжелую анемию, и неуклонным риском прогрессирования в острый лейкоз [1]. Возможность интенсификации лечения больных МДС обсуждается с учетом индекса прогнозирования в острый лейкоз, функционального состояния внутренних органов и соматического статуса пациента. В зависимости от прогностических факторов лечение варьирует от клинико-лабораторного мониторинга (watchandwait) до агрессивной цитостатической терапии [2]. Анемия – основной патогенетический синдром при диагностике миелодиспластического синдрома. Он неуклонно прогрессирует с увеличением длительности заболевания, негативно влияя на основные функциональные системы организма – гепато-билиарную и сердечно-сосудистую. Учитывая, что основная группа больных МДС представлена лицами пожилого возраста с высокой коморбидной компрометацией, данный факт оказывает влияние как на общую, так и безлейкозную выживаемость пациентов [2, 3]. Несмотря на появление гипометилирующих препаратов и увеличение доступности трансплантации гемопоэтических клеток, переливание эритроцитарной массы остается для многих пациентов единственным способом коррекции анемического синдрома. Вместе с тем регулярные трансфузии эритроцитов приводят к циркуляции в плазме железа, не связанного с трансферрином (ЖНСТ), и лабильного

железа. Чрезмерное количество свободного железа инициирует процессы свободнорадикального окисления, сопряженные с уменьшением активности антиоксидантных систем, повреждением клеточных органелл и индукцией апоптоза [3, 4]. Концентрация ферритина – маркер, который отражает запасы железа в организме. Его корреляционная связь с количеством переливаний эритроцитарной взвеси показана во многих клинических исследованиях [5]. В большинстве работ, посвященных проблемам перегрузки железом, концентрация ферритина в 1000 нг/мл, при которой назначается хелаторная терапия, достигается в среднем после переливания 20–25 доз эритроцитарной массы. Однако в некоторых работах показано, что пациенты с МДС часто обременены гемосидерозом еще до установления глубокой гемотрансфузионной зависимости [6]. Хотя длительная терапия трансфузией эритроцитов является основным фактором развития гемосидероза, многие пациенты, по-видимому, развивают перегрузку железа на ранней стадии заболевания до начала переливаний [7]. Было высказано предположение о возможном влиянии на этот процесс измененного производства гепсидина – недавно обнаруженного ключевого гормона, регулирующего гомеостаз железа [8, 9]. Известно, что белок гепсидин – главный регулятор обмена железа [10, 11]. Гепсидин вырабатывается в основном в печени (гепатоцитами). Этот гормон представляет собой небольшой пептид, зрелая активная часть которого образована 25 аминокислотами [13]. В физиологических условиях регуляция содержания железа осуществляется следующим образом: при повышении уровня железа в плазме или гепатоцитах происходит активация сигнальных путей, в том числе

путей ERK/MAPK и BMP/SMAD [14]. Независимо от стимула, в результате усиленной активации сигнального пути происходит индукция экспрессии мРНК гепсидина, что, в свою очередь, приводит к увеличению концентрации гепсидина в плазме. Это имеет двойные последствия: с одной стороны, снижение абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке, а с другой – замедление высвобождения из селезенки железа, образующегося в результате физиологического разрушения эритроцитов (эритрофагоцитоза) [15, 16]. Общим результатом становится снижение уровня железа в плазме, призванное противодействовать изначальному его повышению в плазме или клетках [17]. Учитывая неизбежное увеличение гемотрансфузионной потребности пациентов МДС при прогрессии миелодиспластических проблем костного мозга, потребность в секрети гепсидина резко возрастает. Сохраняется ли прямая корреляционная зависимость повышения продукции гепсидина с увеличением отложения в тканях ферритина в процессе удлинения времени гемотрансфузионной зависимости – в данной популяции пациентов не изучалось.

Цель

Цель данной работы – уточнить вероятность зависимости уровня ферритина от количественных характеристик гормона гепсидина в процессе проведения гемотрансфузионной терапии; изучить влияние уровня ферритина на общую выживаемость гемотрансфузионнонезависимых пациентов МДС низкого и промежуточного-1 риска.

Материалы и методы

Диагноз МДС основывался на цитологическом исследовании клеток периферической крови и костного мозга. Для первичного установления миелодиспластического синдрома необходимым являлось наличие анемического синдрома при подсчете клеточного состава гемограммы, часто в сочетании с лейкопенией, реже – с тромбоцитопенией. Окончательная верификация диагноза и установление стадии заболевания были выполнены в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. При изучении кариотипа использовали стандартный GTG-метод с обязательным анализом не менее 20 метафаз. Риск прогрессирования в острый лейкоз рассчитывали по шкале IPSS.

В исследование включено 20 пациентов с миелодиспластическим синдромом низкого и промежуточного-1 риска прогрессирования в острый лейкоз, нуждающихся в коррекции анемического синдрома заместительной терапией эритроцитарной массой. Из них 6 пациентов – с рефрактерной анемией, 8 – с рефрактерной цитопенией с мультилинейной

Таблица 1. Характеристика пациентов с МДС

Признак	Количество человек	Доля в %
Все пациенты	20	100
Пол		
Мужчины	8	40
Женщины	12	60
Вариант МДС (ВОЗ)		
РА	6	30
5q-	3	15
РАКС	3	15
РЦМД	8	40
Кариотип		
Нормальный	12	60
Аномальный	8	40
IPSS		
Низкий	8	40
Промежуточный-1	12	60
Возраст, лет	62 (48–76)	

дисплазией, 3 пациента – с 5q-синдромом и 3 человека – с рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Гемотрансфузионная зависимость определялась как потребность в переливаниях эритроцитарной массы не менее 3–4 доз в интервале 4–6 недель. Уровень ферритина, гепсидина, ОЖСС, НЖСС, сывороточного железа определялся в начале исследования, через 6 и 12 месяцев наблюдения. Длительность наблюдения за пациентами суммарно составила 5 лет.

Результаты

Из 20 пациентов с МДС – 12 женщин и 8 мужчин. Средний возраст составил 62 года (от 48 до 76 лет). Всем пациентам переливания эритроцитарной массы выполнялись при плановой госпитализации в отделение гематологии. При снижении гемоглобина ниже 70 г/л, эритроцитов – меньше 2,5–1012 переливалось от 4 до 6 доз эритроцитарной массы с интервалом в среднем 4–5 недель.

При исследовании запланированных лабораторных детерминант до начала гемотрансфузионной терапии средний уровень ферритина, как видно из табл. 2, составил 340 ± 48 мкг/л, что в три раза превышало верхнюю границу референсного значения и свидетельствовало о наличии гемосидероза у данной популяции еще до проведения гемотрансфузионной терапии. Дотрансфузионный гемосидероз подтверждали также уровни сывороточного железа (39 ± 5 мкмоль/л), сниженные уровни ОЖСС ($46 \pm 4,2$ мкмоль/л) и НЖСС ($32 \pm 3,7$ мкмоль/л). Содержание гепсидина (240 пг/мл) было увеличенным и соотносилось с повышенным количеством ферритина. Через 6 месяцев интенсивной гемотрансфузионной терапии эритро-

Таблица 2. Динамика уровня ферритина, гепсидина, сывороточного железа в процессе увеличения времени гемотрансфузионной зависимости

Количество больных (20 чел)	Ферритин (N80–120 мкг/л)	Сывороточное железо (N12,5–25,5 мкмоль/л)	Гепсидин (N60–80 пг/мл)	ОЖСС мкмоль/л	НЖСС мкмоль/л
До лечения	340±48*	39±5,1	180±31*	46±4,2	32±3,7
Через 6 мес.	1278±47	42±8,3	148±38	34±2,6	28±2,1
Через 12 мес.	1598±62*	46±5,4	92±17*	29±3,2	18±1,4
p*	<0,05		<0,05	>0,05	>0,05

Таблица 3. Клинические и лабораторные показатели в зависимости от среднего уровня ферритина через 12 месяцев наблюдения

Кол-во больных	Средняя концентрация ферритина, мкг/л	Группы	Сывороточное железо	Гепсидин	Среднее кол-во доз эритроцитарной массы	Эритроциты 10 ¹²	Нв г/л
20	1598±62	>1598 n=11	42±7,1	140±37	39±2,0	2,52±0,19	85±6
		<1598 n=9	38±3,6	86±22	27,8±2,7	2,68±0,21	90±4
			p>0,05	P=0,05	p<0,05	p<0,05	

цитарной массой без индивидуального подбора эритроцитов значение ферритина резко возросло до 1278±47 мкг/л. При этом неожиданным оказался уровень гепсидина, который в среднем значении несколько понизился до 148±38 пг/мл, с дальнейшим значительным снижением ОЖСС (34±2,6 мкмоль/л) и НЖСС (28±2,1 мкмоль/л) и повышением сывороточного железа до 42±8,3 мкмоль/л. После определения данных лабораторных показателей через 12 месяцев при среднем количестве 35–40 доз эритроцитарной массы по 200–250 мл средний уровень сывороточного ферритина увеличился до 1598±62 мкг/л, при этом уровень гепсидина составил 92±17 пг/мл, уровни ОЖСС, НЖСС, сывороточного железа практически не изменились. Таким образом, после 12 месяцев лечения, несмотря на дальнейшее прогрессирование синдрома перегрузки железом (о чем свидетельствует повышение ферритина и сывороточного железа при снижении общей и латентной железосвязывающей способности), выработка гепсидина снизилась практически до нормальных значений. Что являлось, вероятнее всего, крайне неблагоприятным фактором отсутствия должной курации за связыванием свободного, высоко агрессивного для организма железа плазмы. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 3, средний уровень ферритина через 12 месяцев в общей группе составил 1598±62 мкг/л. Все пациенты в зависимости от уровня ферритина были поделены на две группы: с уровнем ферритина выше среднего значения – 11 человек и ниже среднего – 9 человек. При проведении анализа лабораторных показателей оказалось, что количество доз перелитой эритроцитарной массы в двух группах было значимо

различным: 39,0±4,0 – в первой группе и 27,8±2,7 – во второй. Таким образом, подтвердилась зависимость выраженности посттрансфузионного гемосидероза от количества доз эритроцитарной массы. При этом обнаружено, что в первой группе уровень гепсидина был существенно ниже, чем во второй (140±37 против 86±22). Средний уровень гемоглобина и количества эритроцитов в двух группах был практически одинаковым, синдром анемической гипоксии не оказывал сколько-либо значимого различного влияния на уровни ферритина и гепсидина в двух группах. Данные результаты позволили высказать предположение о значительном аграватном влиянии посттрансфузионного активного несвязанного железа плазмы на гепсидин-продуцирующую возможность гепатоцитов. В свою очередь, концепция гепсидин-дефицитного синдрома способствовала: 1) увеличению концентрации железа в сыворотке; 2) отложению железа в паренхиматозных клетках.

Общее время наблюдения за пациентами МДС данной группы составило 5 лет. При оценке общей выживаемости (рис. 1) результаты в двух группах оказались статистически различны:

Группа «ниже среднего уровня ферритина»: 5-летняя ОВ 44,4±17,0%; медиана ОВ 4,5 года; медиана наблюдения 4,5 (разброс 2,6–6,0) года.

Группа «выше среднего уровня ферритина»: 5-летняя ОВ 9,1±8,7%; медиана ОВ 1,7 года; медиана наблюдения 2,9 (разброс 1,2–5,8) года.

Таким образом, анализ уровня сывороточного ферритина показал, что развитие перегрузки железом и трансфузионная зависимость были строго ассоциированы с общей выживаемостью. Эти результаты демонстрируют незави-

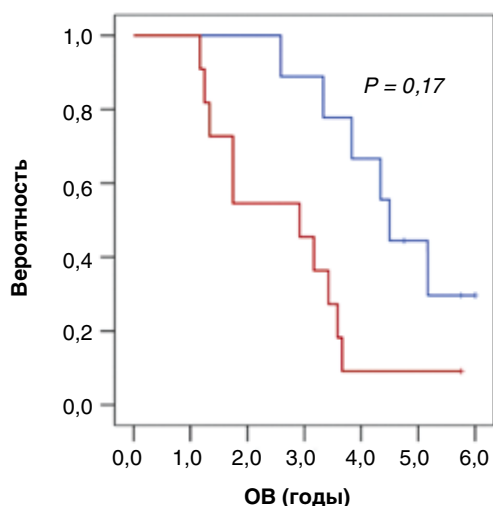


Рисунок 1. Сравнительная оценка общей выживаемости в двух группах пациентов с МДС.

- 1 группа пациентов с уровнем ферритина выше среднего значения через 12 мес. гемотрансфузионной терапии
- 2 группа пациентов с уровнем ферритина ниже среднего значения через 12 мес. гемотрансфузионной терапии

символическую прогностическую ценность развития перегрузки железа и ее влияния на общую выживаемость пациентов. Предотвращение или редукция перегрузки железа соответствующей хелаторной терапией может улучшить ОВ и, вероятнее всего, уменьшить риск трансформации в ОМЛ у пациентов с МДС.

Обсуждение

Прогрессия посттрансфузионного гемосидероза при МДС чаще всего транслируется как процесс, связанный только с дозой переливаемой гемотрансфузионной среды. Перегрузка железом часто встречается у пациентов с MDS [19], причем последние данные свидетельствуют о ее влиянии как на общую выживаемость, так и на прогрессию в острый лейкоз [20]. Хотя длительная терапия трансфузией эритроцитов является основным фактором, многие пациенты, по-видимому, развивают перегрузку железа на ранней стадии заболевания до начала переливания [21]. Было высказано предположение, что в этом отношении может сыграть роль измененное производство гепсидина – недавно обнаруженного ключевого гормона, регулирующего гомеостаз железа [22, 23]. Рецептор гепсидина высоко экспрессируется на мембране клеток, участвующих в обработке железа, таких как поглощающие железо энтероциты двенадцатиперстной кишки и макрофаги [24]. Повышенное пероральное и плазменное железо гомеостатически индуцирует синтез гепсидина, равно как и воспаление, тогда как эритропоэтическая активность подавляет выработку гормона [25]. Такой эффект приобретает особую важность при заболеваниях

с неэффективным эритропоэзом, где предшественники эритроцитов увеличиваются, но подвергаются апоптозу и не вызревают. Предполагается, что фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) – белок, продуцируемый предшественниками эритроидов, – является основным ингибитором гепсидина в b-талассемии [26], но данные о других заболеваниях с неэффективным эритропоэзом менее убедительны [27].

В тоже время в работе [28] убедительно доказана взаимосвязь уровней ферритина и гепсидина. Собственные многолетние наблюдения за развитием событий при МДС окончательно убедили в том, что сроки назначения хелаторной терапии должны уточняться в каждом конкретном случае. Еще больший интерес представляет вариант переливаемой гемотрансфузионной среды и интенсивность переливаний. До настоящего времени основным критерием назначения эритроцитарной массы, согласно многочисленным рекомендациям, является уровень гемоглобина. В некоторых работах при назначении гемотрансфузионной терапии рекомендовано учитывать состояние пациента по шкале ECOG и индекс коморбидности. Анализ данных литературы и собственный опыт убеждают в том, что научная разработка этой проблемы актуальна и в результате может увеличиться как ОВ, так и качество жизни у пациентов с МДС. В связи со сложностью и многогранностью данной проблемы возникает необходимость в формировании принципов гемотрансфузионных подходов в коррекции анемического синдрома МДС, в частности с учетом уровня гепсидина как маркера контроля за гомеостазом железа [29].

Заключение

Проведенный анализ зависимости уровня ферритина от продукции гепсидина показал, что в отсутствие специфического подбора эритроцитов трансфузии ведут к изменению комплементарной системы гепсидин-ферритин в сторону уменьшения уровня гепсидина, усиливающего степень сидероза. Объяснить это явление можно тем, что, вероятнее всего, поступление свободного железа в организм с каждой дозой эритроцитарной массы не имеет возможности контролироваться выработкой гепсидина, что, в свою очередь, не может препятствовать гемосидерозу печени, гибели гепатоцитов и еще большей неспособности печеночной ткани продуцировать гепсидин. Появление в кровеносном русле определенного количества гемолизированных эритроцитов способствует развитию оксидативного стресса, оказывающего однозначно негативное действие на функцию гепатоцитов. Данная ситуация, вероятно, может быть разрешена проведением подобным больным высокоспецифичного подбора компонентов крови и раннего индивидуального подбора дозы хелаторной терапии.

Исследование общей выживаемости больных МДС с глубокой гемотранфузионной зависимостью от момента начала гемотранфузионной терапии до окончания наблюдения (период наблюдения 5 лет) показало, что существует явная зависимость между повышением уровня СФ, количеством трансфузий и длительностью жизни пациентов. Повышение сывороточного ферритина является крайне неблагоприятным фактором, способствующим развитию клиники посттрансфузионного гемосидероза и влияющим как на качество жизни пациента, так и на прогрессию заболевания.

Выводы

Полученные данные изменения корреляции ферритина/гепсидина могут свидетельствовать об истощении функциональных резервов гепатоцитов и возможном ускоренном отложении железа в печени. Было высказано предположение, что в чрезмерно быстрой прогрессии гемосидероза может сыграть роль измененная продукция гепсидина. Это однозначно негативно сказывается на качестве жизни пациентов вследствие прогрессирования синдрома перегрузки железом. Контроль гепсидина необходим каждые три месяца вместе с определением уровня ферритина для своевременного назначения хелаторов железа.

Информация об авторах

Галина А. Дудина, к. м. н., с. н. с. отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний, ГБУЗ МХНЦ ДЗМ имени А. С. Логинова, e-mail: dudina_gal@mail.ru

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-48-54

For citation: Dudina G. A. Hepsidin-mediated regulation of iron metabolism in Myelodysplastic syndrome. Malignant Tumours 2018; 1: 48-54 (In Russ.)

Hepsidin-mediated regulation of iron metabolism in Myelodysplastic syndrome

G. A. Dudina

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract: Continuous red blood cell (RBC) transfusions are the main factor of hemosiderosis development, but many Myelodysplastic syndrome (MDS) patients develop iron overload at an early stage of the disease before the red blood cell (RBC) transfusions begin. Hepsidin is a hormone, produced by hepatocytes. It plays a leading role in iron hemostasis. MDS patients demonstrate elevated serum ferritin and hepsidin concentrations even before the RBC transfusions initiating. After 6 months of follow-up, serum ferritin concentration was increased up to 1278 µg/L without significant hepsidin concentration elevation. After 12 months, serum ferritin continued increasing up to 1898 µg/L with a significant hepsidin level decrease to 92±17 pg/ml. The patients group with a ferritin level above average after 12 months of treatment demonstrated significantly lower 5-year overall survival (OS) compared to the group with ferritin level after 12 months of treatment below 1598 µg/L: 5-year OS 9,1±8,7%; median OS – 1,7 years, median observation time 2,9 years (1,2–5,8) in the first group versus 5-year OS 44,4±17,0%; median OS – 4,5 years, median observation time 4,5 years (2,6–6) in the second one. This study findings demonstrating invert correlation of ferritin/hepsidin serum concentration may give evidence to the fact of functional hepatocytes reserves depletion and increased iron deposition in the liver. Altered hepsidin production may be a reason for the hemosiderosis over-progression that is negative for the patients' quality of life. Serum hepsidin and ferritin concentrations must be assessed every 3 months for the iron helators could be administrated on time.

Keywords: myelodysplastic syndrome, ferritin, hepsidin

Information about the authors

Galina A. Dudina, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Oncohematology and Secondary Immunodeficiency Diseases, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, e-mail: dudina_gal@mail.ru

Литература • References

1. Santini V., Girelli D., Sanna A., Martinelli N., Duca L. et al. Heparin Levels and Their Determinants in Different Types of Myelodysplastic Syndromes. PLoSONE. 2011. Vol. 6 (8). e23109. doi:10.1371/journal.pone.
2. Грицаев С. В., Абдулкадыров К. М., Шихбабаева Д. И. Место хелаторной терапии в лечении больных миелодиспластическим синдромом (Обзор литературы) // Вестник гематологии. 2009. №3. С. 45–53.
3. Грицаев С. В., Абдулкадыров К. М., Шихбабаева Д. И. Миелодиспластический синдром (МДС) и перегрузка железом (результаты скринингового обследования 289 больных de novo МДС) // Фарматека. 2010. №10. С. 60–67.
4. Левина А. А., Казюкова Т. В., Цветаева Н. В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. 2008. Том 87. № 1.
5. Савченко В. Г., Абдулкадыров К. М., Масчан А. А., Сметанина Н. С., Голенков А. К. Открытое многоцентровое исследование деферазирокса в лечении посттрансфузионной перегрузки железом у пациентов с миелодиспластическими синдромами, талассемией и другими формами анемий // Гематология и трансфузиология. 2015. №4. С. 33–42. [Savchenko V. G., Abdulkadyrov K. M., Maschan A. A., Smetanina N. S., Golenkov A. K. Otkrytoe mnogotsentrovoye issledovanie deferaziroksa v lechenii posttransfuzionnoy peregruzki zhelezom u patsientov s mielodisplasticheskimi sindromami, talassemiey i drugimi formami anemiy. Gematologiya i transfuziologiya. 2015. No. 4. P. 33–42 (In Russ.)].
6. Cortezzi A., Cattaneo C., Cristiani S., Duca L., Sarina B. et al. Non-transferrin-bound iron in myelodysplastic syndromes: a marker of ineffective erythropoiesis? Hematol. J. 2000. Vol. 1. P. 153–158.
7. Ganz T., Nemeth E. Heparin and disorders of iron metabolism. Annu. Rev. Med. 2011. Vol. 62. P. 347–360.
8. Crichton R. R. Iron metabolism: from molecular mechanisms to clinical consequences. 3rd edition. Wiley, 2009. 482 p.
9. 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. Vol. 276. P. 7811–7819.
10. 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. USA. 2001. Vol. 98. P. 8780–8785.
11. Loreal O., Cavey T., Bardou-Jacquet E., Guggenbuhl P., Ropert M., Brissot P. Iron, hepcidin, and the metal connection. Front. Pharmacol. 2014. Vol. 5. P. 128.
12. Ganz T. Systemic iron homeostasis. Physiol. Rev. 2013. Vol. 93. P. 1721–1741.
13. Zhao N., Zhang A. S., Enns C. A. Iron regulation by hepcidin. J. Clin. Invest. 2013. Vol. 123. P. 2337–2343.
14. Corradini E., Meynard D., Wu Q., Chen S., Ventura P., Pietrangelo A. et al. Serum and liver iron differently regulate the bone morphogenetic protein 6 (BMP6) – SMAD signaling pathway in mice. Hepatology. 2011. Vol. 54. P. 273–284.
15. Ramos E., Kautz L., Rodriguez R., Hansen M., Gabayan V., Ginzburg Y. et al. Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice. Hepatology. 2011. Vol. 53. P. 1333–1341.
16. Zhang A. S., Anderson S. A., Wang J., Yang F., DeMaster K., Ahmed R. et al. Suppression of hepatic hepcidin expression in response to acute iron deprivation is associated with an increase of matrilysin-2 protein. Blood. 2011. Vol. 117. P. 1687–1699.
17. McKie A. T., Marciani P., Rolfs A., Brennan K., Wehr K., Barrow D. et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. Mol. Cell. 2000. Vol. 5. P. 299–309.
18. De Domenico I., Ward D. M., Nemeth E., Vaughn M. B., Musci G., Ganz T. et al. The molecular basis of ferroportin-linked hemochromatosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. P. 8955–8960.
19. Tefferi A., Vardiman J. V. Myelodysplastic syndromes. N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. P. 1872–1885.
20. Fenaux P., Rose C. Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. Blood Rev. 2009. Vol. 23. Suppl. 1. P. S15–19.
21. Malcovati L., Porta M. G., Pascutto C., Invernizzi R., Boni M. et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 7594–7603.
22. Ganz T., Nemeth E. Heparin and disorders of iron metabolism. Annu. Rev. Med. 2011. Vol. 62. P. 347–360.

23. Brasse-Lagnel C., Karim Z., Letteron P., Bekri S., Bado A., Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. e1261.
24. Donovan A., Lima C. A., Pinkus J. L., Pinkus G. S., Zon L. I. et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. 2005. Vol. 1. P. 191–200.
25. Hentze M. W., Muckenthaler M. U., Galy B., Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010. Vol. 142. P. 24–38.
26. Tanno T., Bhanu N. V., Oneal P. A., Goh S. H., Staker P. et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat. Med*. 2007. Vol. 13. P. 1096–1101.
27. Castagna A., Campostrini N., Zaninotto. F, Girelli D. Hepcidin assay in serum by SELDI-TOF-MS and other approaches. *J. Proteomics*. 2010. Vol. 73. P. 527–536.
28. Макешова А. Б., Левина А. А., Мамукова Ю. И., Цибульская М. М., Макарова П. М., Романова Е. А, Судариков А. Б., Головкина Л. Л., Стремоухова А. Г., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Факторы, определяющие развитие перегрузки железом, у больных острыми лейкозами и апластической анемией // *Терапевтический архив*. 2010. №7. С. 26–29.
29. Armand P., Kim H. T., Rhodes J., Sainvil M. M., Cutler C. et al. Iron Overload in Patients with Acute Leukemia or MDS Undergoing Myeloablative Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2011. Vol. 17. P. 852–860.