

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЕПСИДИНА И ФЕРРОКИНЕТИКИ ПРИ ПАТОЛОГИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

© Т.В. Саприна*, А.П. Зима, Н.Н. Мусина, Т.С. Прохоренко, А.В. Латыпова, Н.С. Шахманова, С.В. Будеева

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

На сегодняшний день идет накопление данных относительно роли гепсидина – гормона, регулирующего метаболизм железа, в патогенезе нарушений углеводного обмена. Нарушение продукции гепсидина у пациентов с сахарным диабетом (СД) может носить двунаправленный характер и проявляться как снижением его продукции и сопровождаться синдромом перегрузки железом, так и повышением синтеза и приводить к развитию анемии хронических заболеваний. Установлено, что анемический синдром оказывает влияние на концентрацию гликированного гемоглобина, независимо от состояния углеводного обмена. Тем не менее не проводилось комплексного анализа механизмов дисрегуляции гепсидина и оценки взаимоотношения влияния нарушений феррокинетики и патологии углеводного обмена. Активно обсуждается вопрос ассоциации СД с развитием нейродегенеративных заболеваний, а также роль железа в патогенезе болезней Альцгеймера и Паркинсона. В данной статье приведен обзор данных зарубежной литературы касательно механизмов регуляции продукции гепсидина и нарушения обмена данного пептида при различных нозологиях, в том числе СД и нейродегенеративных заболеваниях. Представлены результаты исследований, направленных на поиск методов терапевтической коррекции нарушений феррокинетики, ассоциированных с дисрегуляцией гепсидина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; гепсидин; анемия хронических заболеваний; синдром перегрузки железом; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона

PATHOGENETIC ASPECTS OF HEPCIDIN METABOLISM AND FERROCINETICS DYSREGULATION IN CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

© Tatiana V. Saprina*, Anastasia P. Zima, Nadezhda N. Musina, Tatiana S. Prokhorenko, Alina V. Latypova, Natalia S. Shakhmanova, Svetlana V. Budeeva

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Hepcidin, a hormone regulating iron metabolism, has received attention for its role in the pathogenesis of dysregulations in carbohydrate metabolism. Hepcidin disorders in patients with diabetes mellitus are bi-directional: manifesting as iron overload syndrome in cases of decreased hepcidin production and as anaemia of chronic disease in cases of hepcidin hypersecretion. However, till date, detailed analyses of mechanisms underlying hepcidin dysregulation have not been conducted nor have the interactions of ferrocinecetic and carbohydrate-metabolic disorders been examined. An association between diabetes mellitus and neurodegenerative diseases as well as the role of iron metabolism in Alzheimer or Parkinson diseases is a subject of ongoing research. This review provides a summary of the current understanding of hepcidin regulation and its disorders in various diseases, including diabetes mellitus and neurodegenerative diseases. In addition, we provide an overview of the available therapies that address ferrocinecetic disorders resulting from the dysregulation of hepcidin.

KEYWORDS: diabetes mellitus; hepcidin; anemia of chronic disease; iron overload; Alzheimer disease; Parkinson disease

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ГЕПСИДИНА

Впервые гепсидин был описан в 2000 г. как новое белковое соединение, обладающее противомикробными свойствами и являющееся одним из факторов врожденного иммунитета [1, 2]. Продукция гепсидина кодируется геном *HAMP* (hepcidin antimicrobial peptide) и имеет преимущественно печеночное происхождение, однако некоторые исследования показали, что данный пептид также синтезируется адипоцитами, макрофагами, β -клетками поджелудочной железы и клетками почек [3–5]. В то же время нет данных относительно удельного вклада этих органов в продукцию и метаболизм гепсидина. Регуляция синтеза данного пептида осуществляется несколькими различными механизмами, включая гипок-

сию, воспаление, оксидативный стресс, эритропоэз и метаболизм железа, кроме того, было показано, что синтез гепсидина ассоциирован с секрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы [4, 6, 7].

Известно, что собственно анемия и концентрация сывороточного железа контролируют уровень экспрессии мРНК гепсидина [8]. Поступление железа приводит к активации рецепторов трансферрина 1 и 2 типа, а также рецепторов костного морфогенетического протеина 6 (BMP6), запуская сигнальный BMP-путь с участием белка гемоювелина и белка гемохроматоза, исходом которого является активация синтеза гепсидина [9, 10]. Снижение концентрации сывороточного железа и развитие анемического синдрома индуцируют транскрипцию трансмембранной протеазы серина-6 (TMPRSS6) и мультифункционального трансмембранного рецептора неогенина,

разрушающего гемоувелин, что приводит к деактивации BMP-сигнального пути и, соответственно, замедлению образования гепсидина [11–14].

Изменение метаболизма железа при воспалении обусловлено гиперпродукцией интерлейкинов 1, 6 и 22 (IL-1, IL-6, IL-22), воздействующих на экспрессию гена *HAMP* через SMAD/STAT3-сигнальный путь и приводящих к усилению транскрипции гепсидина [15, 16]. Так, исследование, проводившееся на здоровых добровольцах, показало, что введение IL-6 приводит к повышению содержания гепсидина в моче и снижению концентрации сывороточного железа [17]. Супрессивным действием на продукцию гепсидина обладает гормон эритроферрон, впервые описанный L. Kautz и соавт. (2014) [18]. Образование данного гормона происходит в эритроцитах в ответ на повышение продукции эритропоэтина. Во многих исследованиях была показана роль витаминов, особенно обладающих антиоксидантным действием, в регуляции продукции гепсидина. Так, в промоутерной области гена гепсидина *HAMP* имеется сайт связывания для витамина D, дефицит которого ассоциирован с развитием анемии в когорте пожилых пациентов и пациентов, получающих терапию гемодиализом [19, 20]. В исследовании *in vitro*, проводимом J. Vacchetta и соавт. (2014), было продемонстрировано снижение транскрипции гена *HAMP* в линии клеток HepG2 и моноцитах под воздействием витамина D [21]. Данный механизм реализуется за счет связывания витамина D с промоутерной областью гена гепсидина, подавляя его экспрессию. В еще одном исследовании (S.M. Zughayer и соавт., 2014) было показано снижение концентрации гепсидина, IL-1 β и IL-6 в крови после введения 1,25(OH) $_2$ D и улучшение течения анемии, развившейся на фоне хронической болезни почек (ХБП) [22].

T. Ganz (2011) была предложена классификация заболеваний, ассоциированных с нарушением метаболизма гепсидина, на первичные и вторичные нарушения его обмена [16]. К первичным нарушениям относятся механизмы, вовлеченные в контроль синтеза данного пептида и сопровождающиеся повышением, снижением или полным прекращением его синтеза. Дефицит гепсидина приводит к неадекватной абсорбции и аккумуляции железа в организме. Установлено, что причиной наследственных форм гемохроматоза являются мутации генов *HFE*, *HJV*, *TFR2*, *SLC40A1* и гена гепсидина *HAMP* [23–27]. Избыточная продукция гепсидина с развитием тяжелых форм железодефицитной анемии, рефрактерной к терапии препаратами железа, ассоциирована с мутациями в 17 различных полиморфных вариантах гена *TMPRSS6* [28].

Вторичные заболевания, связанные с нарушением метаболизма гепсидина, являются самостоятельной патологией, постепенно приводящей к изменению сывороточной концентрации гепсидина и метаболизма железа. К таким заболеваниям относятся хронические заболевания печени и ХБП, онкологические заболевания, анемия воспалительной этиологии, нейродегенеративные заболевания, а также сахарный диабет и ожирение.

ГЕПСИДИН И ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Основным местом продукции гепсидина являются гепатоциты. Дизрегуляция экспрессии гепсидина при хро-

нических заболеваниях печени является фактором, способствующим перегрузке печени железом, и может приводить к развитию инсулинорезистентности, фиброза, а также повышать вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы [29]. В то же время накопление железа в гепатоцитах при снижении сывороточной концентрации гепсидина препятствует связыванию транскрипционных факторов с ДНК и нарушает печеночный синтез данного пептида, усугубляя развитие синдрома перегрузки железом [30].

ГЕПСИДИН И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Почки являются основным органом, обеспечивающим клиренс гепсидина. При заболеваниях почек происходит снижение скорости клубочковой фильтрации и клиренса гепсидина, что также способствует развитию анемического синдрома [31]. Результаты недавних исследований показали, что повышение сывороточной концентрации гепсидина у пациентов с ХБП вносит вклад в повышение концентрации ферритина сыворотки крови, снижение доступности железа для участия в эритропоэзе и снижение содержания гемоглобина [32]. Поскольку ХБП сопровождается наличием воспаления, продукция IL-6 и IL-1 β поддерживает активацию сигнального пути JAK/STAT, повышая транскрипцию гена *HAMP* и, соответственно, синтез гепсидина. Таким образом, развитие анемии при ХБП обусловлено двумя механизмами: снижением доступности запасов железа и наличием воспаления [33–35].

ГЕПСИДИН И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Во многих исследованиях была показана роль гепсидина в развитии нарушений углеводного обмена, однако полученные результаты оказались противоречивыми. Согласно данным литературы, нарушение синтеза гепсидина у пациентов с сахарным диабетом (СД) проявлялось как снижением его продукции [36, 37] и сопровождалось синдромом перегрузки железом, так и повышением синтеза и приводило к развитию анемии хронических заболеваний [38].

Перегрузка железом часто сопровождается состоянием инсулинорезистентности и предрасполагает к развитию СД 2 типа [39, 40], в то время как терапевтическое вмешательство, направленное на снижение запасов железа, улучшает чувствительность тканей к инсулину [41]. Исследование M. Luque-Ramirez (2007) показало, что назначение пациенткам с синдромом поликистозных яичников метформина приводит к снижению запасов железа и значительному улучшению чувствительности к инсулину [42]. Проспективное популяционное исследование Brunek Study, направленное на изучение эпидемиологии и патогенеза кардиоваскулярных заболеваний и факторов риска относительно их развития, за период с 2000 по 2010 гг. выявило, что среди пациентов с впервые выявленным или ранее диагностированным СД соотношение гепсидин/ферритин было значительно ниже в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена [43]. Экспериментальные исследования продемонстрировали влияние перегрузки железом на продукцию адипокинов: повышающее в отношении резистина

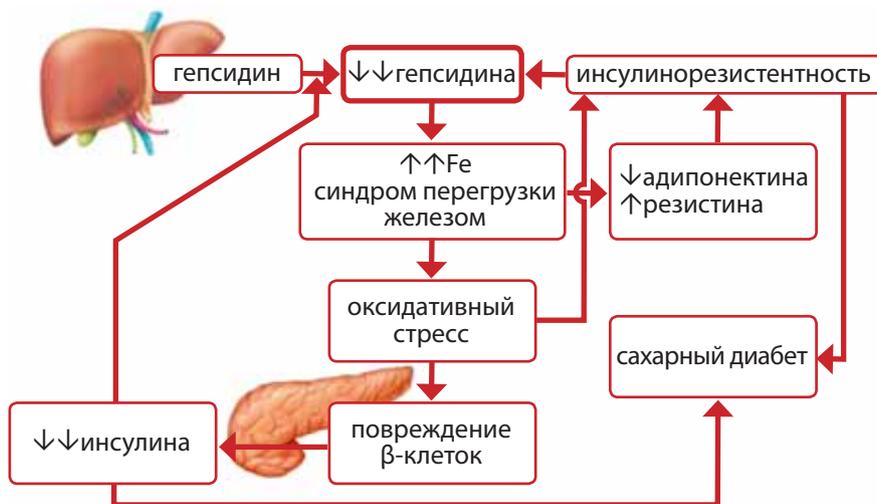


Рис. 1. Сахарный диабет и дефицит синтеза гепсидина.

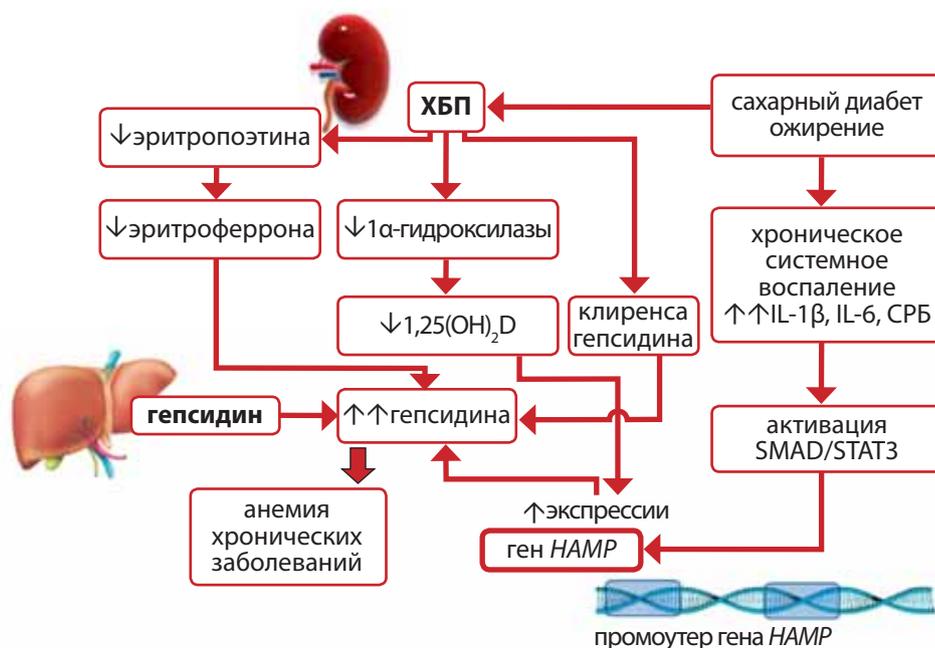


Рис. 2. Сахарный диабет и избыточная продукция гепсидина.

и понижающее в отношении адипонектина, также способствующее прогрессированию инсулинорезистентности [44].

Таким образом, можно предположить взаимное влияние метаболизма гепсидина и нарушений углеводного обмена: снижение продукции гепсидина приводит к развитию перегрузки железом, провоцирующей оксидативный стресс. Оксидативный стресс повреждает β-клетки поджелудочной железы, нарушая синтез инсулина. С учетом данных об ассоциации секреции гепсидина и инсулина можно предположить, что снижение продукции инсулина будет сопровождаться нарушением образования гепсидина, усиливая выраженность синдрома перегрузки железом. Кроме того, избыточное содержание железа в крови усугубляет инсулинорезистентность как за счет непосредственного влияния оксидативного стресса, так и за счет подавления образования адипонектина и усиления продукции резистина. Инсулинорезистентность при этом способствует еще большему снижению синтеза гепсидина, замыкая порочный круг (рис. 1).

Как уже отмечалось, одним из основных индукторов синтеза гепсидина в печени является повышение концентрации провоспалительных цитокинов в крови, в том числе IL-6 [45]. Известно, что СД и ожирение относятся к состояниям, сопровождающимся хроническим системным воспалением и повышением уровня провоспалительных маркеров – IL-1β, IL-6, С-реактивного белка, активирующих сигнальный STAT-путь с повышением экспрессии гена *HAMP* и синтеза гепсидина, приводя к развитию анемии хронических заболеваний. Помимо данного механизма развития анемии при СД, возможной причиной дисрегуляции синтеза гепсидина является ХБП. С потерей функционирующей паренхимы почек и снижением клиренса креатинина регистрируется одновременное снижение продукции эритропоэтина, подавляющего в норме образование гепсидина гепатоцитами, что приводит к повышению уровня данного пептида. Было также показано, что с развитием ХБП нарушается клиренс самого гепсидина и повышается его аккумуляция в плазме крови, ограничивая биодоступность железа и усугубляя течение анемии хронических заболеваний [46]. Потеря

функционирующей паренхимы почек с течением СД сопровождается и снижением 1 α -гидроксилазной активности почек, и нарушением образования 1,25(OH) $_2$ D, при этом нарушается связывание витамина D с промоторной областью гена гепсидина *HAMP*, не происходит подавления его экспрессии, что приводит к гиперпродукции гепсидина. Кроме того, гиперинсулинемия, развивающаяся как компенсаторный механизм при инсулинорезистентности, вносит вклад в увеличение концентрации гепсидина [4] в крови и развитие анемического синдрома (рис. 2).

В исследовании R. Rametta (2016) было отмечено, что нарушения феррокинетики при дисметаболическом синдроме перегрузки железом и наследственным гемохроматозе могут иметь различный патофизиологический характер. Было установлено, что у пациентов с синдромом перегрузки железом, развившимся на фоне метаболических нарушений, концентрация гепсидина, как базального, так и стимулированного в ходе перорального теста толерантности к железу, была выше в сравнении с группой здорового контроля и группой пациентов с гемохроматозом, что, по мнению авторов, могло отражать состояние гепсидинорезистентности [47].

Снижение запасов железа и развитие анемии оказывают влияние на концентрацию гликированного гемоглобина, независимо от состояния углеводного обмена [48]. Гликирование гемоглобина является необратимым процессом. При дефиците железа образование новых красных клеток крови снижается и, соответственно, происходит удлинение срока жизни уже циркулирующих эритроцитов, что приводит к завышению результата измерения концентрации гликированного гемоглобина [49]. Еще одним состоянием, способным приводить к ложному повышению концентрации гликированного гемоглобина, является беременность. Исследование A.L. Christy и соавт. (2014) [48] показало, что причиной такого повышения являлась железodefицитная анемия, развившаяся во время беременности, а не сама беременность. Поскольку железodefицитная анемия и анемия хронических заболеваний часто сопровождают беременность, в работе K.Hashimoto и соавт. (2008) [50] было высказано предположение, что гликированный гемоглобин не является оптимальным методом диагностики нарушений углеводного обмена в данной когорте пациенток и может быть заменен исследованием гликированного альбумина. Аналогично развитие и прогрессирование ХБП у пациентов с СД сопровождается развитием анемического синдрома, способного затруднять гликемический контроль на основании оценки гликогемоглобина. Таким образом, остается нерешенным вопрос относительно выбора оптимального метода диагностики нарушений углеводного обмена и гликемического контроля у пациентов с дисрегуляцией феррокинетики.

ГЕПСИДИН И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Железо является необходимым кофактором метаболических процессов центральной нервной системы, включая оксидативное фосфорилирование, синтез миелина и образование нейротрансмиттеров, а также участвует в метаболизме оксида азота и транспорте кислоро-

да. С возрастом в моторной, префронтальной, сенсорной коре и в таламусе происходит аккумуляция железа [51]. Накопление железа в этих областях головного мозга вносит вклад в процесс перекисного окисления липидов нервных клеток и приводит к активации иммунного ответа нервной системы, способствуя развитию нейродегенеративных заболеваний. При болезни Альцгеймера отложение железа происходит в нейритических бляшках и нейрофибриллярных белках. Гистохимический анализ головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера показал, что в поврежденных нейронах снижены концентрации гепсидина и ферропортина [52]. Было показано, что у крыс с перегрузкой железом центральной нервной системы лечение гепсидином приводило к снижению концентрации белков, вовлеченных в метаболизм железа в головном мозге (TfR1, DMT1, и Fpn1), что позволяет предположить возможность применения препаратов гепсидина в качестве фармакологической терапии заболеваний, связанных с перегрузкой железом головного мозга [53]. Была показана роль аккумуляции железа в структурах головного мозга и при других нейродегенеративных заболеваниях, в том числе – при болезни Паркинсона. При данном заболевании отложение железа обнаруживалось в базальных ганглиях, бледном шаре и черной субстанции [54]. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано, что концентрация железа в черной субстанции коррелировала с тяжестью течения болезни Паркинсона [55]. Было установлено, что железо индуцирует конверсию альфа-спиральной конформации альфа-синуклеина, белка, являющегося основным компонентом телец Леви при болезни Паркинсона, с образованием линейной бета-конформации, более склонной к образованию агрегатов [56].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГЕПСИДИНА

В литературе представлены данные относительно возможных методов терапии нарушений метаболизма гепсидина. Так, E. Ramos и соавт. (2012) был синтезирован PR65, аминокислотная последовательность, представляющая собой прототип гепсидина, – минигепсидин. Данный препарат вводился подкожно два раза в неделю мышам с нокаутом гена *HAMP*, у которых наблюдался синдром перегрузки железом. После введения препарата отмечалось снижение содержания железа в кардиальной и печеночной ткани, снижение абсорбции и накопления железа в селезенке и двенадцатиперстной кишке. При введении больших доз минигепсидина PR65 у мышей развивалась анемия [57]. Еще одной альтернативой лечения синдрома перегрузки железом может стать применение ингибиторов TMPRSS6 за счет активации сигнального BMP-пути и подавления синтеза гепсидина. В эксперименте на мышах с бета-талассемией было показано, что применение малой интерферирующей РНК siRNA для подавления активности TMPRSS6 наряду с хелатирующей терапией приводило к повышению концентрации гепсидина в сыворотке крови [58].

При воспалительных заболеваниях, сопровождающихся повышением уровня провоспалительных цитокинов и развитием анемического синдрома, было предложено применение антител к IL-6 с целью деактивации

JAK/STAT-сигнального пути и подавлению образования гепсидина. На модели обезьян с коллаген-индуцированным артритом M. Hashizume и соавт. (2010) показали, что применение тоцилизумаба – антител к рецепторам IL-6 в течение 1 нед снижало концентрацию С-реактивного белка и улучшало течение железодефицитной анемии, индуцированной воспалением [59]. В работе F. Shwoebel (2013) были представлены результаты применения Spiegelmer NOX-H94 – L-олигорибонуклеотида, способного связывать гепсидин. В эксперименте на обезьянах с анемией, индуцированной воспалением, внутривенное введение NOX-H94 значительно улучшало течение анемии и повышало концентрацию гепсидина в сыворотке крови [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день в литературе представлены отдельные данные относительно роли гепсидина в метаболизме железа и развитии синдрома перегрузки железом или анемии хронических заболеваний, в том числе на фоне СД. Описаны источники продукции гепсидина и изменения секреции данного пептида при СД, при этом не проводилось исследования удельного вклада каждого источника синтеза гепсидина в системный уровень данного пептида, не изучалась степень функциональной значимости патологии этих органов в нарушении обмена гепсидина и феррокинетики. Изучение продукции гепсидина в группах пациентов с СД и различными уровнями продукции инсулина и клиренса креатинина позволит оценить функциональную значимость повышающего и понижающего механизмов

дизрегуляции гепсидина при нарушениях углеводного обмена. С учетом наличия ассоциации между развитием СД и нейродегенеративных заболеваний (в т.ч. болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона), прогностически значимым представляется исследование феррокинетики у пациентов с сочетанием нарушений углеводного обмена и нейродегенеративных заболеваний. Актуальными представляются также вопросы сравнительного изучения различных методов оценки гликемического контроля у пациентов с нарушениями феррокинетики (синдром перегрузки железом, анемии), оценка эффектов нарушений метаболизма гепсидина и феррокинетики на риск развития и скорость прогрессирования диабетических микроангиопатий, а также оценка влияния нарушений метаболизма гепсидина на лабильность гликемии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке гранта РФФИ р_а № 16-44-700246.

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

Участие авторов. Т.В. Саприна – концепция и дизайн статьи, анализ данных, редактирование; А.П. Зима – анализ данных, редактирование; Н.Н. Мусина – сбор материала, анализ данных, подготовка текста статьи; Т.С. Прохоренко – анализ данных, редактирование; А.В. Латыпова – сбор материала, анализ данных; Н.С. Шахманова – сбор материала, анализ данных; С.В. Будеева – сбор материала, анализ данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Krause A, Neitz S, Mägert H-J, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett.* 2000;480(2-3):147-150. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01920-7
- Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver. *J Biol Chem.* 2001;276(11):7806-7810. doi: 10.1074/jbc.M008922200
- Sow FB, Florence WC, Satoskar AR, et al. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis. *J Leukoc Biol.* 2007;82(4):934-945. doi: 10.1189/jlb.0407216
- Kulaksiz H, Fein E, Redecker P, et al. Pancreatic beta-cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide. *J Endocrinol.* 2008;197(2):241-249. doi: 10.1677/JOE-07-0528
- Addo L, Ikuta K, Tanaka H, et al. The three isoforms of hepcidin in human serum and their processing determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-tandem MS). *Int J Hematol.* 2016;103(1):34-43. doi: 10.1007/s12185-015-1885-y
- De Domenico I, Zhang TY, Koenig CL, et al. Hepcidin mediates transcriptional changes that modulate acute cytokine-induced inflammatory responses in mice. *J Clin Invest.* 2010;120(7):2395-2405. doi: 10.1172/JCI42011
- Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* 2013;27(1):41-53. doi: 10.1016/j.blre.2012.12.003
- Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(7):4596-4601. doi: 10.1073/pnas.072632499
- Kautz L, Meynard D, Monnier A, et al. Iron regulates phosphorylation of Smad1/5/8 and gene expression of Bmp6, Smad7, Id1, and Atoh8 in the mouse liver. *Blood.* 2008;112(4):1503-1509. doi: 10.1182/blood-2008-03-143354
- D'Alessio F, Hentze MW, Muckenthaler MU. 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
- Silvestri L, Pagani A, Nai A, et al. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab.* 2008;8(6):502-511. doi: 10.1016/j.cmet.2008.09.012
- Du X, She E, Gelbart T, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science.* 2008;320(5879):1088-1092. doi: 10.1126/science.1157121
- Lee DH, Zhou LJ, Zhou Z, et al. Neogenin inhibits HJV secretion and regulates BMP-induced hepcidin expression and iron homeostasis. *Blood.* 2010;115(15):3136-3145. doi: 10.1182/blood-2009-11-251199
- Enns CA, Ahmed R, Zhang AS. Neogenin interacts with matriptase-2 to facilitate hemojuvelin cleavage. *J Biol Chem.* 2012;287(42):35104-35117. doi: 10.1074/jbc.M112.363937
- Armitage AE, Eddowes LA, Gileadi U, et al. Hepcidin regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood.* 2011;118(15):4129-4139. doi: 10.1182/blood-2011-04-351957
- Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117(17):4425-4433. doi: 10.1182/blood-2011-01-258467
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1271-1276. doi: 10.1172/JCI20945
- Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet.* 2014;46(7):678-684. doi: 10.1038/ng.2996
- Perlstein TS, Pande R, Berliner N, Vanasse GJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood.* 2011;117(10):2800-2806. doi: 10.1182/blood-2010-09-309708

20. Kumar VA, Kujubu DA, Sim JJ, et al. Vitamin D supplementation and recombinant human erythropoietin utilization in vitamin D-deficient hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2011;24(1):98-105. doi: 10.5301/jn.2010.1830
21. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(3):564-572. doi: 10.1681/ASN.2013040355
22. Zughayer SM, Alvarez JA, Sloan JH, et al. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1(1):19-25. doi: 10.1016/j.jcte.2014.01.003
23. Pantopoulos K. Function of the hemochromatosis protein HFE: lessons from animal models. *World J Gastroenterol.* 2008;14(45):6893-6901. doi: 10.3748/wjg.14.6893
24. Pietrangelo A, Caleffi A, Henrion J, et al. Juvenile hemochromatosis associated with pathogenic mutations of adult hemochromatosis genes. *Gastroenterology.* 2005;128(2):470-479. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.057
25. Speletas M, Kioumi A, Loules G, et al. Analysis of SLC40A1 gene at the mRNA level reveals rapidly the causative mutations in patients with hereditary hemochromatosis type IV. *Blood Cells Mol Dis.* 2008;40(3):353-359. doi: 10.1016/j.bcmd.2007.09.011
26. Altes A, Bach V, Ruiz A, et al. Mutations in HAMP and HJV genes and their impact on expression of clinical hemochromatosis in a cohort of 100 Spanish patients homozygous for the C282Y mutation of HFE gene. *Ann Hematol.* 2009;88(10):951-955. doi: 10.1007/s00277-009-0705-y
27. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53(1):3-22. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001
28. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet.* 2008;40(5):569-571. doi: 10.1038/ng.130
29. Fargion S, Valenti L, Fracanzani AL. Beyond hereditary hemochromatosis: new insights into the relationship between iron overload and chronic liver diseases. *Dig Liver Dis.* 2011;43:89-95. doi: 10.1016/j.dld.2010.07.006
30. Milic S, Mikolasevic I, Orlic Let al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. *Med Sci Monit.* 2016;22:2144-2151. doi: 10.12659/MSM.896494
31. Taes YE, Wuys B, Boelaert JR, et al. Prohepcidin accumulates in renal insufficiency. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(4):387-389. doi: 10.1515/CCLM.2004.069
32. Tsuchiya K, Nitta K. Heparin is a potential regulator of iron status in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial.* 2013;17(1):1-8. doi: 10.1111/1744-9987.12001
33. Macdougall IC, Malyszko J, Hider RC, Bansal SS. Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(9):1681-1689. doi: 10.2215/CJN.05990809
34. Uehata T, Tomosugi N, Shoji T, et al. Serum hepcidin-25 levels and anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):1076-1083. doi: 10.1093/ndt/gfr431
35. Barsan L, Stanciu A, Stancu S, et al. Bone marrow iron distribution, hepcidin, and ferroportin expression in renal anemia. *Hematology.* 2015;20(9):543-552. doi: 10.1179/1607845415Y0000000004
36. Aregbesola A, Voutilainen S, Virtanen JK, et al. Serum hepcidin concentrations and type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2015;6(7):978-982. doi: 10.4239/wjcd.v6.i7.978
37. Sam AH, Busbridge M, Amin A, et al. Heparin levels in diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Diabet Med.* 2013;30(12):1495-1499. doi: 10.1111/dme.12262
38. Jiang F, Sun ZZ, Tang YT, et al. Heparin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(1):43-48. doi: 10.1016/j.diabres.2011.03.028
39. Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab.* 2013;17(3):329-341. doi: 10.1016/j.cmet.2013.02.007
40. Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, et al. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(7):671-681. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.04.005
41. Equitani F, Fernandez-Real JM, Menichella G, et al. Bloodletting ameliorates insulin sensitivity and secretion in parallel to reducing liver iron in carriers of HFE gene mutations. *Diabetes Care.* 2008;31(1):3-8. doi: 10.2337/dc07-0939
42. Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, et al. Increased body iron stores of obese women with polycystic ovary syndrome are a consequence of insulin resistance and hyperinsulinism and are not a result of reduced menstrual losses. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2309-2313. doi: 10.2337/dc07-0642
43. Pechlaner R, Weiss G, Bansal S, et al. Inadequate hepcidin serum concentrations predict incident type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(2):187-192. doi: 10.1002/dmrr.2711
44. Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R, et al. Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance. *Am J Pathol.* 2013;182(6):2254-2263. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.02.019
45. McCranor BJ, Langdon JM, Prince OD, et al. Investigation of the role of interleukin-6 and hepcidin antimicrobial peptide in the development of anemia with age. *Haematologica.* 2013;98(10):1633-1640. doi: 10.3324/haematol.2013.087114
46. Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(9):1434-1443. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.014
47. Rametta R, Dongiovanni P, Pelusi S, et al. Heparin resistance in dysmetabolic iron overload. *Liver Int.* 2016;36(10):1540-1548. doi: 10.1111/liv.13124
48. Christy AL, Manjrekar PA, Babu RP, et al. Influence of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels in diabetic individuals with controlled plasma glucose levels. *Iran Biomed J.* 2014;18(2):88-93. doi: 10.6091/ibj.1257.2014
49. Sluiter WJ, Van Essen LH, Reitsma WD, Doorenbos H. Glycosylated HbA1c and iron deficiency. *Lancet.* 1980;316(8193):531-532. doi: 10.1016/s0140-6736(80)91853-x
50. Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, et al. A1C but not serum glycosylated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care.* 2008;31(10):1945-1948. doi: 10.2337/dc08-0352
51. Crichton RR, Dexter DT, Ward RJ. Brain iron metabolism and its perturbation in neurological diseases. *J Neural Transm (Vienna).* 2011;118(3):301-314. doi: 10.1007/s00702-010-0470-z
52. Raha AA, Vaishnav RA, Friedland RP, et al. The systemic iron-regulatory proteins hepcidin and ferroportin are reduced in the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2013;1:55. doi: 10.1186/2051-5960-1-55
53. Du F, Qian ZM, Luo Q, et al. Heparin Suppresses Brain Iron Accumulation by Downregulating Iron Transport Proteins in Iron-Overloaded Rats. *Mol Neurobiol.* 2015;52(1):101-114. doi: 10.1007/s12035-014-8847-x
54. Kurian MA, McNeill A, Lin JP, Maher ER. Childhood disorders of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(5):394-404. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03955.x
55. Pyatigorskaya N, Sharman M, Corvol JC, et al. High nigral iron deposition in LRRK2 and Parkin mutation carriers using R2* relaxometry. *Mov Disord.* 2015;30(8):1077-1084. doi: 10.1002/mds.26218
56. Uversky VN, Li J, Fink AL. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular NK between Parkinson's disease and heavy metal exposure. *J Biol Chem.* 2001;276(47):44284-44296. doi: 10.1074/jbc.M105343200
57. Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, et al. Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis. *Blood.* 2012;120(18):3829-3836. doi: 10.1182/blood-2012-07-440743
58. Schmidt PJ, Racie T, Westerman M, et al. Combination therapy with a Tmprss6 RNAi-therapeutic and the oral iron chelator deferiprone additively diminishes secondary iron overload in a mouse model of beta-thalassemia intermedia. *Am J Hematol.* 2015;90(4):310-313. doi: 10.1002/ajh.23934
59. Hashizume M, Uchiyama Y, Horai N, et al. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, improved anemia in monkey arthritis by suppressing IL-6-induced hepcidin production. *Rheumatol Int.* 2010;30(7):917-923. doi: 10.1007/s00296-009-1075-4
60. Schwoebel F, van Eijk LT, Zboralski D, et al. The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys. *Blood.* 2013;121(12):2311-2315. doi: 10.1182/blood-2012-09-456756

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Саприна Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор [**Tatiana V. Saprina**, MD, PhD, Professor]; адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2, Moscovski Trakt, Tomsk, 634050 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

Зима Анастасия Павловна, д.м.н., профессор [Anastasia P. Zima, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>; eLibrary SPIN: 5710-4547; e-mail: zima2302@gmail.com

Мусина Надежда Нурлановна, аспирант [Nadezhda N. Musina, MD, PhD student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7148-6739>; eLibrary SPIN: 3468-8160; e-mail: nadiezhdamusina@mail.ru

Прохоренко Татьяна Сергеевна, к.м.н., н.с. [Tatiana S. Prokhorenko, MD, PhD, research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8016-4755>; eLibrary SPIN: 1495-4127; e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

Латыпова Алина Викторовна, аспирант [Alina V. Latypova, MD, PhD student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0676-3968>; eLibrary SPIN: 3018-8453; e-mail: lina.lae@gmail.com

Шахманова Наталья Сергеевна, аспирант [Natalia S. Shakhmanova, MD, PhD student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2669-8393>; eLibrary SPIN: 3835-5043; e-mail: shakhmanovanatasha@gmail.com

Будеева Светлана Васильевна [Svetlana V. Budeeva, MD, postgraduate student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2460-467X>; eLibrary SPIN: 3545-8576; e-mail: budeeva.svetlana@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Саприна Т.В., Зима А.П., Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С., Латыпова А.В., Шахманова Н.С., Будеева С.В. Патогенетические аспекты нарушения метаболизма гепсидина и феррокинетики при патологии углеводного обмена // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №6. — С. 506-512. doi: 10.14341/DM9378

TO CITE THIS ARTICLE:

Saprina TV, Zima AP, Musina NN, Prokhorenko TS, Latypova AV, Shakhmanova NS, Budeeva SV. Pathogenetic aspects of hepcidin metabolism and ferrocineitics dysregulation in carbohydrate metabolism disorders. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(6):506-512. doi: 10.14341/DM9378