

УДК 612.017.1.08

Железо-регуляторный гормон печени гепцидин и его место в системе врожденного иммунитета

О.А. Смирнов

(Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова)

Iron-regulatory liver hormone hepcidin and its place in the system of congenital immunity

O.A. Smirnov

Цель обзора. Представить данные литературы о железо-регуляторном гормоне печени гепцидине и механизмах его участия в реакциях врожденного иммунитета.

Основные положения. Гепцидин кодируется геном HAMP (Hepcidin Antimicrobial Peptide) в хромосоме 19. Экспрессию mRNA пептида в гепатоцитах индуцируют провоспалительные цитокины (IL-1 α , IL-6 и TNF- α) подобно белкам острой фазы воспаления, а также перегрузка печени железом. Гепцидин способствует повышению естественной резистентности организма к инфекции, прежде всего благодаря прямому бактерицидному действию. Кроме того, как ключевой железо-регуляторный гормон он в условиях инфекционного процесса инициирует системную перестройку обмена железа, снижающую его доступность для микроорганизмов. Клинико-морфологическим проявлением этой перестройки служит так называемая анемия воспаления (анемия хронических заболеваний), тяжесть которой коррелирует с неблагоприятным течением хронического гепатита В и С, а также онкологических, почечных и сердечных заболеваний. Имеются сведения о вовлечении гепцидина в процессы супрессии опухолей, контролируемые геном p53.

Заключение. Уникальные свойства гепцидина позволяют рассматривать пептид как звено, связывающее две важнейшие системы обеспечения гомеостаза – неспецифической защиты организма и метаболизма железа.

Ключевые слова: печень, врожденный иммунитет, инфекционные заболевания, гепцидин, обмен железа, анемия воспаления.

The aim of review. To present literature data on iron-regulatory hormone of the liver hepcidin and mechanisms of its involvement in reactions of congenital immunity.

Original positions. Hepcidin is coded by HAMP gene (Hepcidin Antimicrobial Peptide) in chromosome 19. Expression peptide mRNA in hepatocytes is induced by proinflammatory cytokines (IL-1 α , IL-6 and TNF- α) similar to acute phase proteins of inflammation, and also by liver iron overload. Hepcidin promotes elevation of natural resistance of the body to infection, first of all due to direct bactericidal effect. Moreover, as key iron-regulatory hormone at conditions of infectious process it initiates systemic rearrangement of iron metabolism, reducing its availability to microorganisms. So-called inflammation anemia (anemia of chronic diseases) serves as clinical and morphological manifestation of this rearrangement, which severity correlates to unfavorable course of chronic hepatitis B and C, as well as neoplastic, renal and cardiac diseases. There are data on involvement of hepcidin in suppression of p53-controlled tumors.

Conclusion. Unique properties of hepcidin allow to consider this peptide as a part, linking two major systems of homeostasis maintenance – nonspecific protection of the body and iron metabolism.

Key words: liver, congenital immunity, infectious diseases, hepcidin, iron metabolism, anemia of inflammation.

Смирнов Олег Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава. Контактная информация для переписки: OASmirnov@yandex.ru; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, пав. 23, СПбГМА им. И.И. Мечникова, кафедра патологической анатомии

Печень играет важную роль в системе врожденного (неспецифического) иммунитета как продуцент белков острой фазы воспаления, повышающих защитные свойства организма [1]. Одни из этих белков активируют комплемент и способствуют опсонизации микробных клеток (С-реактивный белок, маннозосвязывающий лектин), другие ингибируют бактериальные протеазы (α_1 -антитрипсин), третьи повышают свертываемость крови (фибриноген), выполняют транспортные (церулоплазмин, гаптоглобин) и иные функции [23]. Индукторами синтеза этих белков служат провоспалительные цитокины (IL-1 α , IL-6 и TNF- α) макрофагов, активированных компонентами микробных клеток, главным образом липополисахаридами.

Открытие на рубеже XX–XXI веков **гепцидина** существенно дополнило представления об участии печени в воспалительной реакции и процессах обеспечения резистентности организма к инфекции. Кроме того, было расшифровано одно из ключевых звеньев регуляции обмена железа в норме и патологии и установлена центральная роль печени в его метаболизме. Наконец, перечень функциональных возможностей печени пополнился способностью гепатоцитов к эндокринной секреции.

Пептид с антимикробными свойствами, первоначально обозначенный как LEAP-1 (Liver-Expressed Antimicrobial Peptide), был выделен в 2000 г. А. Krause и соавт. [27] в ходе изучения бактерицидности плазмы крови. Позднее его обнаружили в моче больных С.Н. Park и соавт. [36], которые и предложили общепринятое теперь название пептида гепцидин (hepcidin), указывающее на место синтеза в печени (hep-) и антибактериальные свойства (-cidin).

Ген гепцидина HAMP (Hepcidin Antimicrobial Peptide) располагается в хромосоме 19 и состоит из 3 экзонов, в последнем из которых кодируется mRNA пропептида, состоящего из 84 аминокислотных остатков [27, 36]. Молекула гепцидина отщепляется от карбоксильного конца пропептида и построена из 25, реже 20 или 22 аминокислотных остатков. Ее пространственная конфигурация напоминает шпильку для волос, 2 ветви которой прочно зафиксированы 4 поперечными дисульфидными мостиками. Гепцидин разрушает мембраны инфектов и проявляет наибольшую активность против грамположительных микроорганизмов, меньшую — в отношении грамотрицательных бактерий и грибов. Поэтому пептид обоснованно рассматривают как важный фактор антибактериальной защиты. Действительно, его экскреция с мочой у больных инфекционными и воспалительными заболеваниями повышается в 100 и более раз [36].

Установлено, что экспрессию mRNA гепцидина индуцируют липосахариды и особенно цитокины

(IL-6, IL-1 α и TNF- α) макрофагов и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, экспонированных липосахаридами [32]. Подобным эффектом обладает и γ -интерферон активированных Т-лимфоцитов, действие которого реализуется через усиление секреции IL-15 [30].

Известны два пути регуляции экспрессии mRNA гепцидина при воспалительных заболеваниях. В первом случае цитокины активируют STAT-3 (Signal Transducer and Activator of Transcription), который связывается с регуляторным элементом промотора гена HAMP [44].

В основе второго пути лежит образование комплекса BMP/SMAD [14]. BMP (Bone Morphogenetic Protein) — это группа цитокинов семейства TGF- β , играющих ключевую роль в клеточной пролиферации, дифференцировке, апоптозе и миграции. Все они образуют комплексы с клеточными рецепторами I или II типа, являющимися серин-треонинкиназой, которая путем фосфорилирования активирует внутриклеточные медиаторы — белки SMAD 1, 2, 3 и 5-го типов [29]. После активации разные SMAD образуют комплексы с одной медиаторной молекулой SMAD-4 (Co-SMAD). Комплексы транслоцируются в ядро клетки, где прямо или вместе с другими представителями аппарата транскрипции активируют или подавляют экспрессию определенных генов. В эксперименте на мышах инъекции BMP сопровождались повышением экспрессии гепцидина и снижением концентрации плазменного железа [14].

Кроме того, выявлено, что корецептором BMP является гемоювелин (hemojuvelin), который экспрессируется на поверхности клеток, главным образом печени и скелетных мышц [13]. Белок относится к небольшому семейству молекул RGM (Repulsive Guidance Molecule) и имеет второе обозначение как RGMc. Это семейство включает также RGMa и RGMb (DRAGON). Гемоювелин, как и другие молекулы семейства, прямо связывается с BMP-2 и BMP-4, усиливая клеточный ответ на лиганды BMP и способствуя повышению экспрессии гепцидина.

Гепцидин служит одним из примеров консерватизма, с которым филогенетически древние факторы неспецифической защиты организма от инфекции сохраняются в ходе эволюции. Так, последовательность его аминокислотных остатков одинакова у разных видов млекопитающих в отличие от других антибактериальных пептидов, различающихся даже у близкородственных их представителей [24]. Кроме этого, имеется определенное сходство между гепцидином человека и гепцидинами рыб. Наконец, строение пептида и место его синтеза напоминают дрозомидин, который включает 4 дисульфидных мостика и секретуруется в жировом теле (эквиваленте печени) дрозофил в ответ на инфекцию.

А.А. Левиной и соавт. [4] установлено, что у человека экспрессия гепцидина в печени отмечается уже на 5-й неделе внутриутробного развития. Эти же авторы показали, что у плодов, погибших вследствие бактериальной инфекции, экспрессия пептида была в десятки раз выше, чем у плодов без признаков инфицирования. В то же время у плодов, умерших от вирусной инфекции, экспрессия гепцидина повышалась незначительно, в среднем примерно в 1,5 раза, что подтверждает преимущественно антибактериальную направленность этого звена врожденного иммунитета.

Однако гепцидин является частью системы врожденного иммунитета не только как фактор, обладающий прямым бактерицидным действием. Оказалось, что пептид способствует повышению общей сопротивляемости организма к инфекции и как железо-регуляторный гормон, вызывающий системную перестройку обмена микроэлемента.

Еще в 2001 г. С. Pigeon и соавт. [38] отметили, что повышение экспрессии mRNA гепцидина в гепатоцитах у мышей происходило не только под воздействием липополисахаридов, но и при перегрузке железом. Причем в экспериментах на трансгенных мышках с гиперэкспрессией гепцидина в печени было показано, что они погибают вскоре после рождения от тяжелого дефицита железа [34]. Наоборот, снижение экспрессии mRNA пептида сопровождалось развитием перегрузки железом печени и поджелудочной железы (но не селезенки), напоминая ювенильный гемохроматоз человека [33]. Влияние гепцидина на обмен железа и состояние эритронов подтверждают также наблюдения гепатоцеллюлярных аденом, сочетавшихся с микроцитарной анемией [41]. Самопроизвольная нормализация кроветворения наступала только после удаления аденом, в клетках которых при исследовании операционного материала обнаруживалась гиперэкспрессия mRNA гепцидина.

Перечисленные факты, свидетельствующие о способности пептида подавлять всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и его экспорт из макрофагов, гепатоцитов и плацентарных клеток, подтвердили предположение R.E. Fleming и W.S. Sly [21] о том, что гепцидин является ключевым железо-регуляторным гормоном. Угнетение его секреции ведет к избыточному всасыванию железа, перегрузке микроэлементом и, в частности, гемохроматозу. Действительно, продукция гепцидина подавлена при обоих субтипах (А и В) ювенильного гемохроматоза, зарегистрированного в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) как гемохроматоз 2-го типа [37]. Субтип А болезни связан с мутацией в гене HJV, продукт которого гемоювелин рассматривается как модулятор гепцидина, а субтип В обусловлен мутациями в гене HAMP, кодирующем собственно гепцидин. Наоборот, усиление секреции пептида приводит

к уменьшению всасывания микроэлемента энтероцитами и экспорта из макрофагов, а также к снижению концентрации железа в плазме крови и развитию анемии.

Изучение влияния гепцидина на метаболизм железа показало, что пептид связывает ферропортин — переносчик железа из энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов и плацентарных клеток в плазму крови [31]. Этот белок экспрессируется на поверхности клеток, но под действием гепцидина подвергается интернализации и деградации. Подавление переноса железа в плазму крови сопровождается снижением степени насыщения трансферрина (плазменного переносчика микроэлемента) и недостаточным поступлением железа в гемоглобин созревающих эритробластов. Наоборот, угнетение секреции гепцидина приводит к реэкспрессии ферропортина на клеточной мембране, усилению всасывания и повышению концентрации железа в плазме, нормализации эритропоэза.

Известно, что железо необходимо для жизнедеятельности практически всех организмов, в том числе для размножения бактерий [25]. Обеспечивая свои потребности, они отбирают его у клеток и железосодержащих белков (гемоглобина, трансферрина) хозяина. Не удивительно, что между обменом микроэлемента и системой врожденного иммунитета имеется тесная связь, в основе которой лежит гомология основных переносчиков железа и защитных белков. Например, трансферрин (плазменный переносчик железа) близок лактоферрину нейтрофилов и эпителиальных клеток, антибактериальный эффект которого обусловлен прежде всего высокой железосвязывающей способностью его молекулы, благодаря чему он действует как хелатор микроэлемента [19]. Кроме того, переносчик-импортер железа через апикальную поверхность клеток — DMT-1 (Divalent Metal Transporter) — имеет второе обозначение NRAMP-2 (Natural Resistance Associated Macrophage Protein-2) из-за близкого родства с NRAMP-1, транспортером в фагоцитарных вакуолях макрофагов [20]. Доказано, что мутации NRAMP-1 у животных и человека снижают бактерицидные свойства макрофагов и повышают восприимчивость к инфекции [22].

Связь между обменом железа и состоянием резистентности организма к инфекции подтверждается частым (до 70% случаев) развитием так называемой анемии хронических заболеваний при многих инфекционных, воспалительных и иммунных болезнях человека [42]. Ее распространенность уступает лишь железодефицитной анемии. Согласно представлениям, которые сформировались еще в середине прошлого века [17, 18], в основе анемии при инфекционных и хронических заболеваниях лежит перераспределение железа из лабильной части запасного фонда в стабильную

с задержкой его освобождения (так называемая секвестрация железа). Вследствие уменьшения доставки микроэлемента в костный мозг развивается относительное железодефицитное состояние при нормальных или несколько повышенных запасах железа в организме. Биологический смысл процесса состоит в ограничении доступности железа, необходимого для роста микроорганизмов, что способствует повышению устойчивости организма к инфекции.

В последние годы анемию при перечисленных выше заболеваниях предложено обозначать термином «anemia of inflammation» — «анемия воспаления» (АВ), поскольку ее инициируют провоспалительные цитокины [39]. Поэтому сдвиги в метаболизме железа развиваются не только при хронических, но и при острых процессах. Например, снижение концентрации сывороточного железа происходит уже через 12 ч после начала воспаления, а гемоглобин и гематокрит — в течение 2 нед [26]. Кроме того, выяснилось, что ключевым медиатором данного состояния является гепсидин, который помимо прямого бактерицидного действия обладает специфической по отношению к метаболизму железа гормональной активностью [21].

Необходимо также учитывать, что наряду с секрецией гепсидина провоспалительные цитокины индуцируют и другие процессы, играющие важную роль в патогенезе АВ. Так, с воздействием TNF- α , γ -интерферона и IL-1 α связаны нарушения эритропоэза, обусловленные ингибированием секреции эритропоэтина почками, прямым угнетением дифференцировки и пролиферации созревающих элементов эритроидного ростка, инициацией апоптоза гемопоэтических клеток-предшественников [5, 42]. Кроме того, провоспалительные цитокины запускают ряд механизмов перераспределения железа при АВ. В частности, они индуцируют экспрессию DMT-1 (импортера железа в клетки) и ферритина — основного цитоплазматического белка хранения металла в макрофагах, гепатоцитах и энтероцитах [28, 40]. При этом железо, депонированное в энтероцитах, теряется при их слущивании. Примечательно, что эти потери — главный способ предупреждения перегрузки железом организма в условиях нормы и патологии, поскольку генетически запрограммированных механизмов экскреции микроэлемента нет. Что же касается макрофагов и гепатоцитов, то в них при АВ накапливается избыток железа.

Перенасыщение ферритина железом приводит к деградации его белковой оболочки, полимеризации и образованию гемосидерина [12]. Снижение защитных свойств белковой оболочки ферритина и нарушение условий хранения сопровождается реализацией способности железа инициировать образование активных радикалов. С высокой реактивностью металла и связаны его токсические

свойства, обусловленные перекисным окислением липидов, белков и нуклеиновых кислот [16]. В отличие от ферритина железо гемосидерина выявляется в гистологических срезах с помощью реакции с ферроцианидом по методу Перльса [8]. Накопление гранул пигмента в гепатоцитах обозначается как паренхиматозный *гемосидероз печени* (ГСП), в макрофагах — как ретикулоэндотелиальный (мезенхимальный), в тех и других одновременно — как смешанный [10]. Процесс образования гемосидерина позволяет считать гемосидероз свидетельством избыточного накопления железа в клетках. Соответственно ГСП и появление большого числа сидерофагов в пульпе селезенки (гемосидероз селезенки) могут рассматриваться в качестве морфологических маркёров АВ [7].

Высокая частота (95%) лабораторных признаков перегрузки железом установлена, в частности, у больных *хроническим гепатитом С* (ХГС), осложненным анемией, имевшей, как правило, характер анемии хронических заболеваний [6]. Примечательно, что практически с такой же частотой (91,7 \pm 5,6%) у этих больных выявляется и морфологический маркёр перегрузки печени железом — ГСП [9]. Показательно, что у больных ХГ В и С без лабораторных признаков анемии частота ГСП достоверно ниже (58,0 \pm 6,1%). Кроме того, имеется отчетливая ассоциация ГСП с более высокими активностью воспалительных изменений и степенью фиброзирование ткани органа (стадией хронизации) [11]. Именно в подобных случаях заболевания можно, опираясь на сведения о патогенезе АВ, предполагать ее развитие и более тяжелое течение.

Следовательно, есть все основания рассматривать ГСП при ХГ В и С не только как проявление АВ, но и в качестве маркёра неблагоприятного течения болезни. Кроме того, ГСП ассоциируется со снижением эффективности интерферонотерапии больных ХГ В и С [11]. По-видимому, прогноз заболевания в целом коррелирует с тяжестью АВ, осложняющей его течение. Действительно, подобная корреляция установлена при онкологических, хронических почечных и декомпенсированных сердечных заболеваниях [35]. Это подтверждает перспективность применения антицитокиновых препаратов в лечении инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний [2].

Конечно, перегрузке печени железом при АВ могут способствовать и другие факторы, в частности наследственная предрасположенность к повышенному всасыванию микроэлемента. Это согласуется со сведениями о большой частоте гетерозиготного носительства аллеля гемохроматоза I типа в европейской популяции, достигающей 5–19% [15]. По данным Е.А. Кулагиной и соавт., например, число гетерозигот по C282Y, H63D и S65C мутациям в гене HFE среди больных ХГ В

и С достигает 50% [3]. Всасывание железа в желудочно-кишечном тракте у гетерозигот повышено незначительно и не приводит к развитию опасной для жизни перегрузки. Однако такая возможность сформироваться при сочетании действия генетических и эпигенетических факторов.

Имеются основания полагать, что гепцидин участвует в патогенезе не только АВ, но и анемии при опухолях. В пользу этого предположения свидетельствует наличие в составе промотора гена НАМР элемента, чувствительного к белку р53 [43]. Поэтому в качестве супрессора опухолевого роста ген р53 регулирует не только репарацию ДНК, пролиферацию и гибель клеток, но и экспрессию гепцидина. Причем потенцировать повышение экспрессии гормона могут цитокины (TNF- α , IL-1 и γ -интерферон), которые при опухолях обуславливают развитие раковой кахексии, а при инфекционных заболеваниях – АВ. Вероятно, как и в случае АВ, гепцидин при опухолях является медиатором перестройки обмена железа, направленной на уменьшение его доступности для метаболизма и пролиферации трансформированных клеток. Если это так, то гепцидин может рассматриваться как связующее звено между системами неспецифического иммунитета и противоопухолевой защиты. Морфологическим маркером анемии при опухолях может служить также ГСП, частота которого при гепатоцеллюлярном раке и метастатическом поражении печени достигает 60% и более [10].

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2008. – Т. 18, № 4. – С. 4–13.
2. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Ищенко А.М.* Инновационные иммунобиотехнологии в разработке лекарственных форм рекомбинантных цитокинов // Мед. акад. журн. – 2009. – Т. 9, № 4. – С. 75–82.
3. *Кулагина Е.А., Михайлова С.В., Ромашенко А.Г.* и др. Полиморфизм гена HFE у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 4. – С. 29–34.
4. *Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В.* и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 67–74.
5. *Лукина Е.А., Луговская С.А., Сысоева Е.П.* и др. Гематологические синдромы, ассоциированные с хроническими вирусными гепатитами // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 1. – С. 44–49.
6. *Павлов Ч.С., Лукина Е.А., Левина А.А.* и др. Анемия у больных хроническим вирусным гепатитом С // Материалы 3-й Российской гастроэнтерологической недели // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1997. – Т. 7, № 5 (прил. 4). – С. 155–156.
7. *Пальцев М.А., Кветной И.М., Ряднова И.Ю., Смирнов О.А.* Нейроиммуноэндокринология печени // Под ред. М.А. Пальцева, И.М. Кветного: Руководство по нейроиммуноэндокринологии, 2-е изд. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. – С. 283–298.

Таким образом, благодаря своим уникальным свойствам гепцидин занимает особое место в системе неспецифического иммунитета, которое определяется его участием в двух эшелонах противоинфекционной защиты. *Во-первых*, пептид представляет собой филогенетически древний фактор, обладающий прямым бактерицидным действием, секрецию которого гепатоцитами инициируют провоспалительные цитокины, подобно белкам острой фазы воспаления. *Во-вторых*, гепцидин является железо-регуляторным гормоном, который путем деградации ферропортина (экспортера железа из клеток в плазму крови) способствует задержке железа в энтероцитах, гепатоцитах и макрофагах. В условиях инфекционного процесса это снижает доступность железа, необходимого для жизнедеятельности микроорганизмов и реализации ими своих патогенных свойств. Данный системный сдвиг в метаболизме железа следует рассматривать в качестве фундаментальной реакции врожденного иммунитета, направленной на повышение естественной резистентности организма к инфекции. Клинико-морфологическим проявлением этой реакции служит так называемая анемия воспаления. Сведения о вовлечении пептида в процессы супрессии опухолей, контролируемые геном р53, позволяют предполагать универсальный защитный характер перестройки обмена железа, медиатором которой является гепцидин.

8. *Пирс Э.* Гистохимия: теоретическая и прикладная: пер. с англ. – М.: Из-во иностр. лит-ры, 1956. – 488 с.
9. *Смирнов О.А.* Клинико-морфологические проявления анемии воспаления при хроническом гепатите В и С // Актуальные вопросы патологической анатомии / Материалы III съезда Российской общества патолого-анатомов. – Т. 2. – Самара: ООО «ИПК «Содружество», 2009. – С. 471–473.
10. *Смирнов О.А.* Частота и морфологическая характеристика гемосидероза печени // Рос. мед. журн. – 2002. – № 6. – С. 11–13.
11. *Смирнов О.А., Аничков Н.М., Радченко В.Г.* Гемосидероз печени при хроническом гепатите // Арх. патол. – 2003. – Т. 65, вып. 1. – С. 39–42.
12. *Уорд Д.Х., Кушнер Д.П., Каплан Д.* Железо: Метаболизм и клинические нарушения // Современная гематология и онкология: пер. с англ. / Под ред. В.Ф. Фербенкса. – М.: Медицина, 1987. – С. 11–57.
13. *Babitt J.L., Huang F.W., Wrighting D.M.* et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression // Nat. Genet. – 2006. – Vol. 38, N 5. – P. 531–539.
14. *Babitt J.L., Huang F.W., Xia Y.* et al. Modulation of bone morphogenetic protein signaling *in vivo* regulates systemic iron balance // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, N 7. – P. 1933–1939.
15. *Bradley L.A., Haddow J.E., Palomaki G.E.* Population screening for haemochromatosis: a unifying analysis of published intervention trials // J. Med. Screen. – 1996. – Vol. 3, N 4. – P. 178–184.
16. *Britton R.S.* Metal-induced hepatotoxicity // Semin. Liver Dis. – 1996. – Vol. 16, N 1. – P. 3–12.

17. *Cartwright G.E.* The anemia of chronic disorders // *Semin. Hematol.* – 1952. – Vol. 3, N 4. – P. 351–375.
18. *Cartwright G.E., Wintrobe M.M.* The anemia of infection. XVII. A review // *Adv. Intern. Med.* – 1952. – Vol. 5. – P. 165–226.
19. *Ellison R.T.* The effects of lactoferrin on gram-negative bacteria // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1994. – Vol. 357, N 1. – P. 71–90.
20. *Fleming M.D., Andrews N.C.* Mammalian iron transport: an unexpected link between metal homeostasis and host defense // *J. Lab. Clin. Med.* – 1998. – Vol. 132, N 6. – P. 464–468.
21. *Fleming R.E., Sly W.S.* Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic diseases // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98, N 15. – P. 8160–8162.
22. *Forbes J.R., Gros P.* Divalent-metal transport by NRAMP proteins at the interface of host-pathogen interactions // *Trends Microbiol.* – 2001. – Vol. 9, N 8. – P. 397–403.
23. *Gabay C., Kushner I.* Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, N 6. – P. 448–454.
24. *Hunter H.N., Fulton D.B., Ganz T., Vogel H.J.* The solution structure of human hepcidin, a peptide with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, N 40. – P. 37597–37603.
25. *Jurado R.L.* Iron, infections, and anemia of inflammation // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 25, N 4. – P. 888–895.
26. *Konijn A.M., Hershko C.* Ferritin synthesis in inflammation. I. Pathogenesis of impaired iron release // *Br. J. Haematol.* – 1977. – Vol. 37, N 1. – P. 7–16.
27. *Krause A., Neitz S., Magert H.J.* et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibit antimicrobial activity // *FEBS Lett.* – 2000. – Vol. 480, N 2. – P. 147–150.
28. *Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G.* Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells // *Blood.* – 2003. – Vol. 101, N 10. – P. 4148–4154.
29. *Massague J., Seoane J., Wotton D.* SMAD transcription factors // *Genes Dev.* – 2005. – Vol. 19, N 23. – P. 2783–2810.
30. *Mullarky I.K., Szaba F.M., Kummer L.W.* et al. Gamma interferon suppresses erythropoiesis via interleukin-15 // *Infect. Immun.* – 2007. – Vol. 75, N 5. – P. 2630–2633.
31. *Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J.* et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science.* – 2004. – Vol. 306, N 5704. – P. 2090–2093.
32. *Nemeth E., Valore E.V., Territo M.* et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein // *Blood.* – 2003. – Vol. 101, N 7. – P. 2461–2463.
33. *Nicolas G., Bennoun M., Devaux I.* et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98, N 15. – P. 8780–8785.
34. *Nicolas G., Bennoun M., Porteu A.* et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99, N 7. – P. 4596–4601.
35. *Nissenson A.R., Goodnough L.T., Dubois R.W.* Anemia: not just an innocent bystander? // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163, N 12. – P. 1400–1404.
36. *Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T.* Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N 11. – P. 7806–7810.
37. *Pietrangelo A.* Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, N 23. – P. 2383–2397.
38. *Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B.* et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N 4. – P. 7811–7819.
39. *Schilling R.F.* Anemia of chronic disease: a misnomer // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 115, N 7. – P. 572–573.
40. *Torti F.M., Torti S.V.* Regulation of ferritin genes and protein // *Blood.* – 2002. – Vol. 99, N 10. – P. 3505–3516.
41. *Weinstein D.A., Roy S.N., Fleming M.D.* et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease // *Blood.* – 2002. – Vol. 100, N 10. – P. 3776–3781.
42. *Weiss G., Goodnough L.T.* Anemia of chronic disease // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, N 10. – P. 1011–1023.
43. *Weizer-Stern O., Adamsky K., Margalit O.* et al. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53 // *Br. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 138, N 2. – P. 253–262.
44. *Wrighting D.M., Andrews N.C.* Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT 3 // *Blood.* – 2006. – Vol. 108, N 9. – P. 3204–3209.