

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 612.915.31:546.72

Будневский А.В., Цветикова Л.Н., Воронина Е.В., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г., Лабжания Н.Б.

ЭРИТРОФЕРРОН КАК ЭРИТРОИДНЫЙ РЕГУЛЯТОР ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394000, г. Воронеж, Россия

Железо является необходимым элементом жизнедеятельности клеток. Важнейшая роль железа определяется функциями белков, которые содержат этот биометалл: гемоглобин и миоглобин, осуществляющие транспортировку и накопление кислорода; ферменты, участвующие в процессах биологического окисления (цитохром р450); различные пероксидазы и каталазы, поддерживающие окислительно-восстановительный баланс организма. Метаболизм железа является уникальным процессом и регулируется целым рядом белков, обеспечивающих узкий безопасный диапазон содержания железа в клетках. Ключевым регулятором обмена железа на протяжении последних 10 лет считался 25-й-аминокислотный белок гепсидин. Гепсидин контролирует основные потоки распределения железа: абсорбция алиментарного железа в кишечнике, утилизация его макрофагами, фагоцитирующими старые эритроциты, и мобилизация железа из гепатоцитов. В литературе иногда встречался термин «эритроидный регулятор железа», однако долгое время нужный протеин оставался неуловимым. Предполагаемый эритроидный регулятор должен обеспечивать доставку железа в костный мозг за счет подавления экспрессии гепсидина в крови, тем самым увеличивая всасывание железа из энтероцитов и стимулируя высвобождение его из запасов. В недавних исследованиях были доказаны свойства мионектина как регулятора эритроидного железа. Впоследствии этот миокин был переименован в эритроферрон. В отличие от адаптивной роли, эритроферрон может способствовать перегрузке железом у больных тяжелыми наследственными анемиями, а также у пациентов, получавших частые гемотрансфузии. В данной статье мы представляем краткое обсуждение функции эритроферрона, а также рецепторов трансферрина 2 и их роль в обмене железа.

К л ю ч е в ы е с л о в а: эритроферрон; гепсидин; обмен железа.

Для цитирования: Будневский А.В., Цветикова Л.Н., Воронина Е.В., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г., Лабжания Н.Б. Эритроферрон как эритроидный регулятор обмена железа. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(3): 161-163. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-161-163

Budnevskiy A.V., Tsvetikova L.N., Voronina E.V., Ovsyannikov E.S., Zhusina Yu.G., Labzhaniya N.B.

ERYTHROFERRONE AS ERYTHROID REGULATOR OF IRON

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, 394000, Russian Federation

Iron is an essential element of the cell activity. The most important role of iron is determined by the functions of proteins that contain this metal: hemoglobin and myoglobin that execute the transport and storage of oxygen; enzymes involved in the processes of biological oxidation (cytochrome p450), various peroxidases and catalase supporting redox balance. Iron metabolism being unique process is regulated by a number of proteins, providing a narrow safe range of iron content in the cells. 25-amino acid protein hepcidin in the past 10 years was considered to be a key regulator of iron metabolism. Hepcidin controls main streams of the iron distribution: the absorption of nutritional iron in the intestine, utilization of its macrophages phagocytosing old red blood cells, and iron mobilization from hepatocytes. In the literature there is occurred sometimes the term "erythroid regulator of iron metabolism", however, for the long time the desired protein remained elusive. Proposed erythroid regulator should ensure the delivery of iron to the bone marrow due to suppression of blood expression of hepcidin, thereby increasing the absorption of iron from enterocytes and stimulating the release of its stock. In recent studies there were proved properties of myonectin as a regulator of erythroid iron. Subsequently, this myokine was renamed as erythroferrone. As distinct from the adaptive role erythroferrone may contribute to the iron overload in patients with severe hereditary anemias and in patients receiving frequent blood transfusions. In this paper, we present a brief discussion of functions of erythroferrones, as well as the transferrin receptor 2, and their role in iron metabolism.

Key words: erythroferrone; hepcidin; iron metabolism.

For citation: Budnevskiy A.V., Tsvetikova L.N., Voronina E.V., Ovsyannikov E.S., Zhusina Yu.G., Labzhaniya N.B. Erythroferrone as erythroid regulator of iron. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2016; 61(3): 161-163. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-3-161-163

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 18 March 2016

Accepted 17 July 2016

Для корреспонденции:

Овсянников Евгений Сергеевич, кандидат мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394000, г. Воронеж, Россия. E-mail: ovses@yandex.ru.

For correspondence:

Ovsyannikov Evgeny S., MD, PhD, associate professor of the Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, 394000, Russian Federation. E-mail: ovses@yandex.ru.

Information about authors:

Budnevskiy A.V., <http://orcid.org/0000-0002-1171-2746>; Tsvetikova L.N., <http://orcid.org/0000-0001-5212-1005>; Voronina E.V., <http://orcid.org/0000-0002-5403-3356>; Ovsyannikov E.S., <http://orcid.org/0000-0002-8545-6255>; Zhusina Yu.G., <http://orcid.org/0000-0002-6809-9743>; Labzhaniya N.B., <http://orcid.org/0000-0001-9416-0010>.

Железо является одним из 15 важнейших микроэлементов, играющих ключевую роль в созревании и пролиферации клеток [1]. У взрослого человека содержится в среднем от 3 до 5 г железа в организме, большая часть которого связана с гемоглобином. Ежедневная потребность в железе составляет 25 мг, 80% которого расходуется для нужд эритропоэза в костном мозге [1]. Гепатоциты и ретикулоэндотелиальные клетки, включая макрофаги и моноциты, являются основными источниками хранения железа в организме человека. Железо депонируется этими клетками в связанной форме, в виде ферритина [2–4]. Активация ферритина снижается в условиях дефицита железа, делая доступным большее количество железа для обеспечения нормального кровотока. В свою очередь избыток железа провоцирует активацию ферритина и защищает клетки от воздействия цитотоксических свободнорадикальных реакций [3].

Всасывание железа, поступающего с пищей, происходит в энтероцитах тонкого кишечника. Белкам, регулиującym этот процесс, отводится особое внимание. Наиболее значимые из них: дуоденальный цитохром В (DcytB), транспортер двухвалентных металлов (DMT-1), фактор высокого железа (High Fe), гепестин, железо-регуляторные белки IRP (Iron Regulatory Protein) и IRE (Iron Responsive Element), а также главный регулятор гомеостаза железа гепсидин. Синтез железосвязывающих протеинов зависит от потребности организма в микроэлементе. Одним из основных железосвязывающих гликопротеинов является трансферрин [5, 6]. Комплекс трансферрина и железа связывается с рецептором трансферрина 1 (TfR1) на клеточной поверхности, изолируя плазматическую мембрану в цитоплазму и формируя раннюю эндосому. Свободное трехвалентное железо в эндосомах превращается в двухвалентное под воздействием дуоденального цитохрома В (DcytB), затем с помощью транспортера двухвалентных металлов 1 (DMT-1) переносится обратно в цитоплазму [7, 8]. Рецепторы трансферрина экспрессируются большим количеством клеток, включая эритроидные предшественники и энтероциты, потребляющие железо для синтеза гемоглобина. Поглощение железа, связанного с другими белками помимо трансферрина, также имеет большое значение в утилизации железа, особенно при врожденных или приобретенных патологиях, таких как серповидно-клеточная анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ДВС и гемолиз [9].

При дефиците железа энтероциты активно синтезируют железотранспортные белки до тех пор, пока не произойдет достаточное насыщение плазмы железом. Для созревания функционально полноценных эритроцитов требуется своевременная доставка железа для эритроидных клеток-предшественников. Внеклеточный транспорт железа опосредован таким транспортером, как ферропортин, который в основном экспрессируется на базолатеральной мембране энтероцитов ДПК и плазматической мембране макрофагов. Дефицит железа повышает экспрессию ферропортина, тем самым усиливая экспорт железа в плазму, что способствует подавлению внутриклеточного ферритина и высвобождению большего количества железа [3].

Больше всего железа поступает в костный мозг после кровотечения, гемолиза и других состояний, приводящих к усилению эритропоэза в условиях стресса. Стимуляция эритропоэза усиливает всасывание алиментарного железа и высвобождение железа из запасов. Однако «эритроидный регулятор», модулирующий гомеостаз железа, долгое время не был обнаружен [1].

Значение гепсидина

В 2000–2001 гг. впервые был описан 25-аминокислотный антимикробный белок гепсидин, первоначально обозначенный как LEAP-1 (Liver-Expressed Antimicrobial Peptide) [10, 11]. Гепсидин является главным медиатором анемии при хронических заболеваниях, а также представляет собой связующее звено между врожденным иммунитетом и метаболизмом железа. Гепсидин подавляет всасывание железа в тонком кишечнике, препятствует его высвобождению из макрофагов, снижая способность костного мозга к усваиванию железа. Это приводит к уменьшению уровня сывороточного железа и снижению насыщения трансферрина железом с последующим развитием железodefицитного эритропоэза. В крови большая часть белка неспецифично связывается с альбумином, меньшая же, по-видимому, активная фракция, специфически связывается с β_2 -макроглобулином, который обеспечивает доставку гепсидина к ферропортину. Индуцируя протеосомальную деградацию ферропортина, гепсидин снижает уровень циркулирующего железа [11]. В свою очередь синтез гепсидина транскрипционно регулируется изменением концентрации циркулирующего железа, уровнем железа запасов и развивающимся воспалением [3]. Такие белки, как BMP (bone morphogenetic proteins), HIF (hypoxia inducible factor), ферритин, трансферрин, ферропортин, HFE (high Fe), белок гемохромато-за входят в состав сложных восходящих и нисходящих сигнальных

путей, регулирующих синтез гепсидина [3]. Любой приобретенный или генетический дефект в одном из этих белков может нарушить гомеостаз железа, приводя к его дефициту или избытку [12]. В исследованиях было выявлено значение BMP6/Smad1/5/8 (Mothers against decapentaplegic homolog 1/5/8) пути в качестве входного пути, транскрипционно регулирующего экспрессию гепсидина [13, 14]. После связывания BMP6 с BMP рецептором и его корецептором HJV (Hemojuvelin) [15], SMAD1/5/8 активируется для фосфорилирования SMAD4 (Mothers against decapentaplegic homolog 4). Далее фосфорилированный SMAD4 и комплекс SMAD1/5/8 локализуется в ядре, чтобы транскрипционно активировать ген гепсидина HAMP (Hepcidin Antimicrobial Peptide) [13, 14]. Фактор некроза опухоли-альфа, гамма-интерферон, интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 индуцируют экспрессию ферритина, но ингибируют транскрипцию TfR1 [4]. Было показано, что ИЛ-6 стимулирует транскрипцию гепсидина через JAK/STAT (janus kinase/signal transducers and activators of transcription) [16–19] и BMP/Smad сигнальные пути [20, 21], и ослабление этих путей разрешает анемию хронических заболеваний, подтверждая связь между гепсидином и метаболизмом железа при воспалительных процессах [22, 23].

Эритроидная регуляция железа

На сегодняшний день мало данных о механизмах эритроидной регуляции железа. Предполагаемый эритроидный регулятор обмена железа должен быть независим от уровня железа запасов, усиливать свое влияние при анемии, стимулироваться эритропоэтином, одновременно снижая выработку гепсидина. Переливание крови также должно подавлять его активность. Действительно, анемия, индуцированная у мышей кровопусканиями или гемолизом, оказывала подавляющее действие на гепсидин, а уровень супрессии зависел от функционального состояния эритропоэтина в костном мозге [24, 25]. У здоровых мышей адекватная регуляция эритропоэтина позволяет снизить содержание сывороточного гепсидина в течение одного дня без существенного изменения концентрации железа [26]. На роль эритроидного регулятора железа были предложены два кандидата: фактор дифференцировки роста 15 (GDF15, Growth Differentiation factor 15) и искривленный гомолог белка гастрюляции 1 (TWSG1, Twisted Gastrulation) [27, 28]. Первый продемонстрировал способность подавлять экспрессию гепсидина в сыворотке больного талассемией [27]. Транскриптомный анализ эритропоэза выявил аналогичную способность TWSG1 подавлять экспрессию гепсидина [28]. Доказательства в пользу способности обоих факторов к эритроидной регуляции остаются слабыми. Концентрация GDF15 не коррелирует с концентрацией гепсидина [29]. Даже предложенные в качестве эритроидного регулятора растворимые рецепторы трансферрина 1 снижались при дефиците железа, в условиях усиленного эритропоэза. Соответственно, это предположение также было отвергнуто из-за отсутствия эффектов на абсорбцию железа и экспрессию гепсидина [30, 31].

Очевидно, что в основе определенных эволюционных преимуществ лежат механизмы, обеспечивающие быструю доставку железа и восстановление эритропоэза в условиях кровопотери или гемолиза. Предполагаемый эритроидный регулятор гомеостаза железа мог бы существенно облегчить доставку железа в костный мозг за счет уменьшения концентрации гепсидина в крови, тем самым увеличить всасывание железа и высвобождение его из запасов.

В отличие от адаптивной роли эритроидные регуляторы железа могут способствовать перегрузке железом и развитию осложнений у больных наследственными анемиями с неэффективным эритропоэзом, таких как β -талассемия и врожденная эритропоэтическая порфирия. Этот механизм может быть особенно заметен у пациентов после гемотрансфузий, у которых избыток железа развивается вследствие супрессии синтеза гепсидина и, как результат, ведет к повышенной абсорбции железа [32]. В текущем обзоре мы описываем новый эритроидный регулятор, подавляющий экспрессию гепсидина после стимуляции эритропоэза.

Патофизиология эритроферрона

В 2014 г. в качестве эритроидного регулятора железа был предложен 340-аминокислотный белок эритроферрон [33]. Эритропоэтин стимулирует продукцию эритробластами эритроферрона, подавляющего экспрессию гепсидина, тем самым увеличивая выход железа из макрофагов. У мышей-нокаутсов с «выбитым» геном эритроферрона наблюдалась недостаточно быстрая супрессия гепсидина в ответ на кровотечение. У них также можно было проследить снижение гемоглобина, свидетельствующее о некоем препятствии эритропоэзу [33]. Синтез эритроферрона в селезенке и костном мозге увеличивается при анемии воспаления и способствует мобилизации железа запасов и коррекции анемии [34].

Это может служить доказательством роли эритроферрона как эритроидного регулятора метаболизма железа. Тем не менее ранее

эритроферрон был описан как «миокин» или C1q/TNF-связанный белок, изоформа 15 (CTRP15) [35]. К сожалению, тем же термином «миокин» был назван похожий, но неидентичный белок CTRP5, содержание которого возрастает у мышей с инсулин-резистентностью и в миоцитах с низким уровнем ДНК. Этот 243-аминокислотный белок индуцирует фосфорилирование АМФ-зависимой протеинкиназы и ацетил-КоА карбоксилазы [36]. Концентрация CTRP15/миокина регулируется метаболизмом: снижается во время голодания и повышается после приема пищи [35].

В исследование не были включены костный мозг и селезенка, ткани, где эритропоэтин стимулирует секрецию эритроферрона, не анализировали у мышей блокированный ген мионектина [33].

Таким образом, трудно оценить функции эритроферрона/миокина на основании доступных исследований [37]. Также известно, что выполнение физических упражнений и прием пищи не являются достаточными стимуляторами эритропоэза [37]. Однако предполагается, что миокин, синтезирующийся при физической нагрузке и приеме пищи, повышающий поглощение жирных кислот миоцитами и гепатоцитами, может быть ответственен за синтез миоглобина [33].

Роль растворимых рецепторов трансферрина

Имеются работы, посвященные роли растворимых рецепторов трансферрина 2 в регуляции эритропоэза. У мышей, лишенных генов матриптазы 2 и рецепторов трансферрина 2, развивалась тяжелая анемия [38]. У этих мышей наблюдалась более выраженная экспрессия эритроферрона, чем у мышей той же видовой принадлежности, помещенных в условия стресса для эритропоэза. Похожие результаты отмечены в другом исследовании [39]: у мышей, лишенных генов матриптазы 2 и рецепторов трансферрина 2, содержание эритроцитов было выше, чем у мышей, лишенных только гена матриптазы 2. Позже при анализе костного мозга мышей с дефицитом рецепторов трансферрина 2 также наблюдалось увеличение числа ядросодержащих клеток эритроидного ряда и повышение концентрации эритроферрона как в селезенке, так и в эритроидных клетках-предшественниках [40].

Таким образом, CTRP15, первоначально названный миокином, известный сейчас как эритроферрон, по-видимому, играет две различные регулирующие роли: функции миокина и функцию эритроидного регулятора железа. В целом доказательства в пользу эритроферрона как эритроидного регулятора железа больше, чем у мионектина. Растворимые рецепторы трансферрина 2 также играют определенную регуляторную роль в эритропоэзе, подвывая синтез эритроферрона и, тем самым, активность эритропоэза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lawen A., Lane D.J. Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action. *Antioxid. Redox. Signal.* 2013; 18(18): 2473–507.
- Chua A.C., Graham R.M., Trinder D., Olynyk J.K. The regulation of cellular iron metabolism. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2007; 44(5–6): 413–59.
- Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Andrews N.C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell.* 2004; 117(3): 285–97.
- Torti F.M., Torti S.V. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood.* 2002; 99(10): 3505–16.
- Gomme P.T., McCann K.B., Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug. Discov. Today.* 2005; 10(4): 267–73.
- Wally J., Halbrook P.J., Vonrhein C., Rould M.A., Everse S.J., Mason A.B., et al. The crystal structure of iron-free human serum transferrin provides insight into inter-lobe communication and receptor binding. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(34): 24934–44.
- Fleming M.D., Trenor C.C., Su M.A., Foerzler D., Beier D.R., Dietrich W.F., et al. Microcytic anaemia mice have a mutation in Nramp2, a candidate iron transporter gene. *Nat. Genet.* 1997; 16(4): 383–6.
- Fleming M.D., Romano M.A., Su M.A., Garrick L.M., Garrick M.D., Andrews N.C. Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1998; 95(3): 1148–53.
- Kristiansen M., Graversen J.H., Jacobsen C., Sonne O., Hoffman H.J., Law S.K., et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature.* 2001; 409(6817): 198–201.
- Krause A., Neitz S., Magert H.J., Schulz A., Forssmann W.G., Schulz-Knappe P., Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett.* 2000; 480(2–3): 147–50.
- Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(11): 7806–10.
- Andrews P. A. Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342(17): 1293.
- Meynard D., Kautz L., Darnaud V., Canonne-Hergaux F., Coppin H., Roth M.P. Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron overload. *Nat. Genet.* 2009; 41(4): 478–81.
- Andriopoulos B., Corradini E., Xia Y., Faasse S.A., Chen S., Grgurevic L., et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat. Genet.* 2009; 41(4): 482–7.
- Babitt J.L., Huang F.W., Wrighting D.M., Xia Y., Sidis Y., Samad T.A., et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat. Genet.* 2006; 38(5): 531–9.
- Pietrangelo A., Dierssen U., Valli L., Garuti C., Rump A., Corradini E., et al. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. *Gastroenterology.* 2007; 132(1): 294–300.
- Sakamori R., Takehara T., Tatsumi T., Shigekawa M., Hikita H., Hiramatsu N., et al. STAT3 signaling within hepatocytes is required for anemia of inflammation in vivo. *J. Gastroenterol.* 2010; 45(2): 244–8.
- Wrighting D.M., Andrews N.C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood.* 2006; 108(9): 3204–9.
- Verga Falzacappa M.V., Vujic Spasic M., Kessler R., Stolte J., Hentze M.W., Muckenthaler M.U. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood.* 2007; 109(1): 353–8.
- Lin L., Valore E.V., Nemeth E., Goodnough J.B., Gabayan V., Ganz T. Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4. *Blood.* 2007; 110(6): 2182–9.
- Steinbicker A.U., Sachidanandan C., Vonner A.J., Yusuf R.Z., Deng D.Y., Lai C.S., et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation. *Blood* 2011; 117(18): 4915–23.
- Theurl I., Schroll A., Sonnweber T., Nairz M., Theurl M., Willenbacher W., et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood.* 2011; 118(18): 4977–84. doi: 10.1182/blood-2011-03-345066.
- Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1823(9): 1434–43.
- Pak M., Lopez M.A., Gabayan V., Ganz T., Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood.* 2006; 108(12): 3730–5.
- Vokurka M., Krijt J., Sulc K., Necas E. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol. Res.* 2006; 55(6): 667–74.
- Ashby D.R., Gale D.P., Busbridge M., Murphy K.G., Duncan N.D., Cairns T.D., et al. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematologica.* 2010; 95(3): 505–8. doi: 10.3324/haematol.2009.013136.
- Tanno T., Bhanu N.V., Oneal P.A., Goh S.H., Staker P., Lee Y.T., et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat. Med.* 2007; 13(9): 1096–101.
- Tanno T., Porayette P., Sripichai O., Noh S.J., Byrnes C., Bhupatiraju A., et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. *Blood.* 2009; 114(1): 181–6.
- Santini V., Girelli D., Sanna A., Martinelli N., Duca L., Camprotrini N., et al. Hepcidin levels and their determinants in different types of myelodysplastic syndromes. *PLoS. One.* 2011; 6(8): e23109.
- Cazzola M., Beguin Y., Bergamaschi G., Guarnone R., Cerani P., Barella S., et al. Soluble transferrin receptor as a potential determinant of iron loading in congenital anaemias due to ineffective erythropoiesis. *Br. J. Haematol.* 1999; 106(3): 752–5.
- Flanagan J.M., Peng H., Wang L., Gelbart T., Lee P., Johnson Sasu B., Beutler E. Soluble transferrin receptor-1 levels in mice do not affect iron absorption. *Acta Haematol.* 2006; 116(4): 249–54.
- Ramos P., Melchiorri L., Gardenghi S., Van-Roijen N., Grady R.W., Ginzburg Y., Rivella S. Iron metabolism and ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia mouse models. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010; 1202: 24–30. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05596.x.
- Kautz L., Jung G., Valore E.V., Rivella S., Nemeth E., Ganz T. Identification of erythroferone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.* 2014; 46(7): 678–84.
- Kautz L., Jung G., Nemeth E., Ganz T. Erythroferone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood.* 2014; 124(16): 2569–74.
- Seldin M.M., Peterson J.M., Byerly M.S., Wei Z., Wong G.W. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(15): 11968–80. doi: 10.1074/jbc.M111.336834.
- Park S.Y., Choi J.H., Ryu H.S., Pak Y.K., Park K.S., Lee H.K., Lee W. C1q tumor necrosis factor alpha-related protein isoform 5 is increased in mitochondrial DNA-depleted myocytes and activates AMP-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(41): 27780–9.
- Gunga H.C., Kirsch K.A., Roecker L., Kohlberg E., Tiedemann J., Steinach M., Schobersberger W. Erythropoietin regulations in humans under different environmental and experimental conditions. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2007; 158(2–3): 287–97.
- Wallace D.F., Secondes E.S., Rishi G., Ostini L., McDonald C.J., Lane S.W., et al. A critical role for murine transferrin receptor 2 in erythropoiesis during iron restriction. *Br. J. Haematol.* 2015; 168(6): 891–901.
- Nai A., Pellegrino R.M., Rausa M., Pagani A., Boero M., Silvestri L., et al. The erythroid function of transferrin receptor 2 revealed by Tmprss6 inactivation in different models of transferrin receptor 2 knockout mice. *Haematologica.* 2014; 99(6): 1016–21.
- Lane D.J., Lawen A. Non-transferrin iron reduction and uptake are regulated by transmembrane ascorbate cycling in K562 cells. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(3): 12701–8.

Поступила 18.03.16

Принята в печать 12.07.16