

Генетически обусловленные нарушения обмена железа

М.Е. Лохматова, Н.С. Сметанина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В обзоре представлена информация о генетически обусловленных заболеваниях вследствие нарушения обмена железа, основные аспекты обмена железа в норме, рассмотрены механизмы его нарушений при каждой из описанных патологий. Обзор содержит информацию об основных клинических проявлениях, изменениях лабораторных показателей и принципах терапии.

Ключевые слова: нарушения обмена железа, гемохроматоз, IRIDA, сидеробластные анемии, ферропортин, гепсидин, атрансферринемия, ацерулоплазминемия.

Inherited disorders of iron metabolism

M.E. Lohmatova, N.S. Smetanina

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

The presented review provides information about genetic diseases associated with impaired iron metabolism, includes the main aspects of normal iron metabolism, the mechanisms of its disruption for each described pathology. The review also presents information about major clinical manifestation, changes in laboratory parameters and the principles of therapy.

Key words: disorders of iron metabolism, hemochromatosis, IRIDA, sideroblastic anemias, ferroportin, hepcidin, attransferrinemia, aceruloplasminemia.

Достижения в области изучения биологии метаболизма железа и его регуляции значительно расширили наши знания о заболеваниях, связанных с нарушением его обмена. Генетически обусловленные нарушения обмена железа могут сопровождаться как перегрузкой железом, так и его дефицитом [1–4]. В таблице представлены заболевания, сопровождающиеся перегрузкой железом, развивающейся в результате генетически обусловленных дефектов белков, участвующих в абсорбции, транспорте, утилизации или хранении железа в организме человека. Вместе с тем эти заболевания могут сопровождаться анемией различной степени выраженности. Для лучшего понимания процессов, происходящих при этих патологиях, схематически представляем нормальный обмен железа как на уровне организма в целом (см. рис. 1, 2), так и на клеточном уровне (см. рис. 3).

Нарушение абсорбции и рециркуляции железа

Наследственный гемохроматоз – генетически обусловленное нарушение метаболизма железа, приводящее к перегрузке организма железом и развитию органной недостаточности. Существуют пять типов заболевания, три из которых наследуются аутосомно-рецессивно. Это классический гемохро-

матоз, связанный с мутацией гена *HFE* (гемохроматоз, тип 1), ювенильный гемохроматоз, связанный с мутацией гена гемоювелина (*HJV*) (тип 2A), или гепсидин-зависимый (*HAMP*) (тип 2B), а также гемохроматоз, обусловленный мутацией гена, кодирующего трансферриновый рецептор 2 (*TFR2*) (тип 3) [2]. Все эти расстройства характеризуются резким снижением продукции гепсидина гепатоцитами, высоким насыщением трансферрина железом и высоким содержанием ферритина в сыворотке крови, накоплением железа в гепатоцитах с развитием фиброза и цирроза печени, а в особо тяжелых случаях – в других органах (поджелудочной железе, сердце, эндокринных железах). В зависимости от характера мутации тяжесть заболевания и возраст его клинического проявления могут варьировать.

При гемохроматозе 1-го типа средний возраст клинических проявлений – 50–70 лет – слабость, сонливость, артропатия, пигментация кожи, поражение печени (отложение железа в гепатоцитах с развитием фиброза, цирроза), сахарный диабет, эндокринопатия, кардиомиопатия, гипогонадотропный гипогонадизм. В общем анализе крови содержание гемоглобина (Hb) в норме или несколько повышено [1–10]. Выявленные к настоящему времени мутации гена *HFE* представлены на рисунке 4 [11]. Наиболее часто встречается гомозиготная мутация *C282Y*

Контактная информация:

Сметанина Наталия Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, врач-гематолог, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,

ул. Саморы Машела, 1

E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-83-91

Correspondence:

Nataliya S. Smetanina, MD, PhD, DSc, pediatric hematologist, Deputy Director of Institute of Hematology, Immunology and Cell Technology, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation; Professor at the Department of Hematology, Oncology and Radiation Therapy of Russian National Research University n.a. N.I. Pirogov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia, 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1 E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru

Таблица

Заболевания, возникающие вследствие нарушения абсорбции, транспорта, рециркуляции железа

Дефект	OMIM №	Фенотип	Наследование	Выявлено у человека	Модель на животных
Нарушение абсорбции железа					
IRIDA Железорезистентная железodefицитная анемия (дефект TMPRSS6)	#206200	Микроцитарная гипохромная анемия	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Дефицит гекстестина		Микроцитарная гипохромная анемия		Нет	Да
Нарушение транспорта/поступления железа					
Атрансферринемия	#209300	Микроцитарная гипохромная анемия Перегрузка железом	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Дефект <i>DMT1</i>	#206100	Микроцитарная гипохромная анемия Перегрузка железом	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Дефект <i>STEAP3/TSAP6</i>	#615234	Микроцитарная гипохромная анемия	Аутосомно-рецессивное	1 семья	Да
Гомозиготный дефект рецептора Tfr1		Нежизнеспособный		Нет	Да
Дефект <i>Sec1511</i>		Микроцитарная гипохромная анемия		Нет	Да
Дефект <i>ATP4a</i>		Микроцитарная гипохромная анемия		Нет	Да
Дефицит гастрина		Микроцитарная гипохромная анемия		Нет	Да
Нарушение рециркуляции железа					
Ацерулоплазминемия	#604290	Нормоцитарная нормохромная анемия, диабет, нейропатия	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Нарушение абсорбции и рециркуляции железа					
Наследственный гемохроматоз тип 1 (дефект HFE)	#235200	Слабость, сонливость, артропатия, пигментация кожи, поражение печени (отложение железа в гепатоцитах с развитием фиброза, цирроза), сахарный диабет, эндокринопатия, кардиомиопатия, гипогонадотропный гипогонадизм; Hb – в норме или несколько повышен, средний возраст – 50–70 лет	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Наследственный гемохроматоз тип 2A (дефект HJV)	#602390	Аналогичны типу 1, более раннее начало (< 30 лет, средний возраст – 10 лет), преобладают кардиомиопатия и гипогонадизм	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Наследственный гемохроматоз тип 2B (дефект HAMP)	#613313	Аналогичны типу 1, более раннее начало (< 30 лет, средний возраст 10 лет), преобладают кардиомиопатия и гипогонадизм	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Наследственный гемохроматоз тип 3 (дефект TFR2)	#604250	Аналогичны типу 1	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Наследственный гемохроматоз тип 4 (болезнь ферропортина)	#606069	Часто гипохромная микроцитарная анемия 1-й ст., редко – Hb в норме. Относительно типа 1 менее выражена слабость, сонливость, артропатия, пигментация кожи, поражение печени (чаще в купферовских клетках с развитием фиброза; реже – в гепатоцитах с развитием фиброза, цирроза), сахарный диабет, эндокринопатия, кардиомиопатия, гипогонадотропный гипогонадизм	Аутосомно-доминантное	Да	Да
Наследственный гемохроматоз тип 5 (дефект гена <i>FTH1</i>)	#615517	Незначительная слабость, пигментация кожи, поражение печени (отложение железа больше в гепатоцитах и меньше в купферовских клетках), Hb в норме	Аутосомно-доминантное	1 семья	Да

Рисунок 1

Схематичное представление гомеостаза железа в организме человека [5]

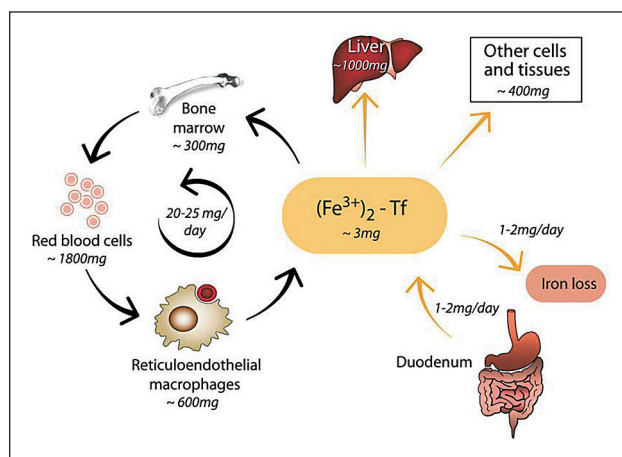


Рисунок 2

Роль гепсидина, белка гемохроматоза и других молекул в регуляции обмена железа в организме человека [5]

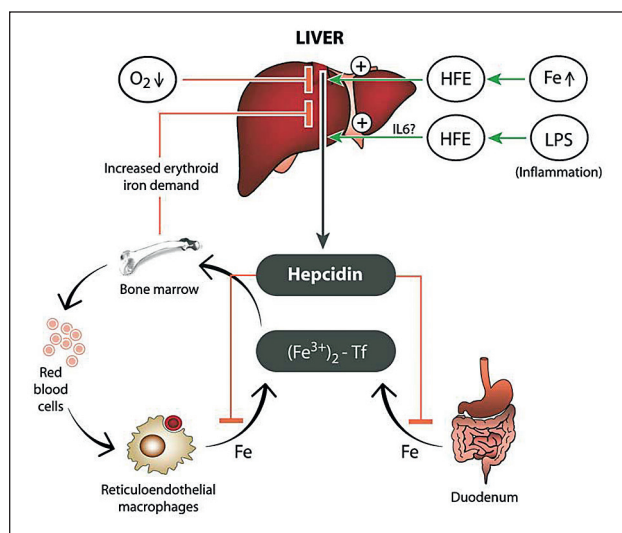
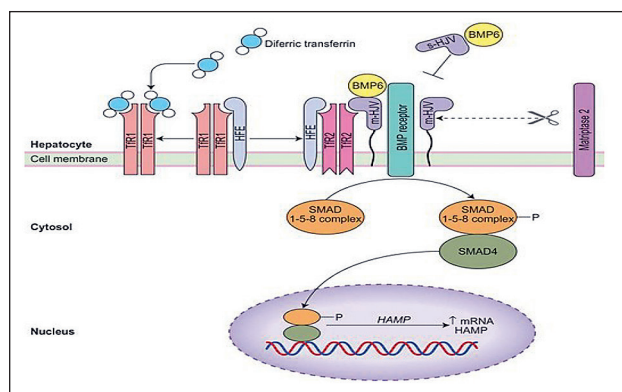


Рисунок 3

Схема нормальной регуляции экспрессии гена гепсидина (*HAMP*) железом [7]



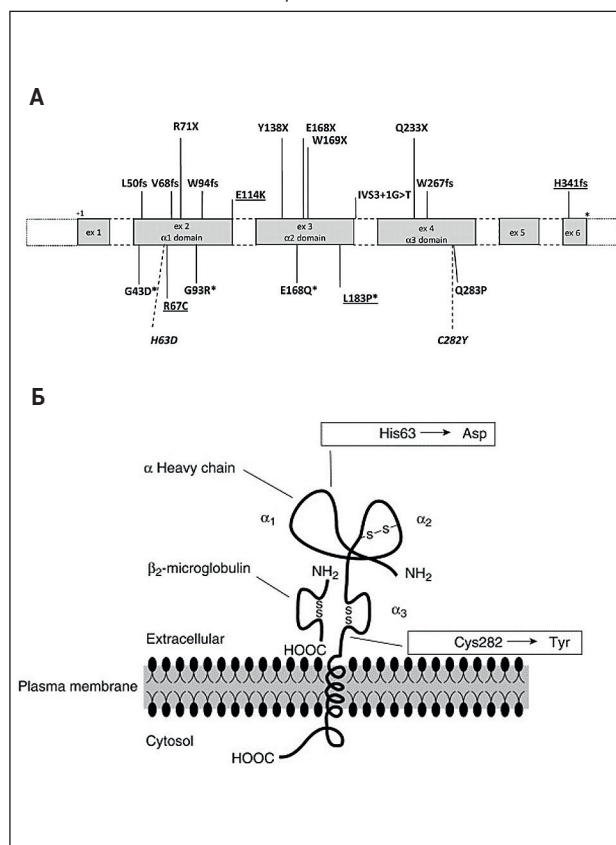
HFE при высоком насыщении трансферрина железом смещается от трансферринового рецептора 1 (TFR1) к трансферриновому рецептору 2 (TFR2). HFE и TFR2 взаимодействуют с корцептором BMP гемояуелином (HJV) и активируют транскрипцию гена *HAMP* через сигнальный путь BMP/SMAD. Вместе с тем тип I и тип II BMP рецепторов (BMPR) цитоплазматической мембраны индуцируют фосфорилирование активируемых рецептором белков SMAD (R-SMAD). Далее происходит формирование активных транскрипционных комплексов. Нагруженный железом трансферрин (diferric transferrin) конкурирует с HFE за TFR1, осуществляя «положительную» регуляцию. Матриптаза 2 (Matriptase 2) взаимодействует с мембранным HJV (m-HJV) и вызывает его фрагментацию с образованием растворимого HJV (s-HJV), который конкурирует с mHJV за BMP, осуществляя, таким образом, «негативную» регуляцию. Продукция s-HJV усиливается при дефиците железа и гипоксии.

(замена цистеина на тирозин в 282 кодоне) [1–3, 9, 11] гена *HFE*, которая приводит к более тяжелому течению заболевания, нежели компаунд-гетерозиготные мутации *C282Y/H63D* или гомозиготная мутация *H63D* (замена гистидина на аспарагин в 63 кодоне). Гетерозиготы по аллелю *C282Y* не имеют клинических проявлений перегрузки железом, но у этих пациентов могут быть признаки повышенного усвоения железа [1–3, 9, 10].

При гемохроматозе 2-го типа (ювенильный гемохроматоз) средний возраст начала клинических проявлений – около 10 лет. Заболевание связано с мутацией гена гемояуелина (*HJV*), который расположен в позиции 1q21 (тип 2A) (рис. 5), или гена, кодирующего гепсидин (*HAMP*), локализованного в позиции 19q13.12 (тип 2B) (рис. 6) [1–3, 9, 10–12]. В целом клинические проявления аналогичны гемохроматозу 1-го типа.

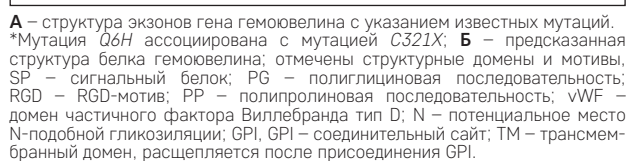
Рисунок 4

Схематичная структура гена *HFE* с указанием известных мутаций и белка наследственного гемохроматоза [11]

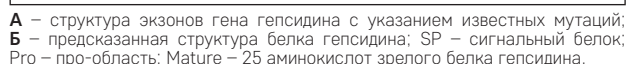


А – схематичная структура гена *HFE* (пунктиром указаны места типичных мутаций (*C282Y* и *H63D*), сплошными линиями – другие мутации, выявленные в сочетании с типичными у больных наследственным гемохроматозом 1 типа; Б – схематичная структура белка *HFE*: внеклеточная часть белка состоит из трех петель (α_1 , α_2 и α_3) с дисульфидными мостиками (-S-S-) внутри 2-й и 3-й петель. Структура белка *HFE* очень схожа с белками класса I главного комплекса гистосовместимости (MHC, Main Histocompatibility Complex), но *HFE* не участвует в антиген-презентации. Вместе с тем, как и другие белки класса I MHC, белок *HFE* физически связан с β_2 -макроглобулином. Основные мутации, приводящие к развитию наследственного гемохроматоза 1-го типа, отражены в рамках. Мутация в позиции 282 замена тирозина на цистеин (*Cys282Tyr*, *C282Y*) приводит к потере дисульфидного мостика в α_3 петле, что ведет к потере связи с β_2 -макроглобулином, в результате сокращается время нахождения белка на поверхности клеточной мембраны, повышается скорость перехода в эндоплазматический ретикулум и деградация. Мутация в позиции 63 замена гистидина на аспарагин (*His63Asp*, *H63D*) в α_1 петле меньше, чем *C282Y*, влияет на функцию белка.

Схематичная структура гена *HJV* с указанием известных мутаций и белка гемоювелина [13]

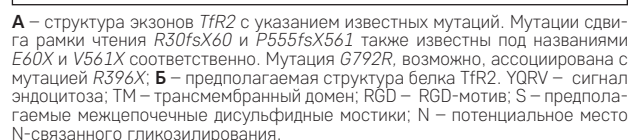


Схематичная структура гена *HAMP* с указанием известных мутаций и белка гепсидина [13]

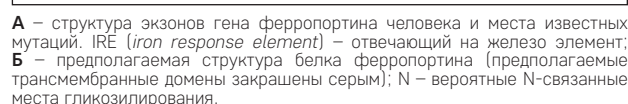


Наследственный гемохроматоз 4-го типа с ауто-сомно-доминантным путем наследования называется «болезнью ферропортина» и связан с мутациями в гене *SLC40A1*, расположенном в позиции 2q32.2, кодирующем ферропортин – единственный известный экспортер железа (рис. 8) [11, 13–17]. В случае нарушения железотранспортной способности ферропортина происходит отложение железа в купферовских клетках печени с развитием фиброза, при этом отмечают нормальное насыщение трансферрина железом, высокое содержание сывороточного ферритина и гипохромную микроцитарную анемию 1–2-й

Структура гена трансферринового рецептора 2-го типа человека (*TfR2*) и места известных мутаций [13]



Структура гена ферропортина и места известных мутаций [14]



Наследственный гемохроматоз 5-го типа с аутосомно-доминантным путем наследования связан с точковой мутацией в гене *IRE (iron-responsive element)* информационной РНК Н-субъединицы ферритина [18]. Измененный IRE имеет более высокое сродство к белку IRP (*iron-responsive protein*), что приводит к угнетению синтеза Н-субъединицы ферритина, а в дальнейшем – к накоплению железа в органах и тканях человека. Не исключается, что при

крови. Было показано, что мыши с гомозиготной делецией домена сериновой протеазы матриптазы-2 и с гомозиготной делецией гена *TMPRSS6* фенотипически схожи [21]. Внеклеточные части костного морфогенного белка (BMP) – BMP2, BMP4 и BMP6 – присоединяются к мембранному рецептору гемоувелину (m-HJV) и BMP-рецептору (BMPR), что является триггером фосфорилирования SMAD1, SMAD5, SMAD8 и образования гетеромерного комплекса со SMAD4. После прохождения в ядро гетеромерный комплекс SMAD стимулирует транскрипцию гена *HAMP*, который кодирует гепсидин (см. рис. 3). Образование гепсидина негативно регулируется растворимым гемоувелином (s-HJV) – антагонистом BMP, так как конкурирует с m-HJV за связь с BMP. Матриптаза-2 принимает непосредственное и активное участие в образовании s-HJV из m-HJV, что объясняет факт повышения гепсидина при мутации гена *TMPRSS6*, кодирующего матриптазу-2. Гепсидин в свою очередь интернализует ферропортин с поверхности мембраны энтероцитов и макрофагов, что приводит к блоку абсорбции железа в 12-перстной кишке и выходу железа из макрофагов [22–24]. В итоге развивается гипохромная микроцитарная анемия.

В настоящее время описано несколько пациентов с гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями гена *TMPRSS6*, которые влияют не только на домен сериновой протеазы, но и на другие структурные белковые домены матриптазы-2 (рис. 9) [25, 26]. У этих пациентов клинически выявляется длительно существующая анемия средней степени тяжести, которая отсутствовала при рождении и возникала в первые месяцы жизни. В общем анализе крови, помимо снижения гемоглобина, обращает на себя внимание резкое снижение эритроцитарных индексов (MCV, MCH). В крови этих больных отмечается снижение сывороточного железа и насыщение трансферрина железом, в то время как содержание ферритина в сыворотке крови может быть в пределах нормальных значений или незначительно снижено. Концентрация гепсидина в сыворотке крови особенно высока, в отличие от железодефицитной анемии, при которой содержание гепсидина снижено. Коррекция анемии у пациентов с IRIDA происходит очень медленно, часто полностью восстановить нормальную концентрацию гемоглобина не удается. Описаны несколько случаев успешного использования железа сульфата (*per os*) в сочетании с аскорбиновой кислотой (30 мг/сут); если эффект от препарата железа при приеме внутрь отсутствует, то используют парентеральные препараты железа, что также не обеспечивает полной компенсации анемии [27]. Опубликованы два случая успешного лечения IRIDA при совместном применении рекомбинантного эритропоэтина и парентерального препарата железа

[6, 28]. Ведутся исследования по использованию препаратов, снижающих концентрацию гепсидина в сыворотке крови (антигепсидиновые антитела, антагонисты гепсидина или вещества, разрушающие эндогенный гепсидин) [29–31].

Нарушение транспорта/поступления железа

Атрансферринемия (гипотрансферринемия) – крайне редкая, аутосомно-рецессивно наследуемая анемия, возникающая в результате дефицита лиганда трансферринового рецептора – трансферрина. Выраженная анемия и перегрузка железом, которое откладывается в некоторых тканях, включая печень, поджелудочную железу и сердце. Коррекция нарушений возможна при регулярных внутривенных инфузиях раствора трансферрина (доступно только в Японии, в других странах такое лекарственное средство не зарегистрировано) или свежзамороженной плазмы (СЗП). Такое лечение позволяет скорректировать анемию и обеспечить выживание и нормальное развитие пациента, поскольку обмен железа нормализуется [32].

Дефект DMT1 и STEAP3

У пациентов с выявленными мутациями генов *DMT1* [33] и *STEAP3* [34, 35] нарушается цикл трансферринового рецептора, что приводит к развитию гипохромной микроцитарной анемии, сопровождающейся перегрузкой железа. Трансмембранный протеин предстательной железы STEAP3 в клетках большинства тканей представлен слабо. Его содержание значимо в клетках костного мозга, печени и спинальных ганглий. STEAP3 располагается в эндосомах и на цитоплазматической мембране. Недостаток транспортера двухвалентных металлов (DMT1) приводит к гипохромной микроцитарной анемии и перегрузке железом. В норме транскрипция гена *DMT1* усиливается в условиях гипоксии. Информационная РНК DMT1 активируется низким содержанием железа в цитоплазме клеток, что сопровождается повышением интенсивности трансляции и приводит в итоге к повышению количества DMT1 на поверхности мембраны клеток, что в свою очередь сопровождается повышением поступления железа в клетки.

Пациенты с нарушением метаболизма железа вследствие мутаций генов *DMT1* и *STEAP3* встречаются крайне редко: известны менее 10 семей с мутацией гена *DMT1* и только одна – с мутацией гена *STEAP3*. При обеих нозологиях пациенты имеют микроцитарную анемию различной степени тяжести (как правило, менее тяжелую, чем при гипотрансферринемии), высокое насыщение трансферрина железом и высокий ферритин сыворотки, а также, как при анемии с вторичной перегрузкой железа, снижается продукция гепсидина. Пациенты с мутаци-

ями гена *DMT1* отвечают на терапию эритропоэз-стимулирующими агентами повышением концентрации гемоглобина на 10–20 г/л, но без морфологического изменения эритроцитов [26, 35]. Описаны три сиблинга с комплексным дефектом гена *STEAP3*, сочетанием миссенс-мутации и гипоморфного аллеля. Они с рождения имеют тяжелую трансфузионно-зависимую микроцитарную гипохромную анемию, сопровождающуюся преимущественным накоплением железа в печени и парадоксально нормальным или слегка повышенным сывороточным ферритином [26].

Нарушение утилизации железа

Наследственная сидеробластная анемия включает в себя несколько нозологий, связанных с дефектом утилизации железа и характеризующихся накоплением железа в митохондриях, что приводит к снижению синтеза гема и реже – к редукции биогенеза ферментного кластера Fe-S [26, 36–40]. Диагностически значимо обнаружение более 15% кольцевых сидеробластов в мазках костного мозга при специальном окрашивании по Перлу (рис. 10). Самая распространенная форма – X-сцепленная, обусловлена мутацией гена дельта-аминолевулинатсинтазы-2 (*ALAS2*). Выделение этой формы важно, поскольку пациенты могут реагировать на фармакологические дозы пиридоксина (витамин B6). Активная форма витамина B6 – пиридоксальфосфат, который участвует в синтезе дельта-аминолевуленовой кислоты в качестве кофермента *ALAS2* [36, 40]. Пиридоксин назначают внутрь в дозе 150–200 мг/сут сроком до 8 недель с регулярным повтором подобных курсов. Большие дозы пиридоксина вызывают блокирование остаточной активности фермента *ALAS2*.

В группе наследственных сидеробластных анемий выделяют аутосомно-рецессивную форму заболевания, связанную с мутациями гена *SLC25A38*, кодирующего митохондриальный белок, участвующий в митохондриальном транспорте глицина, аминокислоты, необходимой для синтеза *ALAS2*. В свою очередь *ALAS2* играет важную роль в функционировании Fe-S кластера, который поддерживает гомеостаз железа в митохондриях и клетке в целом, участвуя в биосинтезе гема. Таким образом, при мутации в гене *SLC25A38* нарушается начальный этап синтеза гема. Сидеробластная анемия, связанная с мутацией *SLC25A38*, протекает, как правило, тяжелее, чем *ALAS2*-связанная, и является трансфузионно-зависимой, начиная с младенчества [26, 36, 40].

X-сцепленную сидеробластную анемию с атаксией в результате снижения активности феррохелатазы вызывает дефицит АТФ-связывающего кассетного транспортера B7 (ABCB7) (ген *FECH* локализован – 18q22). Феррохелатаза контролирует заключительный этап биосинтеза гема – включение в протопорфирин

иона железа – и зависит от Fe-S-ферментного кластера не только в эритроидных предшественниках, но и в нейронах. Дефицит ABCB7 вызывает легкую гипохромную микроцитарную анемию, не прогрессирующую мозжечковую атаксию и никогда не сопровождается перегрузкой железом [26, 37, 40].

Описан клинический случай аутосомно-рецессивной сидеробластной анемии, обусловленной поражением гена *GLRX5*, кодирующего митохондриальный белок GLRX5 (глутаредоксин 5), вовлеченный в биогенез ферментного кластера Fe-S, который в свою очередь необходим для правильной работы феррохелатазы [26, 38–40].

При всех формах сидеробластной анемии, независимо от типа, железо накапливается в митохондриях вследствие нарушения инкорпорирования его в структуру гема, вызывая гипохромную микроцитарную анемию, что сопровождается накоплением железа вследствие увеличения экспрессии трансферриновых рецепторов, активации эритропоэза и подавления продукции гепсидина.

В лечении пироксин-независимых сидеробластных анемий в тяжелых случаях используются заместительная терапия эритроцитарной массой для купирования анемии и хелаторная терапия (деферазирокс 15–30 мг/кг/сут) для выведения избытка железа; в легких и среднетяжелых случаях – хелаторная терапия для предотвращения поражения жизненно важных органов избытком железа [26, 36, 37].

Нарушение рециркуляции железа

Ацерулоплазминеми – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее вследствие дефицита или нарушения функциональной активности церулоплазмينا в результате мутаций гена церулоплазмينا (*CP*) [26, 40–45]. Церулоплазмин – феррооксидаза, синтезирующаяся в печени, являющаяся переносчиком меди и осуществляющая окислительно-восстановительные процессы в клетках. Совместно с ферропортином церулоплазмин контролирует обмен железа, обеспечивает превращение Fe^{2+} в Fe^{3+} и таким образом дает возможность соединения с основным транспортным белком трансферрином. Это особенно важно для макрофагов, гепатоцитов, астроцитов и нейронов. При ацерулоплазминеми часто отмечается гипохромная микроцитарная анемия, которая сопровождается дегенерацией сетчатки, сахарным диабетом, неврологическими нарушениями (атаксия, дистония, паркинсонизм), когнитивной недостаточностью вплоть до деменции. Лабораторно отмечается повышение ферритина сыворотки, снижение концентрации меди, снижение концентрации гепсидина, происходит потеря ферропортина с поверхности клеток [43, 45]. Первые клинические проявления отмечаются в подростковом

возрасте и быстро прогрессируют [43, 45]. Перегрузка железом паренхиматозных органов и ядер головного мозга может быть диагностирована при помощи МРТ в режиме T2*. При раннем начале лечения возможно полное исчезновение клинических проявлений. В лечении используют хелаторы железа (деферроксамин или деферазинокс) в сочетании с цинка сульфатом (200 мг/сут), что позволяет купировать в том числе и экстрапирамидные, и мозжечковые нарушения [43–45].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

М.Е. Лохматова <http://orcid.org/0000-0003-4222-2915>

Н.С. Сметанина <http://orcid.org/0000-0003-2756-7325>

Литература

1. Ganz T. Hpcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011; 117: 4425–33.
2. Brissot P., et al. Current approach to hemochromatosis. *Blood Rev* 2008; 22: 195–210.
3. Camaschella C., Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 14–20.
4. Andrews N.C. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008; 112: 219–30.
5. Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Andrews N.C. Balancing Acts: Molecular Control of Mammalian Iron Metabolism. *Cell* 2004; 117: 285–97.
6. De Falco L., Sanchez M., Silvestri L., Kanengiesser C., Muckenthaler M.U., Iolascon A., Gouya L., et al. C. Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematol* 2013; 98 (6): 845–53.
7. Pippard M.J. Iron deficiency anemia, anemia of chronic disorders and iron overload / In Porwit A., McCullough J., Erber W.N., editors. *Blood and bone marrow pathology*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2011. p. 173–95.
8. Aguilar-Martinez P., Grandchamp B., Cunat S., Cadet E., Blanc F., Nourrit M., Lassoued K., et al. Iron overload in HFE C282Y heterozygotes at first genetic testing: a strategy for identifying rare HFE variants. *Haematol* 2011; 96: 507–14.
9. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005; 106 (12): 3710–7.
10. Lyon E., Frank E. Hereditary hemochromatosis since discovery of the HFE gene. *Clin Chemistry* 2001; 47 (7): 1147–56.
11. Wallace D.F., Subramanian V.N. Non-HFE haemochromatosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (35): 4690–98.
12. Lanzara C., Roetto A., Daraio F., Rivard S., Ficarella R., Simard H., Cox T.M., et al. Spectrum of hemojuvelin gene mutations in 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Blood* 2004; 103 (11): 4317–21.
13. De Domenico I., McVey Ward D., Langeli-er C., Vaughn M.B., Nemeth E., Sundquist W.I., Ganz T., et al. The Molecular Mechanism of Hpcidin-mediated Ferroportin Down-Regulation. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 2569–70.
14. Montosi G., Donovan A., Totaro A., Garuti C., Pignatti E., Cassanelli S., et al. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest* 2001; 108: 619–23.
15. Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cell Mol Dis* 2004; 32: 131–8.
16. De Domenico I., McVey Ward D., Langeli-er C., Vaughn M.B., Nemeth E., Sundquist W.I., Ganz T., et al. The Molecular mechanism of hpcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 2569–78.
17. Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Clin Liv Dis* 2014; 3 (5): 98–100.
18. Kato J., Fujikawa K., Kanda M., Fukuda N., Sasaki K., Takayama T., Kobune M., et al. A mutation, in the iron-responsive element of H ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet* 2001; 69 (1): 191–7.
19. Brissot P. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Am Soc Hematol Education Book*, 2006, pp. 36–41.
20. Du X., She E., Gelbart T., Thiksa J., Lee P., Xia Y., Khovananth K., et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science* 2008, 320 (5879): 1088–92.
21. Folgueras A.R., de Lara F.M., PendSs A.M., Garabaya C., Rodrguez F., Astudijlo A., Bernal T., et al. Membrane-bound serine protease matriptase-2 (Tmprss6) is an essential regulator of iron homeostasis. *Blood* 2008, 112: 2539–45.
22. Ramsay A.J., Hooper J.D., Folgueras A.R., Velasco G., Lopez-Otin C. Matriptase-2 (TMPRSS6): a proteolytic regulator of iron homeostasis. *Haematol* 2009; 94: 840–9.
23. Melis M.A., Cau M., Congiu R., et al. A mutation in the TMPRSS6 gene, encoding a transmembrane serine protease that suppresses hepcidin production, in familial iron deficiency anemia refractory to oral iron. *Haematol* 2008; 93: 1473–9.
24. Finberg K.E., Heeney M.M., Campagna D.R., et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008; 40: 569–71.
25. Finberg K.E. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Semin Hematol* 2009; 46 (4): 378–8.
26. Camaschella C., Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. *Current opinion in pediatrics* 2011; 23: 14–20.
27. Camaschella C. State of the Art – How I manage patients with atypical microcytic anaemia. *British Journal of Haematology* 2013; 160 (1): 12–24.
28. Cau M., Galanello R., Giagu N., Melis M.A. Responsiveness to oral iron and ascorbic acid in a patient with IRIDA. *Blood Cells Mol Dis* 2012; 48 (2): 121–3.

29. Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L., Plewa C., Ellison A.R., Sheng J., et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010; 115 (17): 3616–24.
30. Hohlbaum A.M., Trentman S., Gille H., Allersdorfer A., Belaiba R.S., Huelsmeyer M., et al. Discovery and Preclinical Characterization of a Novel Hecpudin Antagonist with Tunable PK/PD Properties for the Treatment of Anemia in Different Patient Populations. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011; 118 (21): 687.
31. Akinc A., Chan-Daniels A., Sehgal A., Foster D., Bettencourt B.R., Hettinger J., et al. Targeting the Hecpudin Pathway with RNAi Therapeutics for the Treatment of Anemia. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2011; 118 (21): 688.
32. Trombini P., Coliva T., Nemeth E., Mariani R., Ganz T., Biondi A., Piperno A. Effects of plasma transfusion on hepcidin production in human congenital hypotransferrinemia. *Haematol* 2007; 92 (10): 1407–10.
33. Grandchamp B., Hetet G., Kannengiesser C., Oudin C., Beaumont C., Rodrigues-Ferreira S., et al. A novel type of congenital hypochromic anemia associated with a nonsense mutation in the STEAP3/TSAP6 gene. *Blood* 2011; 118: 6660–6.
34. Lolascon A., Camaschella C., Pospisilova D., Piscopo C., Tchernia G., Beaumont C. Natural history of recessive inheritance of DMT1 mutations. *J pediatr* 2008, 152: 136–9.
35. Beaumont C., Delaunay J., Hetet G., Grandchamp B., de Montalembert M., Tchernia G. Two new human DMT1 gene mutations in a patient with microcytic anemia, low ferritinemia, and liver iron overload. *Blood* 2006, 107: 4168–70.
36. Fleming M.D. Congenital sideroblastic anemias: iron and heme lost in mitochondrial translation. *American Society of Hematology. Hematology Education Book*, 2011, pp. 525–31.
37. Camaschella C. Recent advances in the understanding of inherited sideroblastic anaemia. *Br J Haematol* 2008; 143 (1): 27–38.
38. Camaschella C., Campanella A., De Falco L., Boschetto L., Merlini R., Silvestri L., Levi S., et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood* 2007, 110 (4): 1353–8.
39. Wingert R.A., Galloway J.L., Barut B., Foott H., Fraenkel P., Axe J.L., Weber G.J., et al. Deficiency of glutaredoxin 5 reveals Fe-S clusters are required for vertebrate haem synthesis. *Nature* 2005; 436 (7053): 1035–39.
40. Lolascon A., De Falco L., Beaumont C. Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis. *Haematol* 2009; 94 (3): 395–408.
41. Loreal O., Turlin B., Pigeon C., Moisan A., Ropert M., Morice P., et al. Aceruloplasminemia: new clinical, pathophysiological and therapeutic insights. *J Hepatol* 2002; 36 (6): 85–6.
42. Nittis T., Gitlin J.D. The copper-iron connection: hereditary aceruloplasminemia. *Semin Hematol* 2002; 39 (4): 282–9.
43. Kono S. Aceruloplasminemia: An update. *Inter Rev Neurobiol* 2013; 125–51.
44. Tai M., Matsuhashi N., Ichii O., Suzuki T., Ejiri Y., Kono S., Terada T., et al. *Epub* 2014; 44 (12): 1253–8.
45. Miyajima H. Aceruloplasminemia. *Neuropathol* 2015; 35: 83–90.