

ХЕПСИДИН – ДИАГНОСТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ПРИ АНЕМИЯ НА ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

В. Манолов¹, Б. Атанасова¹, В. Василев¹, Д. Йонова², Е. Възелов², Б. Богов³ и К. Цачев¹

¹Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, ЦКЛ, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

²Клиничен център по диализа, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

³Катедра по вътрешни болести, Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

HEPCIDIN – DIAGNOSTIC OPPORTUNITY IN ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASES

V. Manolov¹, B. Atanasova¹, V. Vasilev¹, D. Yonova², E. Vazelov², B. Bogov³ and K. Tzatchev¹

¹Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology,

Central Clinical Laboratory, University Hospital “Aleksandrovska”, Medical University – Sofia

²Clinical Center of Dialysis, University Hospital “Aleksandrovska”, Medical University – Sofia

³Department of Internal Diseases, Clinic of Nephrology, University Hospital “Aleksandrovska”, Medical University – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Анемията на хроничните заболявания, известна също като анемия на възпалението, е най-разпространена при хоспитализирани пациенти в целия свят. Наблюдава се при пациенти с остри или хронични възпалителни заболявания, включително инфекции, рак, ревматоиден артрит и хронични бъбречни заболявания. Вече е ясно, че възпалителни цитокини се освобождават по време на остра инфекция или хронично заболяване и могат да променят системния метаболизъм на желязото, като стимулират синтез на хепсидин, желязорегулаторен хормон. Хепсидинът блокира износа на желязо от клетките, като разгражда клетъчния експортер на желязо феропортин; така че основна причина за хипоферемията и ограничената еритропоеза при остри или хронични възпалителни заболявания е повишеното ниво на хепсидин. В последните години фокусът на научния интерес е насочен към прилагане на нови терапевтични средства с действие по оста хепсидин-феропортин: те биха могли да инхибират пътя за синтез на хепсидин или да стимулират износа на желязо от клетките чрез феропортин. Подобни терапевтични стратегии биха довели до корекция на нарушенията в разпределянето на желязо и развиващата се впоследствие анемия при хронично възпалително заболяване.</p> <p>желязо, хомеостаза на желязото, хепсидин, феропортин, анемия при хронично заболяване, хронично бъбречно заболяване, хемодиализа</p> <p><i>Д-р Виктор Манолов, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, МФ, МУ, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 02 9230 928, e-mail: victhedoc2@yahoo.com</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Anemia of chronic disease (ACD), also known as anemia of inflammation, is the most common type of anemia in hospitalized patients worldwide. It has been observed in patients with acute or chronic inflammatory diseases, including infection, cancer, rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. It is now clear that inflammatory cytokines are released during acute infection or chronic illness; they may modify the system of iron metabolism by stimulating the synthesis of hepcidin, iron regulatory hormone. Hepcidin blocks the export of iron from the cells as broken cell iron exporter – ferroportin; also, the main reason for iron lack and restricted erythropoiesis in ACD is caused by increased levels of hepcidin. In recent years, the scientific interest has been focused on the application of new therapeutic agents, who act on the axis hepcidin-ferroportin: they could inhibit the pathways of hepcidin synthesis or stimulate exports through ferroportin. Similar therapeutic strategies would lead to better management of breaches in the distribution of iron and subsequently developing anemia of chronic disease.</p> <p>iron, iron homeostasis, hepcidin, ferroportin, anemia in chronic diseases, chronic kidney diseases, dialysis</p> <p><i>Victor Manolov, M. D., Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University, 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 928, e-mail: victhedoc2@yahoo.com</i></p>

Анемията на хроничните заболявания (АХЗ), известна също като анемия при наличие на възпаление, е доказана като най-разпространената при хоспитализирани пациенти в целия свят. Наблюдава се при пациенти с остри или хронични възпалителни заболявания, включително инфекции, рак, ревматоиден артрит и хронични бъбречни заболявания [25]. АХЗ е хетерогенно заболяване, което обикновено се характеризира с нормоцитна анемия, промени в еритропоетични отговори, ниско серумно желязо, ниска сатурация на трансферин, натрупване на желязо в макрофагите и възможно увеличение на елемента в организма [25]. Доскоро молекулярните механизми и патогенезата в нарушеното разпределение на желязо при АХЗ бяха неизвестни. Вече е ясно, че по време на остра инфекция или хронично заболяване се освобождават възпалителни цитокини; те могат да променят системния метаболизъм на желязото, като стимулират синтез на хепсидин – един желязорегулаторен хормон [25]. При АХЗ е повишено серумното ниво на хепсидин и той блокира износа на желязо от клетките, като разгражда клетъчния експортер на желязо – феропортин. Този патологичен процес е основна причина за хипоферемията и ограничената еритропоеза при АХЗ [10, 25]. Лечението на анемията при АХЗ се провежда с въвеждане на интравенозно желязо и еритропоеза стимулиращи агенти (ЕНО), без оглед на високите нива на хепсидин. Наличието на неблагоприятни ефекти от тези терапии води до необходимост от търсене на алтернативно лечение.

СИСТЕМНА ХОМЕОСТАЗА НА ЖЕЛЯЗОТО

Желязото е есенциален микроелемент, който участва в процесите на клетъчно дишане, клетъчна пролиферация и диференциация, регулация на генната експресия. Елементът е необходим и за образуването на хемоглобин в червените кръвни клетки.

При здрави хора концентрацията на желязо в плазмата и извънклетъчната течност се поддържа в сравнително тесен диапазон от 10-30 μM : това количество е достатъчно за основните клетъчни функции, без да се стига до прояви на токсичност поради свръхнатрупване. Плазменото желязо се контролира от секретирани в черния дроб пептиден хормон хепсидин, който контролира основните потоци на желязо в плазмата: усвояване на желязо в дванадесетопръстника (1-2 mg/g), рециклиране на желязо от загиващите еритроцити (20 mg/g) и освобождаване на

желязо от депата в хепатоцитите и макрофагите (няколко милиграма на ден, в зависимост от нуждите от желязо). В плазмата желязото се свързва с трансферин и така се доставя до костния мозък, където чрез рецепторен механизъм комплексът се усвоява от еритроидните прекурсори и се включва в синтеза на хема. Малки количества желязо се използват от други клетки, където то е включено в миоглобина, окислително-възстановителните ензими и други желязо-съдържащи протеини.

Излишъкът на желязо обаче може да бъде токсичен в резултат на производство на свободни радикали и увреждане на липидните мембрани, които процеси в крайна сметка водят до смъртта на клетките и органите [25]. Ето защо системният желязен баланс трябва да бъде строго регулиран от пътищата, които доставят, използват, рециклират и съхраняват желязо [20]. Усвояването на желязото от храната се извършва в дуоденалните ентероцити [6, 25]. Ретикулоендотелните макрофаги, които рециклират желязото от загиващите еритроцити, осигуряват основната част от необходимото желязо за еритропоеза в костния мозък [9]. Вътреклетъчното желязо се складира под формата на феритин в черния дроб и представлява една трета от желязните депа на организма. Резервното вътреклетъчно желязо може да бъде освобождавано от хепатоцитите, когато това е необходимо [22].

ХЕПСИДИН – ОСНОВЕН РЕГУЛАТОР НА ЖЕЛЯЗНАТА ХОМЕОСТАЗА

Хепсидинът е ключов регулаторен протеин, който контролира чревната абсорбция на желязо и разпределението му в организма [9, 17]. Той е пептиден хормон, който се синтезира в черния дроб в отговор на редица сигнали, включително и нивата на желязо в организма. Хепсидинът функционира чрез свързване и инициализиране деградация на молекулата на феропортина, единствения известен експортер на желязо. Феропортинът е разположен трансмембранно в дуоденалните ентероцити, макрофаги и хепатоцити. Той регулира трансфера на клетъчното желязо в плазмата от тези клетки [22, 25].

Хепсидинът е 25-аминокиселинен пептид, синтезиращ се в хепатоцитите като неактивен прохепсидин, състоящ се от сигнален пептид и 60-аминокиселинен прохепсидин. Впоследствие прохепсидинът се разцепва от прохормонна конвертаза фурин за генериране на зряла молекула хепсидин. Структурно хепсидинът пред-

ставява 4 дисулфид кръстосаносвързан бета-хепарин с N-терминална част, която е добре запазена и е от съществено значение за биологичната активност. Единствената известна таргетна молекула на хепсидина е протеинът феропортин [11], който функционира като трансмембранен канал за прехвърляне на клетъчното желязо в плазмата. Повечето клетки съдържат много малко феропортин и не изнасят желязо, за да го използват само за собствените си метаболитни нужди. Феропортинът е представен предимно в макрофагите, ентероцитите на дванадесетопръстника, хепатоцитите и плацентарните синцитиотрофобласти и е отговорен за износа на желязо от тези органи. Свързването на хепсидина към феропортина върху клетъчните мембрани отключва ендоцитоза и протеолиза на феропортина, като така се намалява доставката на желязо към плазмата. Клетъчното усвояване на желязо под различни форми също подлежи на регулация, но изглежда, че регулирането на феропортиновата секреция на клетъчната мембрана е преобладаващият начин, чрез който се контролира транспортът на желязо в плазмата. Като малък пептид, който не изглежда да е свързан в голяма степен с плазмените протеини, хепсидинът се елиминира от плазмата чрез бъбреците чрез феропортин-медирирани ендоцитоза и протеолиза. Съответно концентрации на плазмените нива на хепсидина могат да се увеличават при болестни процеси, които намаляват клирънса на хепсидина от бъбреците [32].

РЕГУЛАЦИЯ НА ХЕПСИДИНА

Високите нива на желязо в циркуляцията стимулират синтеза на хепсидин в черния дроб. Повишеният хепсидин намалява чревната абсорбцията на желязо и блокира износа му от тъканните депа – така се избягва свръхнатрупване на желязо в организма. От друга страна, понижените нива на желязо потискат синтеза на хепсидин, а това стимулира усвояването на желязото през дуоденалните ентероцити и освобождаването му от тъканните депа. Еритропоеични стимулатори [25, 26] и хипоксия [21, 25] също негативно регулират хепсидина с цел увеличаване наличието на желязо за еритропоезата. В допълнение към увеличените циркулиращи нива на желязо, възпалителни цитокини се явяват мощни стимулатори на синтеза на хепсидин, като играят основна патогенна роля във функционалния недостиг на желязо при АХЗ.

Промени в регулацията на оста хепсидин-феропортин пораждат две фенотипно противоположни групи нарушения. При нарушения, свързани с натрупване на желязо, феропортинът е хиперактивен, стимулирайки чревната абсорбция на желязо и освобождаването на желязо от макрофагите, причинявайки увеличаване на плазменото желязо, сатурацията на трансферина и отлагане на желязо в черния дроб и други органи. При наследствена хемохроматоза повишената дейност на феропортин е причинена от недостатъчната секреция на хепсидин поради генетични увреждания, които дисрегулират сигналите, контролиращи транскрипцията на хепсидин, нарушават самия ген на хепсидин или в редки случаи водят до резистентност на феропортина към интернализация от хепсидин. При анемии със свръхнатрупване на желязо, свързани с неефективна еритропоеза (напр. β -таласемии и вродени дисеритропоеични анемии), синтезът на хепсидин е потиснат [13] от патологичен сигнал [11] от увеличената популация на еритроцитни прекурсори, които не успяват да узреят напълно до диференцирани еритроцити.

При нарушенията, свързани с намалено ниво на желязо, плазмените концентрации на хепсидин са повишени, тъй като увеличаването на производството на хепсидин е резултат от системно възпаление [11, 12], автономна секреция от тумори [11] или генетични лезии през TMPRSS6/MT-2 [6], който е отрицателен регулатор на транскрипцията на хепсидин. Алтернативно, нивото на хепсидин може да се увеличи, тъй като е намален бъбречният клирънс на хепсидин при бъбречни заболявания [11, 32]. Независимо от конкретната причина, повишената концентрация на хепсидин инхибира абсорбцията на желязо в дванадесетопръстника и ограничава освобождаването на желязо от макрофагите, ограничава потока на желязо за синтез на хемоглобин и в резултат води до развитие на желязодефицитна анемия. Други механизми, които включват намален еритроцитен живот, пряко потискане на еритропоезата от цитокините и намаляване на производство на еритропоеичен също може да допринесат за развитие на анемия в хода на основното заболяване.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА АХЗ

АХЗ е добре позната клинична единица, която често се наблюдава при пациенти с различни заболявания: анемия от инфекция, анемия при злокачествено заболяване, анемия при ревма-

тоиден артрит и анемия при хронично бъбречно заболяване. Етиологията на АХЗ е многофакторна и се характеризира с активиране на клетки на имунната система и възпалителни цитокини, които нарушават еритропоетиновата секреция, увреждат еритропоезата, намаляват живота на червените кръвни клетки и увреждат хомеостазата на желязото [25]. Хематологичните характеристики на АХЗ се различават от типичната желязодефицитна анемия (ЖДА) без възпаление. При ЖДА еритропоезата е стимулирана с поддържане на достатъчно ниво на кислород, като се наблюдават микроцитни и хипохромни червени кръвни клетки. За разлика от нея АХЗ обикновено е нормохромна и нормоцитна анемия и микроцитоза обикновено няма, освен ако не е наличен едновременно и железен дефицит [25]. Счита се, че нормоцитната анемия се дължи на възпаление, което предизвиква намаляване на еритропоезата.

Възпалителните цитокини предизвикват промени в разпределението на желязо. Пациенти с АХЗ имат ниска серумна концентрация на желязо, нисък или нормален тотален желязосвързващ капацитет и ниска сатурация на трансферин, както и нисък брой на ретикулоцити [25]. Важно е да се отбележи, че ключова характеристика на АХЗ е натрупването на желязо в клетките на ретикуло-макрофагналната система въпреки намалените серумни нива на желязо. По този начин не съществува необходимото ниво на циркулиращо желязо за синтез на хемоглобин, дори и при адекватни или високи нива на желязо в депата на организма. Вероятно това е защитен механизъм за изолиране на желязо като превенция срещу определени патогенни нашественици, много от които изискват желязо за своето развитие [25, 30]. Въпреки това отклоняването на желязо от кръвообращението в макрофагите ефективно причинява функционален недостиг на желязо и ограничение на еритропоезата, което в крайна сметка, ако не бъде коригирано, води до анемия. Важно е да се отбележи, че функционалният дефицит на желязо при АХЗ е различен от истинския недостиг на желязо при ЖДА, където желязото е изчерпано в кръвообращението и макрофагите [27]. Изследвания през последните 10 години показват, че функционален дефицит на желязо при АХЗ може да се дължи на излишък на регулаторния хормон хепсидин. Прекомерното ниво на хепсидин при мишки е модел на класическите характеристики при АХЗ като постоянна хипоферемия и задържане на желязо в макрофагите [25]. Тези наблюдения категорично потвърждават участи-

ето на хепсидина в патогенезата на АХЗ и показват, че неговите инхибитори може да бъдат полезни в новата терапевтична стратегия за лечение на АХЗ.

СИГНАЛИ BMP6-HJV-SMAD – ЦЕНТРАЛЕН ПЪТ ЗА РЕГУЛИРАНЕ НА СЕКРЕЦИЯТА НА ХЕПСИДИН

Последните постижения в разбирането на молекулярните механизми на секрецията на хепсидин са постигнати чрез изучаване на пациенти с генетични нарушения като натрупване на желязо при наследствена хемохроматоза. Почти всички те са с мутации в гените, кодиращи протеини на хемохроматоза (HFE), в трансферинов рецептор 2 (TFR2), и хемоювелин (HFE2) и имат ниски нива на хепсидин, несъответстващи на железните депа. Освен това пациенти с много редки мутации на самия хепсидин имат тежка ранна начална форма на това заболяване [25]. Тези данни показват, че дефицитът на хепсидин играе важна роля в патогенезата на наследствената хемохроматоза и че HFE, TFR2 и HFE2 са включени в регулирането на хомеостазата на желязо по веригата на синтеза на хепсидин. Счита се, че HFE и TFR2 функционират като част от „железен сензорен комплекс“. Точната им роля в молекулярното регулиране на хепсидина е все още неясна. HFE2 кодиращият протеин хемоювелин (HJV/RGMc) е костен морфогенетичен протеин (BMP), чийто сигнал регулира експресията на хепсидин и метаболизма на желязото [1, 19, 25]. BMPs принадлежат към суперфамилията лиганди на трансформиращия растежен фактор-бета (TGF β) и са включени в клетъчната и системна функция по време на ембрионалното развитие и живота на възрастните [3]. BMP лигандите се свързват с BMP тип I и тип II серин треонин киназни рецептори, за да активират *small mothers against decapentaplegic* (SMAD) пътеката и да модулират транскрипция на таргетните гени.

РЕГУЛАЦИЯ НА ХЕПСИДИН ОТ ВЪЗПАЛЕНИЯ

Възпаление, дължащо се на инфекция, автоимунни заболявания или рак, стимулира синтеза на много проинфламаторни цитокини, като интерферон- γ , интерлевкин-1 (IL-1) и интерлевкин-6 (IL-6), и е доказано, че предизвиква свръхсекреция на хепсидин [25]. Всъщност пациенти с възпаление, характеризиращо се с високи нива на CRP (> 10 mg/dl), и пациенти с мултиплен миелом (които е известно да секретират много IL-6) имат несъответстващо повишени нива на

хепсидин [12]. Инжектиране на липополизахарид у здрави хора предизвиква остро възпаление, придружено с производството на IL-6, което е свързано с повишен синтез на хепсидин и хипоферемия. Подобни нарушения в метаболизма на желязото и увеличен синтез на хепсидин също са били наблюдавани при мишки, инжектирани с проинфламаторни цитокини IL-1 и IL-6 [25]. Поради способността му да инхибира функцията на феропортина в ентероцитите на дванадесетопръстника и макрофагите, продължителната секреция на хепсидин води до лошо усвояване на желязо от червата и увеличеното му задържане, което е отличителен белег при АХЗ [23].

Добре характеризирани молекулярни механизми, чрез които възпалението регулира синтеза на хепсидин, е IL-6/Janus kinase 2 (JAK2)-сигнал трансдюсер и активатор на транскрипция 3 (STAT3) път. Лиганди, свързващи IL-6 рецептори, активират JAK2, която от своя страна фосфорилира транскрипционен фактор STAT3. Транслокация на фосфорилирания STAT3 в ядрото и свързването му в проксималния промотор на хепсидин регулира неговата генна експресия [28]. Тези данни предоставят обосновка за потискане на IL-6-STAT3 път, който блокира синтеза на хепсидин. Интересно е, че има кръстосване на този път и BMP6-HJV-SMAD. Функционално е необходимо свързване на SMAD с промотора на хепсидин, за да може IL-6 да медира секрецията на хепсидин [16, 28]. Всъщност премахване на BMP пътя води до блокиране на медираната секреция на хепсидин от IL-6, което се наблюдава в черния дроб на специфични Smad4^{-/-} мишки [25]. Доказано е, че BMP инхибитори, секвестриращи BMP лиганди или блокиращи BMP-рецепторната сигнализация, също потискат IL-6-медирания синтез на хепсидин *in vitro* [31]. Тези изследвания предоставят обосновка за развитие на BMP сигнализиращи инхибитори като фармакологични инхибитори на хепсидин за лечение на АХЗ.

УПРАВЛЕНИЕ НА АХЗ

Анемията е често усложнение при пациенти на поддържаща хемодиализа и допринася за понижаване качеството на живот [5]. Въпреки големия успех на рекомбинантния човешки еритропоетин (ЕПО) в клиничната практика за лечение на анемия при пациенти на диализа (хронично бъбречно заболяване), устойчивостта на тази терапия е около 10-20% [11]. Недостигът

на желязо е честа причина за резистентността към ЕПО [18]. Важно е да се направи точна оценка на статуса на желязо, защото както анемията, така и свръхдозите от еритропоетин-стимулиращи агенти (ESA) са свързани с неблагоприятни клинични последици [8]. Дефинирането на статуса на железен дефицит при пациенти на хемодиализа обаче е по-сложно, отколкото в общата популация и не характеризира надеждно обмяната на желязо [29]. Серумният феритин, маркер за тъканните депозита на желязо, продължава да бъде полезен. Тълкуването на серумните нива на феритин изолирано е трудно, защото феритинът играе роля и в остра фаза; той често е повишен независимо от тъканните нива на депозита на желязо при пациенти на поддържаща хемодиализа [15]. Освен това аналитичните и индивидуалните вариации на серумния феритин ограничават полезността като тест за преценяване на железния статус [7]. Това води до търсене на по-надеждни маркери за охарактеризиране хомеостазата на желязото при тези пациенти. Серумният хепсидин се очертава като перспективен кандидат [11, 14]. Необходимо е установяването на по-задълбочени данни за концентрация и регулиране на серумен хепсидин при пациенти на поддържаща хемодиализа, както и приноса на серумния хепсидин в патогенезата на бъбречната анемия. Вече са разработени имунохимични методи за определяне на серумен хепсидин, които биха позволили хепсидинът да се изследва широко в клиничната практика [12].

Анемията при пациенти на поддържаща хемодиализа е многофакторно заболяване и неговото клинично управление продължава да бъде предизвикателство. Трудно е да се разграничи ролята на взаимодействащите си фактори: метаболизъм на желязо, ЕПО дефицит и хронично възпаление; необходимо е установяване на нови маркери с цел оптимизиране на лечението [29]. Първоначално хепсидинът е описан като антимикробен пептид, произвеждан от черния дроб, но основната му биологична роля е в регулиране на телесната хомеостаза на желязото чрез взаимодействия с феропортин [11]. Хепсидинът може да се използва като клиничен маркер, за оптимизиране на подходите на лечение в системните нарушения на желязо. Той потиска абсорбцията на желязо от червата и стимулира неговото задържане в клетките, експресиращи феропортин, специално макрофагите и хепатоцитите [4]. Нивата на хепсидина също се регулират в отговор на серумното желязо, еритро-

поетина, хипоксията и възпалителните сигнали [11]. Въвеждането на желязо регулира нивото на хепсидин, като по този начин се осигурява механизъм за обратна връзка, която да ограничи допълнителното усвояване на желязо, докато анемия и хипоксия инхибират хепсидина, увеличавайки наличното желязо за еритропоеза. Повишението на хепсидина също се предизвиква от възпаление, което се смята за част от механизма на организма за борба с инфекции и рак чрез ограничаване на наличното желязо [2, 11].

Пациентите, подложени на непрекъсната диализа, са в състояние на хронично възпаление. В резултат от възпалението синтезът на хепсидин се медира чрез IL-6 чрез индукция и свързване на сигналния трансдюсер и активатор на STAT-3 към промотора на хепсидина [11]. Предишни проучвания показват, че сравнението между хепсидин и C-реактивния протеин (CRP) може да служи като бърз и лесен метод за определяне на разликата между недостиг на желязо, микровъзпаление или смесена анемия [24]. В такава диагностична схема нисък CRP и нисък хепсидин биха показали недостиг на желязо; висок CRP и висок хепсидин биха означавали микровъзпаление; докато висок CRP и нисък хепсидин би означавало смес от микровъзпаление и железен дефицит [24]. Установено е, че хепсидинът може да бъде изчистен ефективно чрез хемодиализа, тъй като той има много малка молекула [33].

Нивото на серумния хепсидин в организма на пациенти на поддържаща хемодиализа е тясно свързано с нивото на желязото, което се дължи на микровъзпалението и познаването на тези механизми дава перспектива за нови възможности за терапия на придружаващата анемия.

В последните години фокусът на научния интерес е насочен към прилагане на нови терапевтични средства с действие по оста хепсидин-ферропортин: те биха могли да инхибират пътя за синтез на хепсидин (BMP6-HJV-SMAD и IL-6-STAT3) или да стимулират износа чрез ферропортин. Подобни терапевтични стратегии биха довели до по-добро управление на нарушенията в разпределянето на желязо и развиващата се впоследствие анемия при хроничните заболявания.

Библиография

- Andriopoulos, B. Jr., E. Corradini et Y. Xia. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. – *Nat. Genet.*, **41**, 2009, 482-487.
- Babitt, J. L. et H. Y. Lin. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anaemia of CKD. – *Am. J. Kidney Dis.*, **55**, 2010, 726-741.
- Corradini, E., J. L. Babitt et H. Y. Lin. The RGM/DRAGON family of BMP co-receptors. – *Cytokine Growth Factor Rev.*, **20**, 2009, 389-398.
- Cui, Y. J., Q. Y. Wu et Y. Q. Zhou. Iron-refractory iron deficiency anemia: new molecular mechanisms. – *Kidney Int.*, **76**, 2009, 1137-1141.
- Eleftheriadis, T. et al. The role of hepcidin in iron homeostasis and anemia in hemodialysis patients. – *Semin. Dial.*, **22**, 2009, 70-77.
- Finberg, K. E. et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). – *Nat. Genet.*, **40**, 2008, 569-571.
- Ford, B. A. et al. Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease; implications for iron management. – *Kidney Int.*, **75**, 2009, 104-110.
- Ford, B. A. et al. Intraindividual variability in serum hepcidin precludes its use as a marker of iron status in haemodialysis patients. – *Kidney Int.*, **78**, 2010, 769-773.
- Ganz, T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. – *Blood*, **117**, 2011, 4425-4433.
- Ganz, T. et E. Nemeth. Iron sequestration and anemia of inflammation. – *Semin. Hematol.*, **46**, 2009, 387-393.
- Ganz, T. et E. Nemeth. The hepcidin-ferroportin system as a therapeutic target in anemias and iron overload disorders. – *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, **2011**, 2011, 538-542.
- Ganz, T. et al. Immunoassay for human serum hepcidin. – *Blood*, **112**, 2008, 4292-4297.
- Gardeghy, S., R. W. Grady et S. Rivella. Anemia, ineffective erythropoiesis, and hepcidin: interacting factors in abnormal iron metabolism leading to iron overload in beta-thalassemia. – *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, **24**, 2010, 1089-1107.
- Hamada, Y. et M. Fukagawa. Is hepcidin the star player in iron metabolism in chronic kidney disease. – *Kidney Int.*, **75**, 2009, 873-874.
- Hasuike, Y. et al. Serum ferritin predicts prognosis in haemodialysis patients: the Nishinomiya study. – *Clin. Exp. Nephrol.*, **14**, 2010, 349-355.
- Huang, H., M. Constante et A. Layoun. Contribution of STAT3 and SMAD4 pathways to the regulation of hepcidin by opposing stimuli. – *Blood*, **113**, 2009, 3593-3599.
- Kuragano, T. et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance haemodialysis: role of inflammation. – *Am. J. Nephrol.*, **31**, 2010, 534-540.
- Lankhorst, C. E. et J. B. Wish. Anaemia in renal disease: diagnosis and management. – *Blood Rev.*, **24**, 2010, 39-47.
- Meynard, D., L. Kautz et V. Darnaud. Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron overload. – *Nat. Genet.*, **41**, 2009, 478-481.
- Muckenthaler, M. U. Fine tuning of hepcidin expression by positive and negative regulators. – *Cell. Metab.*, **8**, 2008, 1-3.
- Peyssonnaud, C., V. Nizet et R. S. Johnson. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. – *Cell Cycle*, **7**, 2008, 28-32.
- Ramey, G., J. C. Deschemin et B. Durel. Hepcidin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. – *Haematologica*, **95**, 2010, 501-504.
- Sakamori, R., T. Takehara et T. Tatsumi. STAT3 signaling within hepatocytes is required for anemia of inflammation in vivo. – *J. Gastroenterol.*, **45**, 2010, 244-248.
- Sasu, B. J. et al. Serum hepcidin but not prohepcidin may be an effective marker for anaemia of inflammation (A1). – *Blood Cells Mol. Dis.*, **45**, 2010, 238-245.

25. Sun, C. C. et al. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. – Am. J. Hematol., 87, 2012, № 4, 392-400.
26. Tanno, T., P. Porayette et O. Sripichai. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. – Blood, 114, 2009, 181-186.
27. Theurl, I., E. Aigner et M. Theurl. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: Diagnostic and therapeutic implications. – Blood, 113, 2009, 5277-5286.
28. Verga Falzacappa, M. V., G. Casanovas et M. W. Hentze. A bone morphogenetic protein (BMP)-responsive element in the hepcidin promoter controls HFE2-mediated hepatic hepcidin expression and its response to IL-6 in cultured cells. – J. Mol. Med., 86, 2008, 531-540.
29. Weiss, G. et al. Serum hepcidin concentration in chronic haemodialysis patients: associations and effects of dialysis, iron and erythropoietin therapy. – Eur. J. Clin. Invest., 39, 2009, 883-890.
30. Wessling-Resnick, M. Iron homeostasis and the inflammatory response. – Ann. Rev. Nutr., 30, 2010, 105-122.
31. Yu, P. B., C. C. Hong et C. Sachidanandan. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism. – Nat. Chem. Biol., 4, 2008, 33-41.
32. Zaritsky, J. et al. Hepcidin – a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 4, 2009, 1051-1056.
33. Zaritsky, J. et al. Reduction of serum hepcidin by haemodialysis in pediatric and adult patients. – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 5, 2010, 1010-1014.

Постъпил за печат на 23 септември 2013 г.



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

(02) 952-23-93, (02) 952-16-45, (02) 952-05-09, (02) 952-59-20, <http://www.mu-sofia.bg>

АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2014

Заглавие	Периодичност	Годишен абонамент в лв.
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	2	20
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	16
Ендокринни заболявания	3	21
Медицински мениджмънт и здравна политика	4	28
Медицински преглед	6	48
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	4	32
Сестринско дело	3	24
Съвременна стоматология	3	30
Сърдечно-съдови заболявания	3	30