

Залізо та залізодефіцитні стани: сучасний погляд на проблему

В.К. Кондратюк¹, К.О. Кондратюк²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (раніше – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Вивчення механізмів регуляції метаболізму заліза, фізіологічної та патологічної ролі цього мікроелементу в організмі людини є актуальним, науково та практично значущим, особливо на тлі пандемії COVID-19. Наявні дані про зниження рівнів гемоглобіну та заліза у сироватці крові пацієнтів з коронавірусною інфекцією дають змогу стверджувати, що ця інфекція асоціюється з формуванням недостатності заліза.

За даними численних наукових досліджень встановлено негативний вплив перевантаження залізом та збільшення ризику реплікації внутрішньоклітинних патогенів у результаті необгрунтованої екзогенної дотації заліза. Саме тому питання своєчасної діагностики та ефективної корекції залізодефіциту та залізодефіцитної анемії (ЗДА) є надзвичайно актуальним поза інфікуванням SARS-CoV-2.

Латентний залізодефіцит та ЗДА належать до патологічних станів, які повсякчасно виявляють у клінічній практиці. Найпоширенішими дані стани є серед дітей, жінок та людей літнього віку у країнах, які розвиваються. Ці групи пацієнтів потребують ефективного відновлення дефіциту заліза та моніторингу перевантаження залізом. Для профілактики/лікування анемії слід використовувати ефективні та безпечні препарати й харчові добавки заліза. Зазначеним критеріям цілком відповідає дієтична добавка Ріхтер ФерроБіо виробництва компанії Gedeon Richter (Угорщина).

Ключові слова: залізо, метаболізм, залізодефіцит, залізодефіцитна анемія, лікування, ефективність, безпечність.

Iron and iron deficiency states: a modern view of the problem

V.K. Kondratiuk, K.O. Kondratiuk

The study of the mechanisms of regulation of iron metabolism, the physiological and pathological role of this trace element in the human body is relevant, scientifically and practically significant, especially against the backdrop of the COVID-19 pandemic. The available data on a decrease in the levels of hemoglobin and iron in the blood serum of patients with coronavirus infection suggest that this infection is associated with the formation of iron deficiency.

Numerous studies have shown a negative effect of iron overload and an increased risk of replication of intracellular pathogens as a result of unjustified exogenous iron supplementation. That is why the issue of timely diagnosis and effective correction of iron deficiency and iron deficiency anemia (IDA) is extremely relevant outside of SARS-CoV-2 infection.

Latent iron deficiency and IDA are pathological conditions that are constantly identified in clinical practice. These conditions are most common among children, women and the elderly in developing countries. These patient populations require effective repair of iron deficiency and monitoring of iron overload. Effective and safe iron supplements and supplements should be used to prevent / treat anemia. The dietary supplement Richter FerroBio manufactured by Gedeon Richter (Hungary) fully meets these criteria.

Keywords: iron, metabolism, iron deficiency, iron deficiency anemia, treatment, efficacy, safety.

Железо и железоздефицитные состояния: современный взгляд на проблему

В.К. Кондратюк, Е.А. Кондратюк

Изучение механизмов регуляции метаболизма железа, физиологической и патологической роли этого микроэлемента в организме человека является актуальным, научно и практически значимым, особенно на фоне пандемии COVID-19. Имеющиеся данные о снижении уровней гемоглобина и железа в сыворотке крови пациентов с коронавирусной инфекцией позволяют утверждать, что эта инфекция ассоциируется с формированием недостаточности железа.

По данным многочисленных исследований установлено негативное влияние перегрузки железом и увеличение риска репликации внутриклеточных патогенов в результате необоснованной экзогенной дотации железа. Именно поэтому вопрос своевременной диагностики и эффективной коррекции железоздефицита и железоздефицитной анемии (ЖДА) является чрезвычайно актуальным вне инфицирования SARS-CoV-2.

Латентный железоздефицит и ЖДА относятся к патологическим состояниям, которые постоянно выявляют в клинической практике. Наиболее распространены данные состояния среди детей, женщин и людей пожилого возраста в развивающихся странах. Эти группы пациентов нуждаются в эффективном восстановлении дефицита железа и мониторинга перегрузки железом. Для профилактики/лечения анемии следует использовать эффективные и безопасные препараты и пищевые добавки железа. Указанным критериям полностью соответствует диетическая добавка Рихтер ФерроБіо производства компании Gedeon Richter (Венгрия).

Ключевые слова: железо, метаболізм, железоздефіцит, железоздефіцитная анемія, лечение, эффективность, безопасность.

Залізо – один з 15 життєво необхідних мікроелементів, котрі відіграють вагомую роль у процесах метаболізму, росту та проліферації клітин. За останні роки досягнуто значного прогресу у вивченні механізмів регуляції метаболізму заліза, фізіологічної та патологічної ролі цього мікроелементу в організмі людини [1, 2].

В організмі здорової людини міститься близько 3–5 г заліза. З цієї кількості більшість заліза (2100 мг) входить до складу клітин крові та кісткового мозку, 600 мг містяться у макрофагах різних типів, 1000 мг – у клітинах печін-

ки і лише близько 400 мг заліза входять до складу інших клітин організму. Практично все метаболічно активне залізо знаходиться у зв'язаному з білками стані; вільні іони заліза, якщо й наявні, то у вкрай низьких концентраціях. Ідентифіковано понад 20 білків, що беруть участь у метаболізмі заліза, з яких основними є трансферин, трансферинові рецептори, феритин, білки-транспортери – DMТ1, фероксидази та гепсидин [1–3].

В організмі людини залізо не синтезується. В антенатальний період плід отримує близько 300 мг заліза крізь плаценту

від матері. Після народження дитини стартовий запас заліза швидко збільшується за рахунок надходження харчового заліза: спочатку – з лактоферину молочних продуктів, у подальшому – за рахунок гемового заліза і заліза продуктів рослинного походження [3, 4].

Щоденна втрата заліза надзвичайно низька (близько 1 мг/добу). Переважно втрата заліза здійснюється за рахунок десквамації епітеліальних клітин кишечника і шкіри, виведення з жовчю і сечею. Компенсація цих втрат має фундаментальне значення. Вміст заліза підтримується на постійному рівні шляхом заміщення неминучих втрат абсорбцією заліза з їжі. У разі порушення цього балансу розвиваються залізодефіцитний стан або перевантаження залізом (гемохроматоз) [4].

Як відомо, у харчових продуктах міститься два типи заліза – гемове (червоне м'ясо) і негемове або іонізоване (овочі, фрукти, зернові культури). При середньому надходженні з їжі 10–20 мг заліза на добу у здорової людини близько 1–2 мг абсорбується у травному тракті (ТТ) [3].

Механізм інтестинальної абсорбції заліза з їжі є складним процесом, який регулюється загальним вмістом заліза в організмі, еритропоетичною активністю та вираженістю гіпоксії. Найбільш інтенсивно цей процес відбувається у дванадцятипалій та початкових відділах тонкої кишки. Шлунок відіграє лише незначну роль у засвоєнні заліза, тому що в ньому абсорбується не більше 1–2% цього мікроелементу від загальної кількості, що надходить [3–5].

Абсорбція негемового заліза через апікальну та базолатеральну мембрани епітеліальних клітин здійснюється специфічним транспортером – інтестинальним дивалентним катіоном DMT1 (divalent metal transporter 1). При цьому атоми тривалентного заліза (Fe^{3+}), що надійшли з їжею, спочатку редукуються в атоми двовалентного (Fe^{2+}) ферментом фериредуктазою, а потім захоплюються DMT1. У базолатеральній мембрані ентероцита наявний інший транспортер – система IREG1–ferroportin–MTP1 (iron regulated protein1–ferroportin–metal transporter protein1), який окиснює Fe^{2+} до Fe^{3+} та транспортує його в кров [5, 6].

Механізм транспортування гемового заліза всередину ентероцита залишається недостатньо вивченим. Вважають, що гемове залізо звільняється від білкових ланцюгів у ТТ та у формі металопротейнів всмоктується ентероцитами кишечника. Усередині клітини відбувається розщеплення гему гемоксигенази-1 з вивільненням Fe^{2+} . Далі за допомогою білкової транспортної системи IREG1–ferroportin–MTP1 іони окиснюються до Fe^{3+} , зв'язуються з трансферином і залишають ентероцит, потрапляючи у потік крові [7, 8].

Трансферин (ТРФ) – це глікопротеїд з молекулярною масою близько 80 кДа і двома центрами зв'язування заліза. Фізіологічний рівень ТРФ у сироватці крові становить 2–4 г/л. Підвищення рівня ТРФ відображає посилений синтез заліза у відповідь на тканинний його дефіцит; зниження – на перевантаження залізом або порушення білково-синтетичної функції печінки [9, 10].

ТРФ здійснює позаклітинний транспорт заліза від місць його всмоктування (у кишечнику) або звільнення (катаболізм еритроцитів у селезінці і печінці) до місць нового використання, головним чином до еритроїдних попередників у кістковому мозку. Інтенсивність надходження заліза у кров залежить від співвідношення вмісту у плазмі вільного, монозалізовмісного та дизалізовмісного (насиченого) трансферину. Комплекс трансферин–залізо надходить головним чином до кісткового мозку, де використовується для еритропоезу, невелика частина – у депо (переважно у печінку) і ще менша кількість асимілюється тканинами для утворення міоглобіну, деяких ферментів

тканинного дихання, нестійких комплексів заліза з амінокислотами та білками [10, 11].

Вивільнення абсорбованого заліза у бік загальної циркуляції відбувається за допомогою трансмембранних білків: феропортину та гефестину. Останній є фероксидазою та забезпечує взаємоперетворення Fe^{2+} і Fe^{3+} [12].

Депонування заліза здійснюється феритином – білком, який переважно міститься в макрофагах кісткового мозку, печінці і селезінці. Феритин системи фагоцитувальних макрофагів абсорбує залізо, яке вивільнюється після деструкції ентероцитів, для його реутилізації. Основну залізодепонувальну функцію виконує феритин печінки, тоді як у слизовій оболонці тонкого кишечника він відповідає за перенесення заліза, абсорбованого ентероцитами, до трансферину плазми крові. У разі надлишку заліза в організмі феритин перетворюється у гемосидерин [10–12].

Процеси всмоктування, рециркуляції та зберігання запасів заліза регулюються специфічним гормоном гепсидином, який продукується клітинами печінки. Гепсидин – це низькомолекулярний (25 амінокислот) гормон, який регулює позаклітинну концентрацію заліза та за «сумісництвом» має антибактеріальну та антифунгальну активність. Механізм дії гепсидину полягає у блокаді функції феропортину – транспортного білка, котрий здійснює експорт іонів заліза з ентероцитів, макрофагів, гепатоцитів. Комплекс гепсидин–феропортин інтерналізується (надходить всередину клітини) та руйнується у лізосомах. Блокуються процеси всмоктування, рециркуляції та звільнення заліза з депо, що призводить до зниження вмісту заліза у плазмі крові [11, 12].

За фізіологічних умов продукування гепсидину клітинами печінки регулюється рівнем заліза у крові та ступенем оксигенації тканини печінки. Підвищення концентрації заліза у крові супроводжується зростанням продукування гепсидину, що призводить до внутрішньоклітинної секвестрації заліза і, як наслідок, до розвитку гіпоферемії. Зниження концентрації заліза у крові пригнічує функцію гепсидину, що зумовлює відновлення функції феропортину, активацію всмоктування та рециркуляції, підвищення рівнів заліза у крові. Таким чином підтримується фізіологічний баланс між надходженням та споживанням заліза.

Концентрація гепсидину – чіткий лабораторний маркер, який дає змогу прогнозувати ефективність пероральної феротерапії у пацієнтів із залізодефіцитною анемією (ЗДА). Саме рівні гепсидину >200 пг/мл є свідченням неефективності пероральної терапії препаратами заліза [12].

При впливі на організм патологічних факторів, зокрема інфекційних чинників, продукування гепсидину регулюється прозапальними цитокінами, з яких головну роль відіграє інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Патологічний процес супроводжується підвищенням продукування гепсидину з подальшим розвитком гіпоферемії та залізодефіцитного еритропоезу, а у разі тривалого впливу патогенів – розвитком анемії за механізмом виникнення ідентичної анемії запалення (або анемії хронічних захворювань) [11, 12].

Глибокі зміни у метаболізмі заліза включають зниження всмоктування заліза у кишечнику, блокаду рециркуляції та звільнення заліза з тканинних депо; у сукупності ці процеси призводять до штучного дефіциту заліза. Фізіологічне значення саме такого дефіциту заліза полягає не тільки в обмеженні біодоступності заліза, необхідного для росту і розвитку патогенних мікроорганізмів та неопластичних клітин. Вільні іони заліза мають здатність пригнічувати γ -ІФН – ключового цитокіну, який запускає активацію Т-клітин, цитотоксичних клітин та макрофагів.

Отже, вилучення метаболічно активного заліза з циркуляції має посилювати імунну відповідь через стимуляцію

γ-ІНФ-залежних імунних реакцій. Відповідно до цього призначення феротерапії (екзогенної дотації заліза) у розпалі гострофазових захворювань є абсолютно невиправданим та небезпечним заходом [12, 13].

За даними численних наукових досліджень встановлено негативний вплив перевантаження залізом та збільшення ризику реплікації внутрішньоклітинних патогенів у результаті необґрунтованої екзогенної дотації заліза. У хворих на СНІД підвищений вміст заліза у макрофагах є поганою прогностичною ознакою, що негативно корелює з тривалістю життя даних пацієнтів. Для хронічного вірусного гепатиту С, котрий перебігає на тлі перевантаження залізом, характерними є погана клінічна відповідь на противірусну терапію, несприятливий перебіг з підвищеною частотою трансформації у цироз печінки та високий ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [13, 14].

Згідно з оновленими даними, вірус SARS-CoV-2 здатний виділяти низку неструктурних білків (orf1ab, ORF10 і ORF3a), що можуть легко проникати через клітинну мембрану еритроцита й витіснити з порфіринового ядра бета-ланцога молекули гемоглобіну атом двовалентного заліза [15]. За описаним механізмом відбувається руйнування гемоглобіну всередині еритроцита. Іон заліза, що виділяється при цьому, зумовлює подальше окиснення органічних молекул. Виникає пошкодження самого еритроцита та розвивається гемолітична анемія.

Науковці пов'язують виникнення дихальної недостатності при COVID-19 насамперед з дефіцитом гемоглобіну, окисними пошкодженнями, а також ініційованими іонами заліза гемолізом. Окрім зазначених вище трьох неструктурних білків, які витісняють залізо з порфіринового ядра, з гемом здатний зв'язуватися поверхневий глікопротеїн вірусу та білок ORF8, що ще більше посилює гемолітичний потенціал SARS-CoV-2.

Залізо, що вивільняється унаслідок гемолізу еритроцитів, затримується у тканинах легень та каталізує окисні процеси [15, 16]. Крім того, внутрішньосудинний гемоліз стимулює внутрішньосудинне згортання крові [17]. Отже, інфекція COVID-19 стимулює руйнування еритроцитів і спричинює формування ЗДА. З іншого боку, сама анемія є одним із предикторів обтяженого перебігу COVID-19. Утім, порушення обміну заліза при COVID-19, включаючи ЗДА, не слід однозначно асоціювати з гіперферитинемією, яка часто супроводжує перебіг цього захворювання. Слід пам'ятати про те, що у пацієнтів з вираженими запальними процесами феритин є не тільки білком регуляції метаболізму заліза, а й одночасно та незалежно білком гострої фази запалення [18].

У своїх дослідженнях китайські дослідники продемонстрували, що близько 90% пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19 (за результатами ПЛР-тестування) мали аномально низькі концентрації заліза у сироватці крові (<7,8 мкмоль/л). При цьому зниження рівня сироваткового заліза асоціювалося з більш високим ризиком тяжкого перебігу та смертності від COVID-19 [19].

Наявні дані про зниження рівнів гемоглобіну та заліза у сироватці крові пацієнтів з коронавірусною інфекцією дають змогу стверджувати, що ця інфекція асоціюється з формуван-

ням недостатності заліза. Ситуація може набувати критичного перебігу у пацієнтів, які мали вже анемію до інфікування SARS-CoV-2. Саме тому питання своєчасної діагностики та ефективної корекції залізодефіциту та ЗДА є надзвичайно актуальним поза інфікуванням SARS-CoV-2 [20].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі близько 2 млрд людей хворіють на ЗДА, що є причиною 34,7 млн інвалідностей на рік, а у 3,6 млрд пацієнтів діагностують латентний (прихований) дефіцит заліза. У світі ≈500 млн жінок страждають на анемію. Латентний залізодефіцит (рівень феритину <30 мкг/л) мають ≈40–55% жінок репродуктивного віку. Поширеність анемії серед вагітних у країнах Європи становить ≈21–35% і досягає 80% у країнах, які розвиваються.

Поширеність анемії серед вагітних в Україні, згідно з офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України за 2019 р., становила ≈24,73%. Дефіцит заліза є основним і найпоширенішим наслідком порушення харчування у світі. Найпоширеніший цей стан серед дітей і жінок у країнах, які розвиваються. Ці групи пацієнтів потребують ефективного відновлення дефіциту заліза та моніторингу перевантаження залізом [21–23].

Відтак, етапи лікування ЗДА включають:

- усунення основної причини хвороби,
- відновлення запасів заліза в організмі (безпечна терапія насичення),
- підтримувальна терапія (запобігання розвитку як дефіциту, так і перевантаження організму залізом).

Важливим також є раціональне харчування, що передбачає споживання підвищеної кількості білків (130–150 г/добу), обмеження кількості жирів (до 70–80 г/добу), вживання вуглеводів відповідно до фізіологічної норми (400–500 г/добу).

Для профілактики/лікування анемії слід використовувати ефективні та безпечні препарати й харчові добавки заліза. Зазначеним критеріям цілком відповідає дієтична добавка **Ріхтер ФерроБіо** виробництва компанії Gedeon Richter (Угорщина), котра містить **18 мг елементарного заліза** та є комбінацією гемового заліза у низькій дозі (протеїн Нв – 1,8 мг) та негемового заліза (сульфат заліза – 16,2 мг).

Ідея розроблення **Ріхтер ФерроБіо** запропонована професором П. Райзенштайном (Каролінський інститут, м. Стокгольм, Швеція). Вона полягала в тому, що додавання невеликої кількості натурального гемового заліза сприятиме всмоктуванню й негемового заліза. Саме додавання порошкоподібного гемоглобіну дало змогу підвищити біодоступність сульфату заліза та наблизити всмоктування заліза до максимально можливого. Крім того, гемове залізо (незважаючи на те, що наявне у незначній кількості) є найзасвоєванишим природним джерелом заліза. Зазначена комбінація сполук заліза дає змогу мінімізувати розвиток побічних ефектів і забезпечує високу прихильність до її застосування.

Тривалість насичення залізом у середньому становить 3–4 тиж. Ефект засвоєння препаратів заліза слід вважати позитивним у разі підвищення концентрації гемоглобіну у середньому на 1 г/добу (у межах 20 г/л на добу кожні 3 тиж).

Відомості про авторів

Кондратюк Валентина Костянтинівна – Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (050) 334-53-87. *E-mail:* kondratiuk1968valentinq@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6220-2116

Кондратюк Катерина Олексіївна – Кафедра ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бульвар Т.Г. Шевченка, 13; тел.: (050) 353-98-94. *E-mail:* kate.kondratiuk1988@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-5915-1821

Information about the author

Kondratiuk Valentyna K. – Department of Obstetrics, Gynaecology and Fetal Medicine Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, Dorogozhytska Str., 9; tel.: (050) 334-53-87. *E-mail: kate.kondratiuk88valentinq@gmail.com*

ORCID ID: 0000-0001-6220-2116

Kondratiuk Kateryna O. – Department of Endocrinology Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, 13 T.G. Shevchenko blvd.; tel.: (050) 334-53-87. *E-mail: kate.kondratiuk88valentinq@gmail.com*

ORCID ID: 0000-0001-6220-2116

Сведения об авторах

Кондратюк Валентина Константиновна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentinq@gmail.com*

ORCID ID: 0000-0001-6220-2116

Кондратюк Екатерина Алексеевна – Кафедра эндокринологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г. Шевченко, 13; тел.: (050) 353-98-94. *E-mail: kate.kondratiuk1988@gmail.com*

ORCID ID: 0000-0001-5915-1821

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Yévenes A. The Ferritin Superfamily. // *Subcell Biochem.* 2017;83:75-102. DOI: 10.1007/978-3-319-46503-6_3
2. Gregory J Anderson, David M Frazer Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec; 106(Suppl 6): 1559S–1566S. Published online 2017 Oct 25. DOI: 10.3945/ajcn.117.155804
3. Chifman J, Laubenbacher R. A systems biology approach to iron metabolism. *Exp Med Biol.* 2014;844:201-25. DOI: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10
4. Veena Sangkhae, Allison L. Fisher, Shirley Wong, Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *J Clin Invest.* 2020 Feb 3; 130(2): 625–40. Published online 2019 Dec 17. DOI: 10.1172/JCI127341
5. Anderson G, Frazer D, McKie A. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism. *Biometals.* 2005;18:339-48.
6. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol.* 2012 Jun;26(2-3):115-9. DOI: 10.1016/j.jtemb.2012.03.015
7. Yanatori I, Kishi F. DMT1 and iron transport. *Free Radic Biol Med.* 2019 Mar;133:55-63. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed
8. Bartnikas TB. Known and potential roles of transferrin in iron biology. *Bio-Metals.* 2012;25:677-86.
9. Ginzburg YZ. Hepcidin-ferroportin axis in health and disease. *Vitam Horm.* 2019;110:17-45. DOI: 10.1016/bs.vh.2019.01.002
10. Hiroshi Kawabata Transferrin and transferrin receptors update // *Free Radic Biol Med.* 2019 Mar;133:46-54. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed
11. Chia-Yu Wang, Jodie L. Babitt Liver iron sensing and body iron homeostasis. *Blood.* 2019 Jan 3; 133(1): 18–29. Prepublished online 2018 Nov 6. DOI: 10.1182/blood-2018-06-815894
12. Nathan C. Winn, Katrina M. Volk, Alyssa H. Hasty Regulation of tissue iron homeostasis: the macrophage “ferrostat”. *JCI Insight.* 2020 Jan 30; 5(2): e132964. Published online 2020 Jan 30. DOI: 10.1172/jci.insight.132964
13. Hal Drakesmith 1, Andrew M Prentice Hepcidin and the iron-infection axis. *Science.* 2012 Nov 9;338(6108):768-72. DOI: 10.1126/science.1224577
14. Hal Drakesmith, Andrew Prentice Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2008 Jul;6(7):541-52. DOI: 10.1038/nrmicro1930
15. Wenzhong L., Hualan Li. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv.* (2020) Preprint. doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v5
16. Abrahams L. COVID-19: Acquired Acute Porphyria Hypothesis. *OSF Preprints.* 2020. April 6. DOI: 10.31219/osf.io/4wvkfy
17. ACC/Chinese Cardiovascular Association COVID-19 Webinar 1 (electronic resource). <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/features/accs-coronavirus-disease-2019-covid-19-hub/american-college-of-cardiology-webinars-covid-19-coronavirus-disease-2019> (date of the application – 04.02.2020).
18. Bao J., Li C., Zhang K. et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020; 509: 180-94. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.009>. PMID: 32511971.
19. Zhao K., Huang J., Dai D. et al S. Serum iron level as a potential predictor of coronavirus disease 2019 severity and mortality: A retrospective study. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7(7): ofaa250. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa250>. PMID: 32661499.
20. Chowdhury S.F., Anwar S. Management of hemoglobin disorders during the COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 306. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00306>. PMID: 32582745.
21. Medved V. I., Zhuk S.I., Kondratiuk K.O. Iron, iron deficiency, anemia: importance for women's health and more... *Medical newspaper «Health of Ukraine of the 21st century».* 2021; 5 (498):10-1.
22. Jacqueline Frayne, Debbie Pinchon. Anaemia in pregnancy. *J Gen Pract* 2019 Aust Mar;48(3):125-129. DOI: 10.31128/AJGP-08-18-4664
23. Camila M Chaparro, Parminder S Suchdev. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2019Aug;1450(1):15-31. DOI: 10.1111/nyas.14092. Epub 2019 Apr 22

Стаття надійшла до редакції 29.04.2021