

УДК 618.3-06:616.155.194.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-140–151

Для цитирования: Прохоренко Т.С., Зима А.П., Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Шахманова Н.С., Новицкий В.В. К вопросу о дифференциальной диагностике анемического синдрома у беременных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 140–151

## К вопросу о дифференциальной диагностике анемического синдрома у беременных

Прохоренко Т.С.<sup>1</sup>, Зима А.П.<sup>1,2</sup>, Саприна Т.В.<sup>1</sup>, Мусина Н.Н.<sup>1</sup>, Шахманова Н.С.<sup>1</sup>, Новицкий В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Балтийский федеральный университет имени И. Канта  
Россия, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14А

### РЕЗЮМЕ

В обзоре раскрывается проблема дифференциальной диагностики микроцитарных гипохромных анемий у беременных с нарушением углеводного обмена при использовании существующего лабораторного алгоритма обследования. Приводятся данные о неоднородности структуры анемического синдрома у женщин с сахарным диабетом 1-го типа. Особое внимание уделяется описанию роли гепсидина в метаболизме железа и механизмов регуляции его продукции в норме и при патологии. Приводятся ссылки на результаты исследований, подтверждающих целесообразность включения гепсидина в алгоритмы дифференциальной диагностики различных видов анемического синдрома. Затрагивается вопрос терапии анемии хронических заболеваний.

**Ключевые слова:** беременность, анемия хронических заболеваний, диабет, гепсидин.

### ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и терапевтическое сопровождение беременных с анемическим синдромом является важной задачей акушерской практики. Принято считать, что в структуре анемического синдрома у беременных преобладает железодефицитная анемия, вызванная возрастающими потребностями в железе развивающегося фетоплацентарного комплекса. В настоящее время врачам клинической практики доступен широкий спектр лабораторных маркеров, характеризующих метаболизм железа, однако основное их внимание концентрируется на параметрах содержания гемоглобина, концентрации железа и морфологии эритроцитов, что не дает возможности дифференцировать железодефицитную анемию с другими видами гипохромных анемий. Особенно актуален этот вопрос сре-

ди беременных, имеющих нарушение углеводного обмена (сахарный диабет 1 типа (СД1), гестационный сахарный диабет (ГСД)), поскольку в данной категории женщин велика доля лиц с резистентностью к препаратам железа ввиду наличия у них анемии хронических заболеваний. С целью улучшения процесса дифференциальной диагностики анемического синдрома у беременных с наиболее распространенной экстрагенитальной патологией (диабет) научным сообществом ведется работа по поиску новых маркеров феррокинетики и оптимизации существующего лабораторного диагностического алгоритма.

### АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Согласно современным представлениям, изучение патогенеза анемического синдрома у беременных и поиск маркеров, четко указывающих на

✉ Прохоренко Татьяна Сергеевна, e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com.

причину анемии, является важной задачей. В настоящее время известны различные механизмы, лежащие в основе развития анемии беременных. В соответствии с этим предпринимаются попытки идентификации комплекса маркеров, позволяющих, в частности, дифференцировать такие состояния, как железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний, используя показатели метаболизма железа.

Учеными и практикующими специалистами систематизируются и обобщаются сведения о роли маркеров обмена железа в развитии нарушений эритропоэза при беременности и анемии хронических заболеваний. Активно обсуждаются эффективность определения основных лабораторных показателей метаболизма железа и направления по профилактике и лечению анемии у беременных, имеющих хронические заболевания [1–3]. К числу наиболее часто встречающейся экстрагенитальной патологии у беременных помимо анемического синдрома относится нарушение углеводного обмена. Сахарный диабет как аутоиммунной этиологии (СД1), так и связанный с прогрессирующей инсулинорезистентностью (сахарный диабет 2 типа, ГСД) сопровождается развитием в организме хронического воспалительного процесса [4–7], что ставит беременных с данной патологией в группу риска развития анемии хронических заболеваний. В связи с этим верификация анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у беременных с сахарным диабетом 1 и 2 типов, гестационным диабетом является вопросом особо актуальным, от решения которого зависит корректное назначение терапии и снижение риска развития акушерской патологии у данной категории лиц.

В ряде исследований показана неоднородность структуры анемического синдрома с преобладанием железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний у лиц с таким нарушением углеводного обмена, как сахарный диабет 1 типа (у беременных и небеременных больных) [8, 9]. Из этого следует вывод, что у беременных с нарушением углеводного обмена необходимо проведение четкого дифференцирования анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии.

К белкам, рекомендованным к использованию в алгоритмах диагностики анемического синдрома, относятся ферритин, трансферрин и растворимая форма его рецептора. В то же время отмечен ряд недостатков их определения у беременных. В первую очередь обращает на себя внимание отсутствие четких норм концентрации ферритина при беременности, где в качестве

референсных значений приводятся данные 15–150 нг/мл [10, 11], 10–68 нг/мл [12]. Для женщин в общем указываются нормальные концентрации 15–50 нг/мл [13], 15–150 нг/мл [10, 11], 40–100 мкг/л [14], а также 10–120 мкг/л [15] и 12–150 мкг/л [16]. Учитывая, что ферритин относится к числу белков острой фазы и его концентрация зависит не только от запасов железа в организме, но и от наличия сопутствующего воспалительного процесса, подобные различия в значении верхней границы нормы снижают информативность данного показателя при диагностике анемии хронических заболеваний. В исследованиях, опубликованных в последние годы, приводятся факты, указывающие на связь повышенного уровня ферритина с развитием инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа [17–19], а также у пациентов с метаболическим синдромом [20, 21], не имеющих в клинической картине анемического синдрома. Таким образом, становится затруднительной трактовка повышенных значений данного показателя и верификация анемии хронических заболеваний у беременных с нарушением углеводного обмена с помощью оценки концентрации ферритина сыворотки крови. Клиническая значимость выявления снижения содержания сывороточного ферритина с целью подтверждения истинной железодефицитной анемии остается неоспоримой при условии отсутствия сопутствующего воспаления [22].

К числу недостатков определения содержания в сыворотке крови трансферрина в качестве диагностического маркера анемии у беременных относят зависимость изменения концентрации данного белка от активации эритропоэза, поэтому целесообразность выполнения данного теста после 12 нед беременности сомнительна [2].

В настоящее время, наряду с традиционными маркерами нарушения эритропоэза и феррокинетики, большое внимание уделяется таким белкам, как гепсидин, прогепсидин двухвалентный транспортер железа, дуоденальный цитохром В, ферропортин, транспортер гемового железа и фактор высокого железа (HFE), железо-регуляторные белок (IRP) и элемент (IRE) и др. [23, 24]. Формируется доказательная база роли данных белков в обмене железа в норме и при патологии [25–30].

Но, несмотря на успехи экспериментальных исследований, раскрывающих функции белков-регуляторов гомеостаза железа, становится очевидным, что не все они подходят для диагностического процесса, поскольку реализуют свое действие на внутриклеточном уровне (энтероцитов,

макрофагов, гепатоцитов), и сыворотка крови не является подходящим объектом для определения их концентрации. Поэтому особое внимание уделяется гепсидину – неоспоримо признанному связующему звену анемии и иммунного ответа, медиатору развития анемии хронических заболеваний.

## ГЕПСИДИН КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Последние десятилетия ознаменовались значительным прорывом в понимании механизмов метаболизма железа в норме и нарушения его регуляции при патологии. В основе данного процесса лежит признание научным сообществом медиатора феррокинетики – гепсидина – как универсального отрицательного регулятора, блокирующего выход железа из различных клеток и тканей (в том числе энтероцитов, макрофагов и плаценты) в кровотоки [14, 31, 32]. Известно, что мишенью гепсидина является трансмембранный белок ферропортин, экспортирующий внутриклеточное железо [33]. Исследования, проведенные на различных экспериментальных моделях вслед за открытием гепсидина, доказали связь изменения его продукции с активацией иммунного ответа [34–36].

В настоящее время известен ряд стимулов и механизмов регуляции продукции гепсидина в печени. В физиологических условиях для поддержания гомеостаза железа в организме посредством модуляции транскрипции гена *HAMP*, кодирующего гепсидин, запускается BMP-SMAD-путь [37]. При этом в проведении сигнала к ядру клеток печени участвует комплекс белков BMP, SMAD, HJV, HFE, TMPRSS6, рецепторы к трансферрину 1-, 2-го типов и др. [38–41]. Однако тонкие молекулярные процессы взаимодействия между данными белками остаются неидентифицированными.

К факторам, угнетающим продукцию гепсидина, в первую очередь относится гипоксия. Связующими звеньями между эритропоэзом и изменением продукции гепсидина являются эритропоэтин [42, 43], белки-эритроидные регуляторы *gdf15* [44] и *TWSG1* [45], способные напрямую блокировать гепсидин, либо действовать косвенно, ингибируя BMP-SMAD-путь. На основе морфологического анализа костного мозга пациентов с различной степенью аплазии эритроидного ростка и сопоставления данных с концентрацией сывороточного гепсидина было выдвинуто пред-

положение, что подавляющий эффект эритропоэтина проявляется, начиная с этапа дифференцировки клеток в проэритробласт и проявлением на их поверхности рецепторов к трансферрину 1-го типа [46]. Как уже было отмечено ранее, при беременности происходит активация эритропоэза и повышается потребность организма в железе, что является фактором риска развития анемии.

В исследовании, проведенном на крысах, показано, что запасы железа резко снижались в период поздней беременности и лактации. Параллельно с этим значительно снижалась экспрессия гепсидина в печени и его концентрация в сыворотке крови, повышался уровень ферропортина и рецепторов к трансферрину 1-го типа. На основании этих данных сделано заключение о вовлечении гепсидина в регуляцию поступления депонированного железа в кровотоки для обеспечения возрастающих потребностей в нем матери и плода [47]. При гипоксии, с которой также связана активация эритропоэза, продуцируется гипоксия-индуцируемый фактор (HIF), предположительно связывающийся с промоторным участком *HAMP* [48] и угнетающий продукцию гепсидина. Помимо этого представлены доказательства модуляции звеньев BMP-SMAD-пути при гипоксии [49–51].

В условиях развития в организме патологических состояний, ассоциированных с воспалением, регуляция экспрессии гепсидина осуществляется через повышенную продукцию цитокинов с вовлечением JAK-STAT-пути. Доказано, что промоторный участок гена *HAMP* содержит сайт для связывания STAT3 [52], а самым сильным активатором продукции гепсидина является интерлейкин (IL) 6 [53, 54]. Для других провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 и фактора некроза опухоли альфа, не выявлено прямой связи с активацией синтеза гепсидина [36, 55]. Предполагают, что их вклад в развитие анемии хронических заболеваний и нарушение метаболизма железа связан с влиянием на макрофаги, клетки-предшественники эритроцитов и продукцию эритропоэтина [56, 57]. Известно, что к числу патологий, характеризующихся высоким уровнем маркеров воспаления (в том числе цитокинов), относится ожирение. Поскольку ожирение и диабет часто сопутствуют друг другу, способствуя развитию в организме субклинического воспаления и, как следствие, нарушению обмена железа, можно считать данную категорию пациентов, особенно беременных с избыточной массой тела и нарушением углеводного обмена, группой повышенного риска развития анемии хронических заболеваний.

Доказано, что адипоциты являются одними из клеток-продуцентов гепсидина, а у пациентов с ожирением экспрессия мРНК и продукция самого белка повышаются и положительно коррелируют с уровнем IL-6 и С-реактивного белка [58–60]. В работах, раскрывающих механизмы нарушения метаболизма железа при ожирении, сообщается о значимой роли в данном процессе лептина и адипонектина [61, 62], активации JAK2-STAT3- и SMAD-путей [63, 64]. В целом анализ механизмов регуляции продукции гепсидина указывает на тесное переплетение различных сигнальных путей как в норме, так и при патологии.

Данные исследования во многом объяснили патогенез анемии, развивающейся на фоне хронического воспаления. В отечественных и зарубежных научных изданиях представлены публикации, посвященные изучению изменения концентрации гепсидина в сыворотке крови при анемических состояниях [37, 65], в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями различной этиологии: ревматоидным артритом [66–69], воспалением кишечника [70, 71], нейропатологией [72, 73], онкопатологией [74–77] и др. Результаты проведенных исследований в большинстве своем указывают на целесообразность включения гепсидина в алгоритмы дифференциальной диагностики различных видов анемического синдрома. Это, в свою очередь, ставит перед здравоохранением новые задачи по оценке референсных пределов концентрации конкретной изоформы гепсидина, пороговых значений его содержания в крови у различных категорий пациентов для принятия клинических решений, валидации лабораторного диагностического теста [78].

Отдельного внимания заслуживает вопрос терапии анемии хронических заболеваний, поскольку до настоящего времени он является дискуссионным. Указывается, что в ряде случаев для коррекции анемического состояния достаточно лечения основного заболевания либо назначения рекомбинантного эритропоэтина [79]. Для категории пациентов с тяжелыми, прогрессирующими заболеваниями обосновывается целесообразность разработки новых лекарственных препаратов, блокирующих непосредственно гепсидин либо ключевые молекулы его сигнального пути [80–85].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика анемического синдрома у беременных (в том числе имеющих нарушение углеводного обмена) является актуальной задачей российского здравоохранения, которая в настоящее

время дополняется потребностью комплексного клиничко-лабораторного обследования пациентов с гипохромными, микроцитарными анемиями ввиду сложности дифференцирования железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний. С целью решения указанной проблемы приоритетным направлением исследований является выявление комплекса маркеров обмена железа, дающего дополнительную информацию для верификации определенных видов анемического синдрома. В настоящее время ведущим маркером-кандидатом для внедрения в клиническую практику является гепсидин. В перспективе создание обновленного алгоритма дифференциальной диагностики различных видов анемического синдрома у беременных с экстрагенитальной патологией (в том числе с диабетом) неминуемо повлечет за собой качественное улучшение тактики терапевтического сопровождения данных пациентов, а именно назначение патогенетически обоснованной терапии анемического синдрома.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ для поддержки молодых ученых (договор № 14.W01.16.5249-МК).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Никифорович И.И., Литвинов А.В., Иванян А.Н. Роль гепсидина в развитии анемии у беременных // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 10 (1): 11–14.
2. Репина М.А., Бобров С.А. Анемический синдром у беременных: вопросы патогенеза, диагноза и лечения // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 2: 3–11.
3. Цалихин А.Д., Бувеч Е.И. К проблеме анемии беременных // *Сибирский медицинский журнал*. 2010; (1): 74–76.
4. Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Роль Th1/Th2 дисбаланса иммунного ответа в детерминации клинических особенностей аутоиммунного сахарного диабета взрослых // *Сахарный диабет*. 2011; 14 (2): 12–17. DOI: 10.14341/2072-0351-5628.
5. Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Особенности продукции цитокинов Th1/Th2-профиля у пациентов с различными клиническими вариантами аутоиммунного сахарного диабета // *Цитокины и воспаление*. 2012; 11 (2): 51–57.



6. Кологривова И.В., Сусллова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Журавлева О.А., Никонова Е.С. Функционирование эффекторных и регуляторных Т-лимфоцитов при нарушении толерантности к углеводам и сахарном диабете 2-го типа, ассоциированных с артериальной гипертензией // *Цитокины и воспаление*. 2012; 11 (2): 38–43.
7. Кологривова И.В., Сусллова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Трубачева О.А. Система матриксных металлопротеиназ и секреция цитокинов при сахарном диабете 2-го типа и нарушении толерантности к углеводам, ассоциированных с артериальной гипертензией // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 156 (11): 578–581. DOI: 10.1007/s10517-014-2413-4.
8. Куфелкина Т.Ю., Валеева Ф.В. Анемия у больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. 2010; 13 (4): 49–53. DOI: 10.14341/2072-0351-6057.
9. Абакумова А.А., Куфелкина Т.Ю. Структура анемического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа на фоне беременности // *Практическая медицина*. 2011; 55 (7): 35–38.
10. ABC of Clinical Haematology / ed. D. Provan. 3rd ed. London: BMJ Books, 2007: 112.
11. Mehta A., Hoffbrand V. Haematology at a Glance. 3rd ed. N.-Y.: Wiley–Blackwell, 2009: 128.
12. Pitkin J., Peattie A., Magowan B. Obstetrics and Gynecology. 1st.ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003: 172.
13. Huch R., Breymann C. Anaemia in pregnancy and the puerperium. 2nd ed. Bremen: Uni-Med, 2005: 96.
14. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // *Blood*. 2003. 102 (3): 783–788.
15. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жукова О.Б., Уразова О.И., Радзивил Т.Т., Кулагина И.В., Ковалева Н.П. Современные технологии лабораторной медицины. Томск: Печатная мануфактура, 2008: 360.
16. Долгов В.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Федорова М.М. Лабораторная диагностика нарушений обмена железа. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2014: 72.
17. Alam F., Fatima F., Orakzai S., Iqbal N., Fatima S.S. Elevated levels of ferritin and hs-CRP in type 2 diabetes // *J. Pak. Med. Assoc.* 2014; 64 (12): 1389–1391.
18. Huang J., Karnchanasorn R., Ou H.Y., Feng W., Chuang L.M., Chiu K.C., Samoa R. Association of insulin resistance with serum ferritin and aminotransferases-iron hypothesis // *World J. Exp. Med.* 2015; 5 (4): 232–243. DOI: 10.5493/wjem.v5.i4.232.
19. Huth C., Beuerle S., Zierer A., Heier M., Herder C., Kaiser T., Koenig W., Kronenberg F., Oexle K., Rathmann W., Roden M., Schwab S., Seissler J., Stuckel D., Meisinger C., Peters A., Thorand B. Biomarkers of iron metabolism are independently associated with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the KORA F4 study // *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173 (5): 643–653. DOI: 10.1530/EJE-15-0631.
20. Liu B.W., Xuan X.M., Liu J.R., Li F.N., Yin F.Z. The Relationship between Serum Ferritin and Insulin Resistance in Different Glucose Metabolism in Nonobese Han Adults // *Int. J. Endocrinol.* 2015; 642194. DOI: 10.1155/2015/642194.
21. Wei D., Chen T., Li J., Gao Y., Ren Y., Zhang X., Yu H., Tian H. Association of Serum Gamma-Glutamyl Transferase and Ferritin with the Metabolic Syndrome // *J. Diabetes. Res.* 2015; 741–731. DOI: 10.1155/2015/741731.
22. Pasricha S.R., Drakesmith H. Iron Deficiency Anemia: Problems in Diagnosis and Prevention at the Population Level // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2016; 30 (2): 309–325. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.11.003.
23. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2010; 3 (3): 278–283.
24. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. Основы регуляции обмена железа // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2015; 8 (4): 355–361.
25. Schaer C.A., Vallelian F., Imhof A., Schoedon G., Scherer D.J. Heme carrier protein (HCP-1) spatially interacts with the CD163 hemoglobin uptake pathway and is a target of inflammatory macrophage activation // *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83 (2): 325–333.
26. Canavesi E., Alfieri C., Pelusi S., Valenti L. Heparin and HFE protein: Iron metabolism as a target for the anemia of chronic kidney disease // *World J. Nephrol.* 2012; 1 (6): 166–176. DOI: 10.5527/wjn.v1.i6.166.
27. Deschemin J.C., Vaulont S. Role of hepcidin in the setting of hypoferremia during acute inflammation // *PLoS One.* 2013; 8 (4): e61050. DOI: 10.1371/journal.pone.0061050.
28. Wilkinson N., Pantopoulos K. The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models // *Front Pharmacol.* 2014; 5 (176): 00176. DOI: 10.3389/fphar.2014.00176.
29. Fraenkel P.G. Understanding anemia of chronic disease // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2015; 1: 14–18. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.14.
30. Li S., Liu Y., Wang Y., Qi P., Wang D. The role of serum hepcidin and ferroportin1 in placenta on iron transfer from mother to fetus // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2015; 36 (4): 307–311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.010
31. Martin M.E., Nicolas G., Hetet G., Vaulont S., Grandchamp B., Beaumont C. Transferrin receptor 1 mRNA is downregulated in placenta of hepcidin transgenic embryos // *FEBS Lett.* 2004; 574 (1-3): 187–191.
32. Ikuta K. Iron dysregulation and anemias // *Rinsho Ketsusueki.* 2015; 56 (10): 1903–1913. DOI: 10.11406/rinketsu.56.1903.
33. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., Vaughn M.B., Donovan A., Ward D.M., Ganz T., Kaplan J. Heparin reg-

- ulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science*. 2004; 306 (5704): 2090–2093. DOI: 10.1126/science.1104742.
34. Fleming R.E., Sly W.S. Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding // *J. Clin. Inv.* 2001; 108 (4): 521–522. DOI: 10.1172/JCI13739.
  35. Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D., Loda M.F., Wolfsdorf J.I., Andrews N.C. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease // *Blood*. 2002; 100 (10): 3776–3781. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1260.
  36. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Inv.* 2004; 113 (9): 1271–1276. DOI: 10.1172/JCI20945.
  37. Rishi G., Wallace D.F., Subramaniam V.N. Hepcidin: regulation of the master iron regulator // *Bioscience Reports*. 2015; 35 (3): e00192. DOI:10.1042/BSR20150014.
  38. Babitt J.L., Huang F.W., Wrighting D.M., Xia Y., Sidis Y., Samad T.A., Campagna J.A., Chung R.T., Schneyer A.L., Woolf C.J., Andrews N.C., Lin H.Y. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression // *Nat. Genet.* 2006; 38 (5): 531–539.
  39. D'Alessio F., Hentze M.W., Muckenthaler M.U. The hemochromatosis proteins HFE, TfR2, and HJV form a membrane-associated protein complex for hepcidin regulation // *J. Hepatol.* 2012; 57 (5): 1052–1060. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.015
  40. Parrow N.L., Fleming R.E. Bone morphogenetic proteins as regulators of iron metabolism // *Annu. Rev. Nutr.* 2014; 34: 77–94. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105646.
  41. Zhao N., Nizzi C.P., Anderson S.A., Wang J., Ueno A., Tsukamoto H., Eisenstein R.S., Enns C.A., Zhang A.S. Low intracellular iron increases the stability of matrilipin-2 // *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (7): 4432–4446. DOI: 10.1074/jbc.M114.611913.
  42. Ashby D.R., Gale D.P., Busbridge M., Murphy K.G., Duncan N.D., Cairns T.D., Taube D.H., Bloom S.R., Tam F.W., Chapman R., Maxwell P.H., Choi P. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin // *Haematologica*. 2010; 95 (3): 505–508. DOI: 10.3324/haematol.2009.013136.
  43. Kautz L., Jung G., Valore E.V., Rivella S., Nemeth E., Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism // *Nat. Genet.* 2014; 46 (7): 678–684. DOI: 10.1038/ng.2996.
  44. Tanno T., Bhanu N.V., Oneal P.A., Goh S.H., Staker P., Lee Y.T., Moroney J.W., Reed C.H., Luban N.L., Wang R.H., Eling T.E., Childs R., Ganz T., Leitman S.F., Fucharoen S., Miller J.L. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin // *Nat. Med.* 2007; 13 (9): 1096–1101. DOI: 10.1038/nm1629.
  45. Tanno T., Porayette P., Sripichai O., Noh S.J., Byrnes C., Bhupatiraju A., Lee Y.T., Goodnough J.B., Harandi O., Ganz T., Paulson R.F., Miller J.L. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells // *Blood*. 2009; 114 (1): 181–186. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195503.
  46. Keela S.B., Dotya R., Liub L., Nemeth E., Cheriand S., Ganz T., Abkowitz J.L. Evidence that the expression of transferrin receptor 1 on erythroid marrow cells mediates hepcidin suppression in the liver // *Exp. Hematol.* 2015; 43 (6): 469–748. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.03.001.
  47. Gao G., Liu S.Y., Wang H.J., Zhang T.W., Yu P., Duan X.L., Zhao S.E., Chang Y.Z. Effects of Pregnancy and Lactation on Iron Metabolism in Rats // *BioMed Research International*. 2015; 105325.
  48. Peyssonnaud C., Zinkernagel A.S., Schuepbach R.A., Rankin E., Vaulont S., Haase V.H., Nizet V., Johnson R.S. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs) // *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (7): 1926–1932. DOI: 10.1172/JCI31370.
  49. Silvestri L., Pagani A., Camaschella C. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis // *Blood*. 2008; 111 (2): 924–931.
  50. Lakhal S., Schodel J., Townsend A.R., Pugh C.W., Ratcliffe P.J., Mole D.R. Regulation of type II transmembrane serine proteinase TMPRSS6 by hypoxia-inducible factors: new link between hypoxia signaling and iron homeostasis // *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (6): 4090–4097. DOI: 10.1074/jbc.M110.173096.
  51. Mastrogiannaki M., Matak P., Mathieu J.R., Delga S., Mayeux P., Vaulont S., Peyssonnaud C. Hepatic hypoxia-inducible factor-2 down-regulates hepcidin expression in mice through an erythropoietin-mediated increase in erythropoiesis // *Haematologica*. 2012; 97 (6): 827–834. DOI: 10.3324/haematol.2011.056119.
  52. Verga Falzacappa M.V., Vujic Spasic M., Kessler R., Stolte J., Hentze M.W., Muckenthaler M.U. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation // *Blood*. 2007; 109 (1): 353–358. DOI: 10.1182/blood-2006-07-033969.
  53. Pietrangolo A., Dierssen U., Valli L., Garuti C., Rump A., Corradini E., Ernst M., Klein C., Trautwein C. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo // *Gastroenterology*. 2007; 132 (1): 294–300. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.018.
  54. Yu H., Lee H., Herrmann A., Buettner R., Jove R. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions // *Nat. Rev. Cancer*. 2014; 14 (11): 736–746. DOI: 10.1038/nrc3818.
  55. Nemeth E., Valore E.V., 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): 2461–2463. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3235.
  56. Nairz M., Haschka D., Demetz E., Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection // *Front Pharmacol.* 2014; 5 (152): 00152. DOI: 10.3389/fphar.2014.00152.

57. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2014; 28 (4): 671–781. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.
58. Bekri S., Gual P., Anty R., Luciani N., Dahman M., Ramesh B., Iannelli A., Staccini-Myx A., Casanova D., Ben Amor I., Saint-Paul M.C., Huet P.M. Sadoul J.L., Gugenheim J., Srai S.K., Tran A., Le Marchand-Brustel Y. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH // *Gastroenterology*. 2006; 131 (3): 788–796. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.007.
59. Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity // *Obes. Rev.* 2013; 14 (10): 771–779. DOI: 10.1111/obr.12057.
60. Vuppalachchi R., Troutt J.S., Konrad R.J., Ghabril M., Saxena R., Bell L.N., Kowdley K.V., Chalasani N. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease // *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22 (3): 836–841. DOI: 10.1002/oby.20403.
61. Chung B., Matak P., McKie A.T., Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells // *J. Nutr.* 2007; 137 (11): 2366–2370.
62. Gabrielsen J.S., Gao Y., Simcox J.A., Huang J., Thorup D., Jones D., Cooksey R.C., Gabrielsen D., Adams T.D., Hunt S.C., Hopkins P.N., Cefalu W.T., McClain D.A. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity // *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (10): 3529–3540. DOI: 10.1172/JCI44421.
63. Besson-Fournier C., Latour C., Kautz L., Bertrand J., Ganz T., Roth M.P., Coppin H. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling // *Blood*. 2012; 120 (2): 431–439. DOI: 10.1182/blood-2012-02-411470.
64. Meli R., Mattace Raso G., Irace C., Simeoli R., Di Pascale A., Paciello O., Pagano T.B., Calignano A., Colonna A., Santamaria R. High fat diet induces liver steatosis and early dysregulation of iron metabolism in rats // *PLoS One*. 2013; 8 (6): e66570. DOI: 10.1371/journal.pone.0066570.
65. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин) // *Медицинский алфавит*. 2015; 2 (8): 16–19.
66. Jayarane S., Sthaneshwar P., Sokkalingam S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972320> Serum prohepcidin concentrations in rheumatoid arthritis // *Pathology*. 2009; 41 (2): 178–182. DOI: 10.1080/00313020802436840
67. Галушко Е.А., Беленький Д.А., Александрова Е.Н., Кашникова Л.Н. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология*. 2012; 52 (3): 19–24.
68. Swellam M., Gabal K.M., Youssef S.S. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and hepcidin in rheumatoid arthritis: Correlations with clinical and laboratory indices of disease activity // *IUBMB Life*. 2013; 65 (10): 883–888. DOI: 10.1002/iub.1205
69. Галушко Е.А. Клиническое значение определения гепсидина при анемии у больных ревматоидным артритом // *Клиническая медицина*. 2014; 92 (6): 21–27.
70. Дроздов В.Н., Лищинская А.А., Парфенов А.И., Носкова К.К., Ручкина И.Н., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Клинико-патогенетические варианты анемии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника // *Терапевтический архив*. 2012; 84 (2): 36–41.
71. Kaitha S., Bashir M., Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease // *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015; 6 (3): 62–72. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i3.62
72. Cherry J.D., Olschowka J.A., O'Banion M.K. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed // *J. Neuroinflammation*. 2014; 11 (98). DOI: 10.1186/1742-2094-11-98.
73. McCarthy R.C., Kosman D.J. Mechanisms and regulation of iron trafficking across the capillary endothelial cells of the blood-brain barrier // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015; 8 (31). DOI: 10.3389/fnmol.2015.00031.
74. Макешова А.Б., Левина А.А., Мамукова Ю.И., Савченко В.Г. Регуляторные механизмы обмена железа у больных острыми лейкозами // *Терапевтический архив*. 2009; 81 (7): 16–20.
75. Тарасова Н.Е., Теплякова Е.Д., Шестопапов А.В., Сависько А.А., Асланян К.С. Особенности метаболизма железа у детей с острым лимфобластным лейкозом // *Современные проблемы науки и образования*. 2012; 1: 31.
76. Maccio A., Madeddu C., Gramignano G., Mulas C., Tanca L., Cherchi M.C., Floris C., Omoto I., Barracca A., Ganz T. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study // *Haematologica*. 2015; 100 (1): 124–132. DOI: 10.3324/haematol.2014.112813.
77. Bordini J., Bertilaccio M.T., Ponzoni M., Fermo I., Chesi M., Bergsagel P.L., Camaschella C., Campanella A. Erythroblast apoptosis and microenvironmental iron restriction trigger anemia in the VK\*MYC model of multiple myeloma // *Haematologica*. 2015; 100 (6): 834–841. DOI: 10.3324/haematol.2014.118000
78. Girelli D., Nemeth E., Swinkels D.W. Hepsidin in the diagnosis of iron disorders // *Blood*. 2016; 127 (23): 2809–1283. DOI: 10.1182/blood-2015-12-639112
79. Андреичев Н.А., Балеева Л.В. Анемия хронических заболеваний // *Российский медицинский журнал*. 2014; 2: 50–55.
80. Babitt J.L., Huang F.W., Xia Y., Sidis Y., Andrews N.C., Lin H.Y. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance // *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (7): 1933–1939. DOI:10.1172/JCI31342.

81. Yu P.B., Hong C.C., Sachidanandan C., Babitt J.L., Deng D.Y., Hoyng S.A., Lin H.Y., Bloch K.D., Peterson R.T. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism // *Nat. Chem. Biol.* 2008; 4 (1): 33–41. DOI: 10.1038/nchembio.2007.54.
82. Pinto J.P., Ribeiro S., Pontes H., Thowfeequ S., Tosh D., Carvalho F., Porto G. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha // *Blood.* 2008; 111 (12): 5727–5733. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106195.
83. Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L., Plewa C., Ellison A.R., Sheng J., Winters A., Juan T., Li H., Begley C.G., Molineux G. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia // *Blood.* 2010; 115 (17): 3616–3624. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245977.
84. Canavesi E., Alfieri C., Pelusi S., Valenti L. Heparin and HFE protein: Iron metabolism as a target for the anemia of chronic kidney disease? // *World J Nephrol.* 2012; 1 (6): 166–176. DOI: 10.5527/wjn.v1.i6.166.
85. Sebastiani G., Wilkinson N., Pantopoulos K. Pharmacological Targeting of the Heparin/Ferroportin Axis // *Front Pharmacol.* 2016; 7: 160. DOI: 10.3389/fphar.2016.00160.

Поступила в редакцию 01.12.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

**Прохоренко Татьяна Сергеевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ), СибГМУ, г. Томск.

**Зима Анастасия Павловна**, д-р мед. наук, гл. научный сотрудник ЦНИЛ, профессор кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск; ст. научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий, БФУ имени И. Канта, г. Калининград.

**Саприна Татьяна Владимировна**, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, СибГМУ, г. Томск.

**Мусина Надежда Нурлановна**, ординатор кафедры эндокринологии и диабетологии, СибГМУ, г. Томск.

**Шахманова Наталья Сергеевна**, интерн кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск.

**Новицкий Вячеслав Викторович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Прохоренко Татьяна Сергеевна, e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

УДК 618.3-06:616.155.194.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-140–151

For citation: Prokhorenko T.S., Zima A.P., Saprina T.V., Musina N.N., Shakhmanova N.S., Novitsky V.V. Differential diagnosis of anemia in pregnant women. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (1): 140–151

## Differential diagnosis of anemia in pregnant women

Prokhorenko T.S.<sup>1</sup>, Zima A.P.<sup>1,2</sup>, Saprina T.V.<sup>1</sup>, Musina N.N.<sup>1</sup>, Shakhmanova N.S.<sup>1</sup>, Novitsky V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University

2, Moskow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

14A, Nevsky Str., Kaliningrad, 236041, Russian Federation

### ABSTRACT

The review is dedicated to the diagnostics of hypochromic microcytic anemia among pregnant women with carbohydrate metabolism disorders by means of existing laboratory algorithm of examination. We give some data on the anemic syndrome in women with diabetes mellitus type 1. These data demonstrate an equal occurrence of anemia of chronic disorder and iron-deficiency anemia in this group of patients. Special attention is paid to the role of hepcidin in iron metabolism as well as to the mechanisms of regulation of hepcidin production under normal and pathological conditions. The review cites researches, which demonstrate the effectiveness of hepcidin measurement for differential diagnostics of anemic syndrome. We also touch upon the problem concerning treatment of anemia of chronic disorder.

**Key words:** pregnancy, anemia of chronic disease, diabetes, hepcidin.



## REFERENCES

- Nikiforovich I.I., Litvinov A.V., Ivanyan A.N. Rol' gepcidina v razvitiy anemii u beremennykh [The role of hepcidin in the development of anemia in pregnant women] // *Rossiyskiy vestnik akusbera-ginekologa – Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010; 10 (1): 11–14 (in Russian).
- Repina M.A., Bobrov S.A. Anemicheskiy sindrom u beremennykh: voprosy patogeneza, diagnoza i lecheniya [Anemic syndrome in pregnancy: pathogenesis issues, diagnosis and treatment] // *Zhurnal akusberstva i zhenskikh bolezney – Journal of Obstetrics and Woman Disease*. 2010; 2: 3–11 (in Russian).
- Tsalikhin A.D., Buyevich E.I. Probleme anemii beremennykh [On the problem of pregnant women anemia] // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal – Siberian Medical Journal*. 2010; (1): 74–76 (in Russian).
- Saprina T.V., Lazarenko F.E., Prokhorenko T.S., Ryazantseva N.V., Vorozhtsova I.N. Rol' Th1/Th2 disbalansa immunnogo otveta v determinatsii klinicheskikh osobennostey autoimmunnogo sakharnogo diabeta vzroslykh [The role of Th1/Th2 immune response imbalance determination in clinical features of autoimmune diabetes adult] // *Sakharnyy diabet – Diabetes Mellitus*. 2011; 14 (2): 12–17. DOI: 10.14341/2072-0351-5628 (in Russian).
- Saprina T.V., Lazarenko, F.E., Prokhorenko T.S., Ryazantseva N.V., Vorozhtsova I.N. Osobennosti produktsii tsitokinov Th1/Th2-profilya u patsiyentov s razlichnymi klinicheskimi variantami autoimmunnogo sakharnogo diabeta [Features of cytokine production by Th1/Th2-profile in patients with different clinical variants autoimmune diabetes] // *Tsitokiny i vospaleniye – Cytokines and Inflammation*. 2012; 11 (2): 51–57 (in Russian).
- Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshel'skaya O.A., Vinnitskaya I.V., ZHuravleva O.A., Nikonova E.S. Funktsionirovaniye effektornykh i regulatorynykh T-limfotsitov pri narushenii tolerantnosti k uglevodam i sakharnom diabete 2-go tipa, assotsirovannykh s arterial'noy gipertenziyey [Functioning of effector and regulatory T lymphocytes in case of violation of carbohydrate tolerance and type 2 diabetes associated with hypertension] // *Tsitokiny i vospaleniye – Cytokines and Inflammation*. 2012; 11 (2): 38–43 (in Russian).
- Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshel'skaya O.A., Vinnitskaya I.V., Trubacheva O.A. Sistema matriksnykh metalloproteinaz i sekretiya tsitokinov pri sakharnom diabete 2-go tipa i narushenii tolerantnosti k uglevodam, assotsirovannykh s arterial'noy gipertenziyey [System of matrix metalloproteinases and cytokine secretion in type 2 diabetes mellitus and impaired carbohydrate tolerance associated with arterial hypertension] // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 156 (11): 578–581. DOI: 10.1007/s10517-014-2413-4 (in Russian).
- Kufelkina T.YU., Valeyeva F.V. Anemiya u bol'nykh sakharnym diabedom 1 tipa [Anemia in patients with type 1 diabetes] // *Sakharnyy diabet – Diabetes Mellitus*. 2010; 13 (4): 49–53. DOI: 10.14341/2072-0351-6057 (in Russian).
- Abakumova A.A., Kufelkina T.YU. Struktura anemicheskogo sindroma u bol'nykh sakharnym diabedom 1 tipa na fone beremennosti [Structure of anemia in patients with type 1 diabetes on a background of pregnancy] // *Prakticheskaya meditsina – Practical medicine*. 2011; 55 (7): 35–38 (in Russian).
- ABC of Clinical Haematology / ed. D. Provan. 3rd ed. London: BMJ Books, 2007: 112.
- Mehta A., Hoffbrand V. Haematology at a Glance. 3rd ed. N.-Y.: Wiley-Blackwell, 2009: 128.
- Pitkin J., Peattie A., Magowan B. Obstetrics and Gynecology. 1st.ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003:172.
- Huch R., Breymann C. Anaemia in pregnancy and the puerperium. 2nd ed. Bremen: Uni-Med, 2005: 96.
- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // *Blood*. 2003. 102 (3): 783–788.
- Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V., Zhukova O.B., Urazova O.I., Radzivil T.T., Kulagina I.V., Kovaleva N.P. Sovremennyy tekhnologii laboratornoy meditsiny [Modern laboratory medicine technology]. Tomsk: Pechatnaya manufaktura Publ., 2008: 360 (in Russian).
- Dolgov V.V., Lugovskaya S.A., Pochtar' M.E., Fedorova M.M. Laboratornaya diagnostika narushenii obmena zheleza [Laboratory diagnosis of disorders of iron metabolism]. M-Tver, Izdatel'stvo «Triada» Publ., 2014: 72 (in Russian).
- Alam F., Fatima F., Orakzai S., Iqbal N., Fatima S.S. Elevated levels of ferritin and hs-CRP in type 2 diabetes // *J. Pak. Med. Assoc.* 2014; 64 (12): 1389–1391.
- Huang J., Karnchanasorn R., Ou H.Y., Feng W., Chuang L.M., Chiu K.C., Samoa R. Association of insulin resistance with serum ferritin and aminotransferases-iron hypothesis // *World J. Exp. Med.* 2015; 5 (4): 232–243. DOI: 10.5493/wjem.v5.i4.232.
- Huth C., Beuerle S., Zierer A., Heier M., Herder C., Kaiser T., Koenig W., Kronenberg F., Oexle K., Rathmann W., Roden M., Schwab S., Seissler J., Stuckel D., Meisinger C., Peters A., Thorand B. Biomarkers of iron metabolism are independently associated with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the KORA F4 study // *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173 (5): 643–653. DOI: 10.1530/EJE-15-0631.
- Liu B.W., Xuan X.M., Liu J.R., Li F.N., Yin F.Z. The Relationship between Serum Ferritin and Insulin Resistance in Different Glucose Metabolism in Nonobese Han Adults // *Int. J. Endocrinol.* 2015; 642194. DOI: 10.1155/2015/642194.
- Wei D., Chen T., Li J., Gao Y., Ren Y., Zhang X., Yu H., Tian H. Association of Serum Gamma-Glutamyl Transferase and Ferritin with the Metabolic Syndrome // *J. Diabetes. Res.* 2015; 741–731. DOI: 10.1155/2015/741731.
- Pasricha S.R., Drakesmith H. Iron Deficiency Anemia: Problems in Diagnosis and Prevention at the Population Level // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2016; 30 (2): 309–325. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.11.003.

25. Tsvetayeva N.V., Levina A.A., Mamukova YU.I. Osnovy regulyatsii obmena zheleza [Basics of the regulation of iron metabolism] // *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika – Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2010; 3 (3): 278–283 (in Russian).
24. Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Metabolizm zheleza v norme i pri patologii. Osnovy regulyatsii obmena zheleza [Iron metabolism in health and disease. Basics of the regulation of iron metabolism] // *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika – Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2015; 8 (4): 355–361 (in Russian).
25. Schaer C.A., Vallelian F., Imhof A., Schoedon G., Schaefer D.J. Heme carrier protein (HCP-1) spatially interacts with the CD163 hemoglobin uptake pathway and is a target of inflammatory macrophage activation // *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83 (2): 325–333.
26. Canavesi E., Alfieri C., Pelusi S., Valenti L. Heparin and HFE protein: Iron metabolism as a target for the anemia of chronic kidney disease // *World J. Nephrol.* 2012; 1 (6): 166–176. DOI: 10.5527/wjn.v1.i6.166.
27. Deschemin J.C., Vaulont S. Role of hepcidin in the setting of hypoferrremia during acute inflammation // *PLoS One*. 2013; 8 (4): e61050. DOI: 10.1371/journal.pone.0061050.
28. Wilkinson N., Pantopoulos K. The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models // *Front Pharmacol.* 2014; 5 (176): 00176. DOI: 10.3389/fphar.2014.00176.
29. Fraenkel P.G. Understanding anemia of chronic disease // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2015; 1: 14–18. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.14.
30. Li S., Liu Y., Wang Y., Qi P., Wang D. The role of serum hepcidin and ferroportin1 in placenta on iron transfer from mother to fetus // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2015; 36 (4): 307–311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.010
31. Martin M.E., Nicolas G., Hetet G., Vaulont S., Grandchamp B., Beaumont C. Transferrin receptor 1 mRNA is downregulated in placenta of hepcidin transgenic embryos // *FEBS Lett.* 2004; 574 (1-3): 187–191.
32. Ikuta K. Iron dysregulation and anemias // *Rinsho Ketsueki*. 2015; 56 (10): 1903–1913. DOI: 10.11406/rinketsu.56.1903.
33. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., Vaughn M.B., Donovan A., Ward D.M., Ganz T., Kaplan J. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science*. 2004; 306 (5704): 2090–2093. DOI: 10.1126/science.1104742.
34. Fleming R.E., Sly W.S. Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding // *J. Clin. Inv.* 2001; 108 (4): 521–522. DOI: 10.1172/JCI13739.
35. Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D., Loda M.F., Wolfson J.I., Andrews N.C. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease // *Blood*. 2002; 100 (10): 3776–3781. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1260.
36. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Inv.* 2004; 113 (9): 1271–1276. DOI: 10.1172/JCI20945.
37. Rishi G., Wallace D.F., Subramaniam V.N. Heparin: regulation of the master iron regulator // *Bioscience Reports*. 2015; 35 (3): e00192. DOI:10.1042/BSR20150014.
38. Babitt J.L., Huang F.W., Wrighting D.M., Xia Y., Sidis Y., Samad T.A., Campagna J.A., Chung R.T., Schneyer A.L., Woolf C.J., Andrews N.C., Lin H.Y. Bone morphogenetic protein signaling by hepcidin regulates hepcidin expression // *Nat. Genet.* 2006; 38 (5): 531–539.
39. D'Alessio F., Hentze M.W., Muckenthaler M.U. The hemochromatosis proteins HFE, TfR2, and HJV form a membrane-associated protein complex for hepcidin regulation // *J. Hepatol.* 2012; 57 (5): 1052–1060. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.015
40. Parrow N.L., Fleming R.E. Bone morphogenetic proteins as regulators of iron metabolism // *Annu. Rev. Nutr.* 2014; 34: 77–94. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105646.
41. Zhao N., Nizzi C.P., Anderson S.A., Wang J., Ueno A., Tsukamoto H., Eisenstein R.S., Enns C.A., Zhang A.S. Low intracellular iron increases the stability of matrilysin-2 // *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (7): 4432–4446. DOI: 10.1074/jbc.M114.611913.
42. Ashby D.R., Gale D.P., Busbridge M., Murphy K.G., Duncan N.D., Cairns T.D., Taube D.H., Bloom S.R., Tam F.W., Chapman R., Maxwell P.H., Choi P. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin // *Haematologica*. 2010; 95 (3): 505–508. DOI: 10.3324/haematol.2009.013136.
43. Kautz L., Jung G., Valore E.V., Rivella S., Nemeth E., Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism // *Nat. Genet.* 2014; 46 (7): 678–684. DOI: 10.1038/ng.2996.
44. Tanno T., Bhanu N.V., Oneal P.A., Goh S.H., Staker P., Lee Y.T., Moroney J.W., Reed C.H., Luban N.L., Wang R.H., Eling T.E., Childs R., Ganz T., Leitman S.F., Fucharoen S., Miller J.L. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin // *Nat. Med.* 2007; 13 (9): 1096–1101. DOI: 10.1038/nm1629.
45. Tanno T., Porayette P., Sripichai O., Noh S.J., Byrnes C., Bhupatiraju A., Lee Y.T., Goodnough J.B., Harandi O., Ganz T., Paulson R.F., Miller J.L. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells // *Blood*. 2009; 114 (1): 181–186. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195503.
46. Keela S.B., Dotya R., Liub L., Nemeth E., Cheriand S., Ganz T., Abkowitz J.L. Evidence that the expression of transferrin receptor 1 on erythroid marrow cells mediates hepcidin suppression in the liver // *Exp. Hematol.* 2015; 43 (6): 469–748. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.03.001.
47. Gao G., Liu S.Y., Wang H.J., Zhang T.W., Yu P., Duan X.L., Zhao S.E., Chang Y.Z. Effects of Pregnancy and Lactation

- on Iron Metabolism in Rats // *BioMed Research International*. 2015; 105325.
48. Peyssonnaud C., Zinkernagel A.S., Schuepbach R.A., Rankin E., Vaulont S., Haase V.H., Nizet V., Johnson R.S. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs) // *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (7): 1926–1932. DOI: 10.1172/JCI31370.
  49. Silvestri L., Pagani A., Camaschella C. Furin-mediated release of soluble hepcidin: a new link between hypoxia and iron homeostasis // *Blood*. 2008; 111 (2): 924–931.
  50. Lakhal S., Schodel J., Townsend A.R., Pugh C.W., Ratcliffe P.J., Mole D.R. Regulation of type II transmembrane serine proteinase TMPRSS6 by hypoxia-inducible factors: new link between hypoxia signaling and iron homeostasis // *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (6): 4090–4097. DOI: 10.1074/jbc.M110.173096.
  51. Mastrogiannaki M., Matak P., Mathieu J.R., Delga S., Mayeux P., Vaulont S., Peyssonnaud C. Hepatic hypoxia-inducible factor-2 down-regulates hepcidin expression in mice through an erythropoietin-mediated increase in erythropoiesis // *Haematologica*. 2012; 97 (6): 827–834. DOI: 10.3324/haematol.2011.056119.
  52. Verga Falzacappa M.V., Vujic Spasic M., Kessler R., Stolte J., Hentze M.W., Muckenthaler M.U. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation // *Blood*. 2007; 109 (1): 353–358. DOI: 10.1182/blood-2006-07-033969.
  53. Pietrangelo A., Dierssen U., Valli L., Garuti C., Rump A., Corradini E., Ernst M., Klein C., Trautwein C. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo // *Gastroenterology*. 2007; 132 (1): 294–300. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.018.
  54. Yu H., Lee H., Herrmann A., Buettner R., Jove R. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions // *Nat. Rev. Cancer*. 2014; 14 (11): 736–746. DOI: 10.1038/nrc3818.
  55. Nemeth E., Valore E.V., 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): 2461–2463. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3235.
  56. Nairz M., Haschka D., Demetz E., Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection // *Front Pharmacol.* 2014; 5 (152): 00152. DOI: 10.3389/fphar.2014.00152.
  57. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2014; 28 (4): 671–781. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.
  58. Bekri S., Gual P., Anty R., Luciani N., Dahman M., Ramesh B., Iannelli A., Staccini-Myx A., Casanova D., Ben Amor I., Saint-Paul M.C., Huet P.M., Sadoul J.L., Gugenheim J., Srai S.K., Tran A., Le Marchand-Brustel Y. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH // *Gastroenterology*. 2006; 131 (3): 788–796. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.007.
  59. Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity // *Obes Rev.* 2013; 14 (10): 771–779. DOI: 10.1111/obr.12057.
  60. Vuppalachari R., Troutt J.S., Konrad R.J., Ghabril M., Saxena R., Bell L.N., Kowdley K.V., Chalasani N. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease // *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22 (3): 836–841. DOI: 10.1002/oby.20403.
  61. Chung B., Matak P., McKie A.T., Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells // *J. Nutr.* 2007; 137 (11): 2366–2370.
  62. Gabrielsen J.S., Gao Y., Simcox J.A., Huang J., Thorup D., Jones D., Cooksey R.C., Gabrielsen D., Adams T.D., Hunt S.C., Hopkins P.N., Cefalu W.T., McClain D.A. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity // *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (10): 3529–3540. DOI: 10.1172/JCI44421.
  63. Besson-Fournier C., Latour C., Kautz L., Bertrand J., Ganz T., Roth M.P., Coppin H. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling // *Blood*. 2012; 120 (2): 431–439. DOI: 10.1182/blood-2012-02-411470.
  64. Meli R., Mattace Raso G., Irace C., Simeoli R., Di Pascuale A., Paciello O., Pagano T.B., Calignano A., Colonna A., Santamaria R. High fat diet induces liver steatosis and early dysregulation of iron metabolism in rats // *PLoS One*. 2013; 8 (6): e66570. DOI: 10.1371/journal.pone.0066570.
  65. Blindar' V.N., Zubrikhina G.N., Matveyeva I.I. Anemicheskii sindrom i osnovnyye metabolity ferrokinetiki (ferritin, rastvorimyy retseptor transferrina, progepsidin, gepsidin-25 i endogennyy eritropoetin) [Anemic syndrome and major metabolites ferrokinetiki (ferritin, soluble transferrin receptor progepsidin, hepcidin-25 and endogenous erythropoietin)] // *Meditinskiiy alfavit – Medical Alphabet*. 2015; 2 (8): 16–19 (in Russian).
  66. Jayarane S., Sthaneshwar P., Sakkalingam S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972320> Serum prohepcidin concentrations in rheumatoid arthritis // *Pathology*. 2009; 41 (2): 178–182. DOI: 10.1080/00313020802436840
  67. Galushko E.A., Belen'kiy D.A., Aleksandrova E.N., Kashnikova L.N. Rol' gepsidina v razvitiy anemii u bol'nykh revmatoidnym artritom [The role of hepcidin in the development of anemia in patients with rheumatoid arthritis] // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya – Rheumatology Science and Practice*. 2012; 52 (3): 19–24 (in Russian).
  68. Swellam M., Gabal K.M., Youssef S.S. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and hepcidin in rheumatoid arthritis: Correlations with clinical and laboratory indices of disease activity // *IUBMB Life*. 2013; 65 (10): 883–888. DOI: 10.1002/iub.1205
  69. Galushko E.A. Klinicheskoye znacheniy opredeleniya gepsidina pri anemii u bol'nykh revmatoidnym artritom



- [The clinical significance of determination of hepcidin in anemia in patients with rheumatoid arthritis] // *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine*. 2014; 92 (6): 21–27 (in Russian).
70. Drozdov V.N., Lishchinskaya A.A., Parfenov A.I., Noskova K.K., Ruchkina I.N., Varvanina G.G., Tkachenko E.V. Kliniko-patogeneticheskiye varianty anemii u bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishchnika [Clinico-pathogenetic variants of anemia in patients with inflammatory bowel disease] // *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic archive*. 2012; 84 (2): 36–41 (in Russian).
  71. Kaitha S., Bashir M., Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease // *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015; 6 (3): 62–72. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i3.62
  72. Cherry J.D., Olschowka J.A., O'Banion M.K. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed // *J. Neuroinflammation*. 2014; 11 (98). DOI: 10.1186/1742-2094-11-98.
  73. McCarthy R.C., Kosman D.J. Mechanisms and regulation of iron trafficking across the capillary endothelial cells of the blood-brain barrier // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015; 8 (31). DOI: 10.3389/fnmol.2015.00031.
  74. Makeshova A.B., Levina A.A., Mamukova YU.I., Savchenko V.G. Regulyatornyye mekhanizmy obmena zheleza u bol'nykh ostrymi leykozami [The regulatory mechanisms of iron metabolism in patients with acute leukemia] // *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic archive*. 2009; 81 (7): 16–20 (in Russian).
  75. Tarasova N.E., Teplyakova E.D., SHestopalov A.V., Savis'ko A.A., Aslanyan K.S. Osobennosti metabolizma zheleza u detey s ostrym limfoblastnym leykozom [Features of iron metabolism in children with acute lymphoblastic leukemia] // *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education*. 2012; 1: 31 (in Russian).
  76. Maccio A., Madeddu C., Gramignano G., Mulas C., Tanca L., Cherchi M.C., Floris C., Omoto I., Barracca A., Ganz T. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study // *Haematologica*. 2015; 100 (1): 124–132. DOI: 10.3324/haematol.2014.112813.
  77. Bordini J., Bertilaccio M.T., Ponzoni M., Fermo I., Chesi M., Bergsagel P.L., Camaschella C., Campanella A. Erythroblast apoptosis and microenvironmental iron restriction trigger anemia in the VK\*MYC model of multiple myeloma // *Haematologica*. 2015; 100 (6): 834–841. DOI: 10.3324/haematol.2014.118000
  78. Girelli D., Nemeth E., Swinkels D.W. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders // *Blood*. 2016; 127 (23): 2809–1283. DOI: 10.1182/blood-2015-12-639112
  79. Andreichev N.A., Baleyeva L.V. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy [Anemia of chronic disease] // *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal – Medical Journal of the Russian Federation*. 2014; 2: 50–55 (in Russian).
  80. Babitt J.L., Huang F.W., Xia Y., Sidis Y., Andrews N.C., Lin H.Y. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance // *J. Clin. Invest*. 2007; 117 (7): 1933–1939. DOI: 10.1172/JCI31342.
  81. Yu P.B., Hong C.C., Sachidanandan C., Babitt J.L., Deng D.Y., Hoyng S.A., Lin H.Y., Bloch K.D., Peterson R.T. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism // *Nat. Chem. Biol*. 2008; 4 (1): 33–41. DOI: 10.1038/nchembio.2007.54.
  82. Pinto J.P., Ribeiro S., Pontes H., Thowfeequ S., Tosh D., Carvalho F., Porto G. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha // *Blood*. 2008; 111 (12): 5727–5733. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106195.
  83. Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L., Plewa C., Ellison A.R., Sheng J., Winters A., Juan T., Li H., Begley C.G., Molineux G. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia // *Blood*. 2010; 115 (17): 3616–3624. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245977.
  84. Canavesi E., Alfieri C., Pelusi S., Valenti L. Hepcidin and HFE protein: Iron metabolism as a target for the anemia of chronic kidney disease? // *World J Nephrol*. 2012; 1 (6): 166–176. DOI: 10.5527/wjn.v1.i6.166.
  85. Sebastiani G., Wilkinson N., Pantopoulos K. Pharmacological Targeting of the Hepcidin/Ferroportin Axis // *Front Pharmacol*. 2016; 7: 160. DOI: 10.3389/fphar.2016.00160.

Received December 01.2016

Accepted December 19.2016

**Prokhorenko Tatiana S.**, PhD, Researcher, Central Research Laboratory, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Zima Anastasia P.**, DM, Chief Researcher, Central Research Laboratory, Professor of the Department of Pathophysiology, SSMU, Tomsk; Senior Researcher, Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation.

**Saprina Tatiana V.**, DM, Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Musina Nadezhda N.**, Ordinator of the Department of Endocrinology and Diabetology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Shakhmanova Natalia S.**, Intern in the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Novitsky Viacheslav V.**, DM, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Pathophysiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Prokhorenko Tatiana S., e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com