

ОСНОВЫ РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Ласточкина Д.В., Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Гришина Г.В., Касьянов
А.Д.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Введение. В организме человека железо имеет крайне важное значение для эритропоэза и многих физиологических функций, включающих клеточное дыхание, транспорт электронов и регуляцию генов.

Цель. Обновление и систематизация имеющихся современных данных о регуляции системного метаболизма железа.

Материалы и методы. Проведен анализ данных зарубежной и отечественной литературы, раскрывающей актуальную информацию о системном метаболизме железа в организме; использованы источники PubMed, eLIBRARY.

Результаты и обсуждения. В статье приведены ключевые моменты кинетики железа, процессы его метаболизма, регулирующие системы гепсидин-ферропортин, IRE/IRP и другими механизмами. Представлены основные факторы, приводящие к дефициту железа, включающие хронический геморрагический синдром, недостаточное потребление его с пищей, низкую абсорбцию железа в пищеварительном тракте, повышенный его расход. В статье сделан акцент на группе лиц по риску развития латентного железодефицита, включая беременных женщин, детей в период интенсивного роста и доноров крови, теряющих при каждой донации 450 мл крови, эквивалентного потере 200–250 мг железа.

Заключение. На основании анализа данных зарубежной и отечественной литературы проведен обзор актуальной информации о механизмах системного гомеостаза железа в организме и факторах нарушения его метаболизма.

Ключевые слова: геморрагический синдром, гепсидин, донор, железо, железодефицитное состояние, железодефицитная анемия, ферритин, ферропортин, регуляция железа.

FUNDAMENTALS OF REGULATION OF SYSTEM IRON METABOLISM AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

Lastochkina D.V., Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Grishina G.V., Kasyanov A.D.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. In humans, iron is extremely important for erythropoiesis and many physiological functions including cellular respiration, electron transport and gene regulation.

Objective. To update and systematize the available current data on the regulation of systemic iron metabolism.

Materials and methods. The data of foreign and domestic literature revealing relevant information on systemic iron metabolism in the body were analyzed; PubMed, eLIBRARY sources were used.

Results and Discussion. This article summarizes the key points of iron kinetics, iron metabolism processes regulated by hepcidin-ferroportin, IRE/IRP and other mechanisms. The main factors leading to iron deficiency are presented, including chronic hemorrhagic syndrome, inadequate dietary iron intake, low iron absorption in the digestive tract, and increased iron consumption. The article emphasizes a group of individuals at risk for latent iron deficiency, including pregnant women, children in the period of intensive growth, and blood donors who lose 450 ml of blood at each donation, equivalent to a loss of 200-250 mg of iron.

Conclusion. Based on the analysis of foreign and domestic literature data, a review of current information on the mechanisms of systemic iron homeostasis in the body and factors of its metabolism disturbance was carried out.

Keywords: hemorrhagic syndrome, hepcidin, donor, iron, iron deficiency, iron deficiency anemia, ferritin, ferroportin, iron regulation.

Введение

Железо в организме человека играет важную роль, участвуя в эритропоэзе и требуется для многих физиологических функций, таких как транспорт электронов, иммунный ответ, синтез гормонов и др. [1, 2]. При этом одной из самых важных функций железа — транспорт кислорода гемоглобином, оксигенация мышц с помощью миоглобина, участие в процессах клеточного дыхания посредством белков митохондриальной цепи переноса электронов, а также в синтезе нуклеиновых кислот [3]. Кроме того, железо участвует в некоторых ферментативных реакциях, выработке и функционировании нейромедиаторов [4]. Среди прочих не менее важных функций железа является участие в окислительном метаболизме, детоксикации ксенобиотиков, и

процессинге микроРНК. Железо в форме гема может связываться с факторами транскрипции и регулировать перенос информации с ДНК на РНК генов-мишеней различными путями, включая циркадный ритм, реакцию антиоксидантного стресса, апоптоз, пролиферацию клеток, активность ионных каналов и митохондриальное дыхание [5].

Несмотря на столь значимую роль в организме, свободное двухвалентное железо, находящееся в кровотоке, может оказывать токсический эффект на мембраны клеток. При избытке двухвалентного железа происходит его окисление, а кроме того, оно может катализировать выработку свободных радикалов, повреждающих клетки [6]. Именно поэтому уровень железа жестко контролируется как на клеточном уровне, так и на уровне всего организма [7].

Тем не менее, в ситуации, когда потери железа не покрываются за счет его потребления, возникает истощение запасов этого микроэлемента, что приводит к развитию его дефицита, нередко предшествующего железодефицитной анемии (ЖДА). Дефицит железа зачастую указывает на дефицит микроэлемента во многих ферментативных системах, в органах и тканях, даже не имеющих непосредственного отношения к участию в эритропоэзе. Важно отметить, если распространенность ЖДА составляет более 1,2 миллиарда человек во всем мире, то железодефицитное состояние (ЖДС) встречается в 1,5–2 раза чаще, что делает данную проблему актуальной [8].

Целью работы было обновление и систематизация имеющихся современных данных о регуляции системного метаболизма железа.

Факторы, влияющие на усвоение железа в организме

В организме общее содержание железа составляет 50 мг/кг массы тела у мужчин (4–5 г), в свою очередь у женщин этот показатель равен 40 мг/кг (3–4 г). Большая часть железа содержится в эритроцитах (40–50 %), связанная с гемоглобином, около 10% железа используется в синтезе ферментов и цитохромов, или же связывается с трансферрином, остальное железо хранится в гепатоцитах и ретикулоэндотелиальных макрофагах [9, 10]. Важно отметить, что трансферрин доставляет порядка 25–30 мг железа из плазмы в эритроидные предшественники костного мозга для синтеза гема в процессе гемоглобинизации, а, кроме того, этот транспортный белок поставляет до 5 мг железа в день в другие ткани [3].

С пищей обычно поступает железо в двух формах: гемовое и негемовое. Гемовое железо содержится в мясе животных, птицы и рыбы, оно более эффективно усваивается и менее подвержено влиянию других компонентов рациона. Негемовое железо содержится в продуктах растительного происхождения, но его усвоение менее эффективно и подвержено влиянию различных факторов и веществ. Например, витамин С, цитрат и соляная кислота желудка способствуют усвоению негемового железа, в то время как фитаты, оксалаты, танины, кальций, наоборот, снижают его усвоение [11]. Многие поливитаминные/минеральные препараты обычно содержат низкие дозы железа,

которых часто недостаточно для устранения дефицита железа, а кроме того, они могут содержать другие минералы (например, цинк), которые препятствуют всасыванию железа [12]. Однако совместный прием препаратов железа с аскорбиновой кислотой улучшает абсорбцию железа, но носит дозозависимый характер [3]. Например, употребление 80 мг аскорбиновой кислоты повышает абсорбцию железа на 30%, в то время как доза в 500 мг уже такой эффект не дает. Также было показано, что для достижения максимальной эффективности препараты двухвалентного железа следует принимать в утреннее время, не совмещая с едой и напитками [14].

Учитывая, что негемовое железо значительно уступает по всасыванию в тонкой кишке, усвоение его из вегетарианских диет значительно хуже, чем из диет, включающих в рацион мясные продукты. Поэтому у вегетарианцев наблюдается меньший объем запасов железа и чаще диагностируется дефицит железа. Проведенный мета-анализ 24 перекрестных исследований показал, что у взрослых вегетарианцев уровень ферритина в сыворотке крови значительно ниже в сравнении с людьми, не придерживающимися вегетарианства, при этом более низкие показатели содержания запасов этого микроэлемента были у мужчин, чем у женщин [15]. В свою очередь, кислотность желудочного сока тоже имеет решающее значение для адекватного всасывания железа в двенадцатиперстной кишке, так как пепсин, расщепляя белок, позволяет этому микроэлементу обеспечить свободную форму. Вот почему лица, получающие терапию ингибиторами протонной помпы (омепразол) или H_2 -блокаторы (ранитидин, фамотидин), подвержены повышенному риску развития ЖДС, особенно при продолжительном лечении [16]. Так, установлено, что у доноров, принимающих антацидные препараты, наблюдались значительно более низкие запасы железа, чем у тех, кто их не принимал [17].

Более того, на усвоение железа негативную роль может оказывать избыток массы тела. Так, было выявлено, что всасывание железа у женщин с избыточным весом ниже, чем у женщин с нормальным, что обусловлено повышенной у них концентрацией гепсидина [18]. Данные систематического обзора литературы демонстрируют, что люди с нормальной массой тела по сравнению с лицами, имеющими избыточную массу и ожирение, имеют коэффициент насыщения трансферрина ниже и чаще у них отмечается железодефицит [19].

Таким образом, усвоение железа подвержено воздействию многих факторов, своевременное выявление и устранение которых может благоприятно сказываться на метаболизме этого микроэлемента и способствовать предотвращению развития ЖДС.

Кинетика железа в организме

С питанием ежедневно поступает около 15–25 мг железа, но только 1–2 мг всасывается в кишечнике, преимущественно в двенадцатиперстной кишке (90–95%) и проксимальном отделе тощей кишки (5–10%). Однако при железодефиците усвоение железа может увеличиваться в 3 раза, достигая 3–5 мг в сутки [20]. Всасывание железа

происходит в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки. В зависимости от его формы гемовое и негемовое железо реализуется двумя путями.

1. Негемовое железо, находящееся в трехвалентной форме (Fe^{3+}) восстанавливается до двухвалентного (Fe^{2+}) ферментом ферроредуктазой – дуоденальным цитохромом В (DcytB), который присутствует на апикальной мембране энтероцита [21]. Лишь Fe^{2+} может абсорбироваться внутрь энтероцита двенадцатиперстной кишки с помощью двухвалентного металлтранспортера 1 (DMT1) [22]. Попав внутрь энтероцита, железо экспортируется через его базолатеральную поверхность в плазму крови с помощью ферропортина [23]. Однако, прежде чем железо экспортируется за пределы энтероцита, оно снова окисляется до Fe^{3+} с помощью феррооксидазы гепестина, находящегося на мембране энтероцита, или церулоплазмينا, находящегося в плазме крови [24].

2. Гемовое железо всасывается непосредственно в энтероцит благодаря белку-носителю гема HCP1 (Haem carrier protein 1). Оказавшись внутри энтероцита, в соединении с гемом, последний подвергается деградации, высвобождая Fe^{2+} в результате ферментативной реакции гем-оксигеназы (НО). В дальнейшем, атомы Fe^{2+} переносятся в плазму с помощью ферропортина, окисляясь до Fe^{3+} с помощью феррооксидазы, как было описано выше [25]. Таким образом, ферропортин является единственным экспортером железа из клетки в кровоток, который контролируется гормоном гепсидином [26]. Однако если железо сохраняется в составе гема, не подвергаясь деградации гема, то оно попадает в плазму с помощью экспортера гема FLVCR1 (Feline leukemia virus subgroup C receptor 1).

Большая часть железа, необходимого для эритропоэза, обеспечивается макрофагами, получаемое после поглощения «старых» или поврежденных эритроцитов [27]. Железо, высвобождаемое из деградированного гема, либо включается в ферритин, либо экспортируется из макрофага через транспортный белок ферропортин для эритропоэза. При необходимости железо может высвобождаться из депо, хранящееся в гепатоцитах. Если же уровень железа в сыворотке превышает возможный объем для связывания с трансферрином, что составляет около 60%, то появляется несвязанное с трансферрином железо, которое импортируется в гепатоциты при помощи белка ZIP14 [4]. В то же время, если железо не использовано на эритропоэз или синтез ферментов, то оно уходит в депо, где хранится преимущественно в печени для последующего использования. Запасы железа в печени варьируют от 300 мг до 1000 мг, но могут увеличиваться, достигая 15–30 г у пациентов, имеющих перегрузку организма железом, например, при наследственном гемохроматозе или у больных, получивших множественные трансформации донорских эритроцитов, у пациентов с талассемией, миелодиспластическим синдромом, апластической анемией, первичным миелофиброзом [28, 29]. Железо из лабильного пула, которое не используется или не экспортируется, хранится в виде ферритина. Ферритин содержит железо в нетоксичной для клеточных мембран форме, но обеспечивает его внутриклеточную биодоступность [4]. Важно

подчеркнуть, что одна молекула ферритина на себе удерживает до 1000–5000 атомов железа, в то время как молекула трансферрина – лишь 2.

Механизмы регуляции железа

Ключевым обратным регулятором системного гомеостаза железа является гормон, продуцируемый в печени – гепсидин. Этот гормон посредством образования связи с ферропортином приводит к деградации последнего, блокируя транспорт железа из клетки в плазму, то есть снижается абсорбция пищевого железа в двенадцатиперстной кишке, выход железа из макрофагов и высвобождение его из гепатоцитов [7, 30]. Иными словами, гепсидин блокирует транспорт железа из энтероцитов (всасывание) и выход его из депо (поступление из макрофагов и гепатоцитов) [31].

Экспрессия гепсидина индуцируется повышением содержания железа и провоспалительными цитокинами (интерлейкин-6 (IL-6), интерферон γ (ИФН- γ)). Активация гепсидина происходит за счет реализации каскадных путей BMP/SMAD (костный морфогенетический белок / белок Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic), в ответ на нагрузку железом и IL-6/STAT3 (при воспалительном процессе или злокачественном новообразовании) [4,32]. В то же время продукция гепсидина подавляется дефицитом железа, например, в условиях повышенной эритропоэтической потребности, а также во время беременности для удовлетворения повышенных расходов железа у матери и плода [33]. Во время активного эритропоэза железо уходит из кровотока на синтез гема, что приводит к подавлению продукции гепсидина, благодаря чему повышается доступность микроэлемента для синтеза гемоглобина. Важно также подчеркнуть, что одним из супрессоров гепсидина является гормон эритроферрон, он продуцируется эритроблестами в ответ на стимуляцию эритропоэтином [34]. Эритроферрон блокирует продукцию гепсидина, путем ингибирования передачи сигналов от сигнального пути BMP в гепатоцитах [25, 35].

Таким образом при повышенной потребности организма в железе, когда имеет место абсолютный его дефицит, подавляется синтез гепсидина, благодаря чему повышается всасывание и рециркуляция железа, увеличивая его поступление в кровоток. Однако при возникновении воспалительного процесса повышается концентрация гепсидина и снижается транскрипция ферропортина, что ограничивает поступление железа в кровоток не только из-за нарушения всасывания, но и нарушения высвобождения из депо, приводя к функциональному дефициту железа [36]. Сниженная доступность железа для синтеза гемоглобина эритроцитов вызывает железодефицитный эритропоэз, проявляющийся гипохромией, микроцитозом эритроцитов, а впоследствии снижением гемоглобина и возникновением анемии хронического заболевания.

На клеточном уровне обмен железа координируется системой IRE/IRP [3]. Так, при возникновении дефицита железа активируются регуляторные белки железа IRP1 (Iron-regulatory protein 1) и IRP2 (Iron-regulatory protein 2) для последующего связывания этих белков с железочувствительными элементами IRE (Iron-responsive element). Эти реакции приводят к регулируемому процессу трансляции мРНК, кодирующей ферритин

и ферропортин, способствуя адекватному всасыванию и выходу железа в кровоток, а при его резком увеличении – предотвращению его накопления, тем самым препятствуя перегрузке железом в организме. То есть железо остается в клетках благодаря отсутствию взаимодействия IRE/IRP, приводящего к деградации мРНК рецептора трансферрина 1 (TfR1) и сопутствующему снижению мРНК ферритина и ферропортина [37].

Причины развития дефицита железа

Основные причины дефицита железа включают хроническую кровопотерю, недостаточное потребление железа с пищей, низкую его абсорбцию в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки, большой расход железа во время интенсивного роста, тяжелых физических нагрузок. Если дефицит железа выражен, он приводит к анемии [25].

В структуре причин развития латентного железодефицита одно из ведущих мест занимает хронический геморрагический синдром, причиной которого наиболее часто бывают:

- маточные кровотечения;
- поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), например, при язвенной болезни, хронических воспалительных заболеваниях пищеварительного тракта, полипозном гастрите, варикозном расширении вен пищевода, трещине заднего прохода, геморрое;
- носовые, десневые кровотечения;
- легочные кровотечения;
- кровотечения после экстракции зуба;
- кровотечения в закрытые полости (эктопический эндометриоз, легочный гемосидероз, гемолитические опухоли).

Абсорбция железа может нарушаться при наличии хронического атрофического гастрита, дуоденита, особенно при позитивном *Helicobacter pylori*, при синдроме мальабсорбции. Более того снижение абсорбции наблюдается при хроническом воспалении, воспалительных заболеваниях ЖКТ, застойной сердечной недостаточности, хронической болезни почек, ожирении, ревматоидном артрите, злокачественных новообразованиях [38-42].

Другими распространенными причинами может быть желудочно-кишечное кровотечение, в том числе у лиц с коагулопатиями и тромбоцитопатиями различного генеза, особенно у лиц, принимающих антиагреганты, антикоагулянты. Более того, долгосрочное снижение продукции желудочной кислоты ингибиторами протонной помпы или антагонистами рецепторов гистамина-2 ухудшает всасывание железа в двенадцатиперстной кишке [43].

Быстрый рост и развитие также увеличивают потребность в железе и других питательных веществах, особенно у беременных и кормящих женщин, а также у детей.

Они представляют группы высокого риска, у которых быстро развивается ЖДС в ответ на недостаточное потребление железа с пищей [44]. Высокая частота ЖДС отмечается у детей во второй половине первого года жизни, когда запасы, заложенные во время беременности, истощаются, а быстрый рост приводит к увеличению потребности в железе. Второй пик заболеваемости приходится на девочек в период полового созревания, когда скачок роста совпадает с кровопотерей во время менструации [45]. В дальнейшем беременность является основным фактором риска развития дефицита железа.

В структуре причин латентного железодефицита выделяется особая группа риска, в которую входят доноры крови [46]. Каждая донация, составляющая более 450 мл, снижает уровень гемоглобина примерно на 10 г/л и приводит к потере около 200–250 мг железа в зависимости от объема кроводачи и исходной концентрации гемоглобина [47]. У многих активных доноров обоих полов истощается депо железа, на восстановление которого иногда требуется более 180 дней [48]. В то же время скрининг на дефицит железа даже регулярным донорам обычно не проводится. Однако частые донации крови могут истощать депо железа, которое не всегда успевает восполниться, что ведет в начале к появлению латентного железодефицита, а впоследствии может приводить и к развитию ЖДА [49]. Так, по ранее представленным данным, частота ЖДС среди доноров крови варьируется от 28% до 50% и повышается при увеличении количества донаций. Например, у доноров, регулярно сдающих кровь 3–4 раза в год, частота железодефицита значительно выше, чем у доноров, сдающих 1–2 раза в год [50]. Проспективное национальное исследование с участием 11 258 доноров, показало, что дефицит железа чаще встречается у женщин, чем у мужчин (39,5% против 18,0%). Среди 7200 повторных доноров женщины в возрасте до 50 лет, новые доноры женского пола и повторные доноры обоего пола имели самую высокую распространенность дефицита железа. В этих выявленных подгруппах распространенность дефицита железа доходила до 72,1% [51]. Наиболее важным предиктором железодефицита у доноров оказалось количество совершенных кроводач нежели демографические или поведенческие факторы. При этом, доноры, совершившие 10 и более донаций за предшествующие 2 года, имели в 19 раз больший риск развития ЖДС по сравнению с первичными донорами. Более того, обнаружено, что количество кроводач и женский пол являются самыми сильными независимыми факторами сниженного уровня сывороточного ферритина [52].

Таким образом, учитывая высокую частоту дефицита железа, особенно в группах с высоким его риском развития, данная проблема актуальна и требует широкого внедрения информативных и доступных методов диагностики и профилактики.

Заключение

Железо является важным микроэлементом для организма человека, имеет сложную кинетику, на которую влияют внешние и внутренние факторы, под действием которых может развиваться железодефицитное состояние, требующее коррекции, чтобы

не развилась ЖДА. Имеющиеся данные о механизмах поддержания баланса и регуляции обмена железа в организме поднимают вопрос о внедрении эффективных маркеров диагностики абсолютного дефицита железа у доноров, а также дифференциальной диагностики его с функциональным дефицитом при анемии хронического заболевания и у онкологических больных. Кроме того, немаловажным остается вопрос об использовании результативных недорогих лабораторных методов исследования в рутинной практике для своевременного выявления латентного дефицита железа и методов его коррекции не только детей, беременных, но и доноров крови.

Выводы

На основании анализа данных зарубежной и отечественной литературы проведен анализ имеющейся актуальной информации о механизмах системного гомеостаза железа в организме и факторах нарушения его метаболизма. Продемонстрировано значение железа в организме и его влияние на жизненно важные процессы. Показаны условия, влияющие на абсорбцию, кинетику и потерю железа в организме. Сделан акцент на факторах риска снижения запасов железа в организме и выделены группы риска, включающие доноров крови, беременных женщин и детей.

Библиография

1. Singh A., Chaudhary R., Pandey H.C., Sonker A. Identification of iron status of blood donors by using low hemoglobin density and microcytic anemia factor // Asian Journal of Transfusion Science. 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 46-50.
2. Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Дифференциально-диагностические возможности в оценке железодефицитного состояния при анемиях // Клиническая лабораторная диагностика. - 2016. - №3. – С. 144-148.
3. Crichton R.R. Iron Metabolism – From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. – 576 p.
4. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., Galy B. A red carpet for iron metabolism // Cell. – 2017. – Vol. 168. – P. 344–361.
5. Анчева И.А. Инструменты скрининга для выявления латентного железодефицита у беременных // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 22. – С. 1-5.
6. Романенко Н.А., Ласточкина Д.В., Грицаев С.В., Романенко А.Е., Шилова Е.Р. Посттрансфузионная перегрузка железом и ассоциированные с ней осложнения у пациентов с гематологическими заболеваниями // Трансфузиология. – 2023. – Т. 24, № 1. – С. 33-43.

7. Billesbolle C.B., Azumaya C.M., Kretsch R.C. et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms // *Nature*. – 2020. – Vol. 586, № 7831. – P. 807-811.
8. Camaschella C. Iron deficiency // *Blood*. – 2019. – Vol. 133, № 1. – P. 30-39.
9. Hoffman R., Benz E.J., Silberstein L.E. et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*: Elsevier Inc. - 2017. – 2374 p.
10. Chifman J., Laubenbacher R., Torti S.V. A systems biology approach to iron metabolism // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2014. – Vol. 844. – P. 201-25. doi: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10.
11. Ahmad Fuzi S.F., Koller D., Bruggraber S., et al. A 1-h time interval between a meal containing iron and consumption of tea attenuates the inhibitory effects on iron absorption: a controlled trial in a cohort of healthy UK women using a stable iron isotope // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2017. – Vol. 106. – P. 1413–1421.
12. Olivares M., Pizarro F., Ruz M., de Romaña D.L. Acute inhibition of iron bioavailability by zinc: studies in humans // *Biometals*. – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 657-64. doi: 10.1007/s10534-012-9524-z.
13. Stoffel N.U., von Siebenthal H.K., Moretti D., Zimmermann M.B. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2020. – Vol. 75. doi: 10.1016/j.mam.2020.100865.
14. von Siebenthal H.K., Moretti D., Zimmermann M.B., Stoffel N.U. Effect of dietary factors and time of day on iron absorption from oral iron supplements in iron deficient women // *The American Journal of Hematology*. – 2023. – Vol. 98, № 9. – P. 1356-1363.
15. Haider L.M., Schwingshackl L., Hoffmann G., Ekmekcioglu C. The effect of vegetarian diets on iron status in adults: A systematic review and meta-analysis // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2018. – Vol. 58, № 8. – P. 1359-1374.
16. Lam J.R., Schneider J.L., Quesenberry C.P., Corley D.A. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152. – P. 821–829.
17. Bialkowski W., Kiss J.E., Wright D.J. et al. Estimates of total body iron indicate 19 mg and 38 mg oral iron are equivalent for the mitigation of iron deficiency in individuals experiencing repeated phlebotomy // *The American Journal of Hematology*. – 2017. – Vol. 92, № 9. – P. 851-857. doi: 10.1002/ajh.24784.
18. Stoffel N.U., El-Mallah C., Herter-Aeberli I., et al. The effect of central obesity on inflammation, hepcidin, and iron metabolism in young women // *The International Journal of Obesity*. – 2020. – Vol. 44. – P. 1291–300.
19. Zhao L., Zhang X., Shen Y. et al. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis // *Obesity Reviews*. – 2015. – Vol. 16, № 12. – P. 1081-93.
20. Kumar A., Sharma E., Marley A. et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management // *BMJ Open Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 9, - P. e000759. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000759.

21. Kumar A., Brookes M.J. Iron Therapy in Inflammatory Bowel Disease // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. 3478.
22. Young I., Parker H.M., Rangan A.M. et al. Association between Haem and Non-Haem Iron Intake and Serum Ferritin in Healthy Young Women // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10. doi: 10.3390/nu10010081.
23. Bhandari S., Pereira D.I.A., Chappell H.F., Drakesmith A. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice // *Pharmaceuticals*. – 2018. – Vol. 11.
24. Maio N., Zhang D.L., Ghosh M.C. et al. Mechanisms of cellular iron sensing, regulation of erythropoiesis and mitochondrial iron utilization // *Seminars in Hematol.* – 2021. – Vol. 58, № 3. – P. 161-174.
25. Dutt S., Hamza I., Bartnikas T.B. Molecular Mechanisms of Iron and Heme Metabolism // *Annual Review of Nutrition*. – 2022. – Vol. 42. – P. 311-335
26. Gulec S., Anderson G.J., Collins J.F. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2014. – Vol. 307. – P. 397–409.
27. Pradhan P., Vijayan V., Gueler F., Immenschuh S. Interplay of Heme with Macrophages in Homeostasis and Inflammation. *The International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 740. doi: 10.3390/ijms21030740.
28. Pietrangelo A. Iron and the liver // *Liver International*. – 2016. – Vol. 36. – P. 116–123.
29. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Бельченко Н.А., Грицаев С.В., Шилова Е.Р., Глазанова Т.В., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М. Коррекция анемии у онкогематологических пациентов с помощью трансфузий эритроцитов // *Медлайн.ру*. – 2013. – Т. 14. – С. 1146–1166.
30. Sangkhue V., Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin // *Advances in Nutrition*. – 2017. – Vol. 8. – P. 126–36.
31. Aschemeyer S., Qiao B., Stefanova D. et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin // *Blood*. – 2018. – Vol. 131, № 8. – P. 899-910.
32. Wang C.Y., Xiao X., Bayer A. et al. Ablation of Hepatocyte Smad1, Smad5, and Smad8 Causes Severe Tissue Iron Loading and Liver Fibrosis in Mice // *Hepatology*. – 2019. – Vol. 70, № 6. – P. 1986-2002.
33. Colucci S., Marques O., Altamura S.. 20 years of Hepcidin: How far we have come // *Seminars in Hematol.* – 2021. – Vol. 58, № 3. – P. 132-144.
34. Srole D.N., Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond // *Journal of Cellular Physiology*. – 2021. – Vol. 236, № 7. – P. 4888-4901.
35. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease // *Annual Review of Medicine*. – 2023. – Vol. 74. – P. 261-277.

36. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis // *The International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 12. doi: 10.3390/ijms22126493.
37. Yoshinaga, Y. Nakatsuka, A. Vandenbon, D. et al. Regnase-1 maintains iron homeostasis via the degradation of transferrin receptor 1 and prolyl-hydroxylase-domain-containing protein 3 mRNAs // *Cell Reports*. – 2017. – Vol. 19, №8. - P. 1614-1630. doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.009.
38. Gilreath J.A., Stenehjem D.D., Rodgers G.M. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia // *American Journal of Hematology*. – 2014. – Vol. 89. – P. 203–212.
39. Fishbane S., Pollack S., Feldman H.I., Joffe M.M. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988–2004 // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009. – Vol. 4. – P. 57–61.
40. Bager P., Befrits R., Wikman O. et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 46. – P. 304–309.
41. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 907–916.
42. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови: рук. для врачей. – М.: СИМК, 2017. – 228 с.
43. Gattermann N., Muckenthaler M.U., Kulozik A.E. et al. The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2021. – Vol. 118, № 49. – P. 847-856.
44. Kumar S.B., Arnipalli S.R., Mehta P. et al. Iron Deficiency Anemia: Efficacy and Limitations of Nutritional and Comprehensive Mitigation Strategies // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 14. doi: 10.3390/nu14142976.
45. Kunz J., Kulozik A. Hoffmann G.F. et al. Anämien Pädiatrie // Heidelberg: Springer Verlag. - 2020. – P. 2117–2146.
46. Ласточкина Д.В. Касьянов А.Д., Романенко Н.А. Частота выявления латентного железодефицита у активных доноров крови // *ВолгаМед: сборник тезисов IX Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Нижний Новгород*. - 2023. – С. 118-119.
47. Cable R.G., Glynn S.A., Kiss J.E. et al. Iron deficiency in blood donors: the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study // *Transfusion*. – 2012. – Vol. 52. – P. 702 – 711.
48. Schotten N., Pasker-de Jong P.C., Moretti D. et al. The donation interval of 56 days requires extension to 180 days for whole blood donors to recover from changes in iron metabolism // *Blood*. – 2016. – Vol. 128, № 17. – P. 2185-2188. doi: 10.1182/blood-2016-04-709451.
49. Гришина Г.В., Красильщикова И.В. Касьянов, А.Д., Голованова И. С., Ласточкина Д.В., Кробинец И.И., Сидоркевич С.В. Динамика развития латентного

железодифецита у доноров крови и ее компонентов // Трансфузиология. – 2023. – Т. 24, № 1. – С. 4 -15.

50. Ласточкина Д.В., Романенко Н.А., Касьянов А.Д., Гришина Г.В., Сидоркевич С.В. Влияние донаций крови на развитие латентного железодефицита у доноров крови // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, №1. – С. 77-78.

51. Plays M., Müller S., Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin // Metallomics. – 2021. – Vol. 13, № 5. doi: 10.1093/mtomcs/mfab021.

52. Kiss J.E., Vassallo R.R. How do we manage iron deficiency after blood donation? // British Journal of Haematology. - 2018. – Vol. 181, № 5. – P. 590-603. doi: 10.1111/bjh.15136.