

DOI: 10.7868/S2658655X26050027
УДК 612.017.1: 612.015.3

Обзорная статья

Метаболизм ионов железа и его роль в регуляции функций клеток иммунной системы

Е.Г. Орлова^{1,*}, О.Л. Горбунова¹

¹*Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН,
Пермь, Российская Федерация
E-mail: orlova_katy@mail.ru

Аннотация. Метаболизм ионов железа играет критическую роль в регуляции функций клеток иммунной системы, а нарушение этих процессов ассоциировано с развитием ряда заболеваний. В обзоре рассмотрены механизмы, определяющие метаболизм ионов железа на клеточном уровне, а также эффекты пептидного гормона гепсидина, регулирующего выход ионов железа из клеток. Синтез гепсидина и его мишени — белка-экспортера ионов железа — ферропортина эффективно контролируются провоспалительными цитокинами и стимуляцией Toll-подобных рецепторов. Определена роль ионов железа и гепсидина в регуляции функций клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Так, уровень ионов железа влияет на дифференцировку нейтрофилов в костном мозге, их фагоцитарную и бактерицидную активность, формирование внеклеточных ловушек. Регуляция гепсидином внутриклеточного уровня ионов железа модулирует поляризацию макрофагов и продукцию ими провоспалительных цитокинов, цитотоксическую активность НК-клеток. Ионы железа необходимы для активации, пролиферации Т- и В-лимфоцитов, модулируют дифференцировку эффекторных субпопуляций хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, формирование В-клеток памяти и продукцию антител. В обзоре освещена роль ионов железа и гепсидина в период беременности, поскольку железо крайне необходимо для развития плаценты и плода, а также адаптации матери к беременности. Таким образом, изучение взаимосвязи метаболизма ионов железа с функциями клеток иммунной системы имеет глубокое фундаментальное и практическое значение. Целенаправленное воздействие на метаболизм ионов железа является новым перспективным направлением для лечения инфекционных, онкологических, нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: ионы железа, гепсидин, клетки врожденного и адаптивного иммунитета, беременность

Финансирование. Данная работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 25-25-00388). Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

Соблюдение этических стандартов. В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. ОЕГ – идея обзора; ОЕГ, ГОЛ – работа с литературными источниками; ОЕГ, ГОЛ – работа с рисунками, таблицами; ОЕГ, ГОЛ – написание и редактирование манускрипта.

Ссылка для цитирования: Орлова Е.Г., Горбунова О.Л. Метаболизм ионов железа и его роль в регуляции функций клеток иммунной системы. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology.* 2026. Т. 112. № 5. С. 1060–1116. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26050027>

Сокращения: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АТФ – аденозинтрифосфорная кислота; BMP – костные морфогенетические белки; CD – кластер дифференцировки; CREB – транскрипционный фактор, способный связывать CRE-последовательности ДНК; DC – дендритные клетки; DMT1 – белок-транспортер бивалентных металлов; EGF – эпидермальный фактор роста; ген NAMP – Nericidin Antimicrobial Peptide; HDAC – гистондеацетилаза; HGF – фактор роста гепатоцитов; HIF – фактор транскрипции, индуцируемый гипоксией; IFN – интерферон; Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; iNOS – индуцибельная NO-синтаза; IRF3 – интерферон-регулирующий фактор 3; JAK2 – янус-киназа 2; MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы; MHC – молекулы главного комплекса гистосовместимости; NADPH-оксидаза – никотинамидаденин динуклеотид фосфооксидаза; NF- κ B – провоспалительный транскрипционный фактор; NK – натуральные киллеры; NKT-клетки – естественные киллеры Т-клеток; Nramp1/2 – макрофагальный белок 1/2; NTBI – не связанные с трансферрином ионы железа; PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; PCBP1 – поли (С)-связывающий белок 1; RES – ретикуло-эндотелиальная система; ROR γ t – орфанный ядерный рецептор; ROS – активные формы кислорода; SFKs – семейство тирозиновых киназ Src; SMAD – преобразователи сигналов для рецепторов семейства TGF-бета; SOCS3 – супрессор цитокинового сигнального пути 3; STAT3 – сигнальный белок активатор транскрипции из семейства белков STAT; STEAP3 – металлоредуктаза; TGF- β 1 – трансформирующий рост фактор β 1; Th – Т-лимфоцит хелпер; Tim3 – Т-клеточный, иммуноглобулин подобный, муцин содержащий домен 3; TLR – Toll-подобные рецепторы; TNF – фактор некроза опухоли.

Metabolism of Iron Ions and Its Role in Regulating the Functions of Immune System Cells

E.G. Orlova^{1,*}, O.L. Gorbunova¹

¹*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms,
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
Perm, Russian Federation*

**E-mail: orlova_katy@mail.ru*

Abstract. Iron metabolism plays a critical role in the regulation of immune system cell functions, and disruption of these processes is associated with the development of a number of diseases. This review examines the mechanisms that determine iron metabolism at the cellular level, as well as the effects of the peptide hormone hepcidin, which regulates iron efflux from cells. The synthesis of hepcidin and its target, the iron exporter ferroportin, are effectively controlled by proinflammatory cytokines and the activation of Toll-like receptors. The role of iron ions and hepcidin in regulating the functions of innate and adaptive immune cells is elucidated. Iron levels influence neutrophil differentiation in the bone marrow, as well as their phagocytic and bactericidal activity and the formation of extracellular traps. Hepcidin's regulation of intracellular iron levels modulates macrophage polarization, their production of proinflammatory cytokines, and the cytotoxic activity of NK cells. Iron ions are essential for the activation and proliferation of T and B lymphocytes, and modulate the differentiation of effector subsets of T helper and cytotoxic T lymphocytes, the formation of memory B cells, and antibody production. The review also highlights the role of iron ions and hepcidin during pregnancy, as iron is critically required for placental and fetal development, as well as for maternal adaptation to pregnancy. Thus, studying the relationship between iron metabolism and immune cell functions is of profound fundamental and practical importance. Targeted modulation of iron metabolism represents a promising novel approach for the treatment of infectious, oncological, and neurodegenerative diseases

Keywords: iron ions, hepcidin, innate and adaptive immune cells, pregnancy

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (RSF grant No. 25-25-00388). No additional grants were received for the conduct or supervision of this specific research.

Ethics declarations. This article does not contain any studies involving human participants or animals.

Conflict of interests. The authors declare that there is no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Authors contribution. OEG – conceptualization of the review; OEG, GOL – literature review; OEG, GOL – preparation of figures and tables; OEG, GOL – writing and editing of the manuscript.

For Citation: Orlova E.G., Gorbunova O.L. Metabolism of iron ions and its role in regulating the functions of immune system cells. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology.* 2026;112(5):1060–1116. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26050027>

Abbreviations: GIT – gastrointestinal tract; ATP – adenosine triphosphate; BMP – bone morphogenetic proteins; CD – cluster of differentiation; CREB – cyclic AMP response element-binding protein; DC – dendritic cells; DMT1 – divalent metal transporter 1; EGF – epidermal growth factor; gene *HAMP* – Hepcidin Antimicrobial Peptide; HDAC – histone deacetylase; HGF – hepatocyte growth factor; HIF – hypoxia-inducible factor; IFN – interferon; Ig – immunoglobulin; IL – interleukin; iNOS – inducible nitric oxide synthase; IRF3 – interferon regulatory factor 3; JAK2 – Janus kinase 2; MAPKs – mitogen-activated protein kinases; MHC – major histocompatibility complex; NADPH oxidase – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase; NF- κ B – nuclear factor κ B; NK cells – natural killer cells; NKT cells – natural killer T cells; Nramp1/2 – natural resistance-associated macrophage proteins; NTBI – non-transferrin-bound iron; PAMP – pathogen-associated molecular patterns; PCBP1 – poly(C)-binding protein 1; RES – reticuloendothelial system; ROR γ t – retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t; ROS – reactive oxygen species; SFKs – Src family kinases; SMAD – signal transducers for TGF- β superfamily receptors; STAT3 – signal transducer and activator of transcription; SOCS3 – suppressor of cytokine signaling 3; STEAP3 – six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3; TGF- β 1 – transforming growth factor β 1; Th – T-lymphocyte helper; Tim3 – T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3; TLR – Toll-like receptors; TNF – tumor necrosis factor.

ВВЕДЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМ ИОНОВ ЖЕЛЕЗА НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

Ионы железа в организме играют важнейшую роль в процессах транспорта кислорода, тканевого дыхания, обмена веществ, регуляции ферментных систем, участвуют в обеспечении иммунной реактивности, беременности [1]. Дефицит ионов железа или их избыток критически влияют на эти процессы. Благодаря способности обратимо окисляться и восстанавливаться, ионы железа участвуют в транспорте электронов, катализе, образовании свободных радикалов, развитии окислительного стресса, регулируют экспрессию ряда генов [1]. В биологических средах организма ионы железа находятся главным образом в связанном с белками состоянии, поскольку в свободном виде они инициируют цепные реакции образования свободных радикалов с высоким повреждающим потенциалом [1]. При физиологической концентрации кислорода наиболее стабильным является трехвалентное (окисленное, окисное, Fe³⁺) железо, которое образует комплексы с белками, являющимися транспортной (трансферрин) и резервной (ферритин) формой этого металла в организме человека. Двухвалентное (восстановленное, закисное,

Fe^{2+}) железо играет важную роль в метаболизме, поскольку двухвалентное железо является субстратом для трансмембранных переносчиков, участвует в синтезе гема и вступает во взаимодействие с ферритином [2].

Гомеостаз железа в организме регулируется на уровне его абсорбции в кишечнике, а также при разрушении эритроцитов и высвобождении из гема. С пищей в организм поступают главным образом ионы трехвалентного железа Fe^{3+} , восстанавливающиеся затем до двухвалентного Fe^{2+} железом ферментом-ферроредуктазой цитохромом В, который локализован на поверхности клеток эпидермальной выстилки кишечника [3, 4]. Затем железо транспортируется в цитоплазму энтероцитов тонкого кишечника белком-транспортером бивалентных металлов (DMT1 – Divalent metal transporter 1) [4]. Из энтероцитов ионы железа переносятся в плазму крови, что в среднем составляет лишь 5% от общих запасов железа в организме. Основным источником сывороточного железа является гемоглобин старых эритроцитов, которые разрушаются и поглощаются клетками ретикуло-эндотелиальной системы (RES) печени, селезенки, костного мозга [4, 5]. В этих клетках ионы железа накапливаются, связываясь с ферритином, и используются главным образом для синтеза гема и ферментов [4, 5].

Ферритин представляет собой водорастворимый гликопротеиновый комплекс, обладающий ферроксидазной активностью и состоящий из тяжелых и легких субъединиц [1, 6]. Соотношение легких и тяжелых цепей определяет его тканевые изоформы. Тяжелые цепи ферритина имеют ферроксидазный центр и окисляют Fe^{2+} ионы железа в Fe^{3+} , после чего легкие цепи комплексируют ионы трехвалентного железа. Ферритин сосредоточен в цитоплазме клетки, но также обнаруживается в ядре, где обеспечивает железом ферменты и транскрипционные факторы, связывает свободное железо, препятствуя повреждению ДНК [6]. Также присутствует митохондриальный ферритин, который запасает железо для синтеза гема и белков митохондрий [6]. Макрофаги RES печени, селезенки, костного мозга содержат основные запасы внутриклеточного железа в организме в связанной с ферритином форме. При снижении уровня железа в плазме происходит протеолиз ферритина и высвобождение железа [6].

Из клеток в плазму крови ионы железа (Fe^{2+}) переносятся трансмембранным белком ферропортином, который присутствует в большинстве клеток организма [7]. Трансферрин является основным переносчиком ионов железа в плазме крови [7]. Апо-форма трансферрина (апо-трансферрин) связывается только с ионами Fe^{3+} , трансформируясь при этом в насыщенную железом холо-форму трансферрина (холо-трансферрин) [8, 9]. Экспортируемые из клеток ионы Fe^{2+} окисляются в Fe^{3+} белком церулоплазмином, который располагается как на наружной мембране клеток, так и имеет секреторную форму и обладает ферроксидазной активностью [7]. Церулоплазмин является основной ферроксидазой в плазме крови [8, 9]. Помимо вышеописанной функции, синтезируемый клетками печени белок острой фазы воспаления церулоплазмин осуществляет транспорт ионов меди в плазме крови. Группа ученых под руководством Sakajiri показала, что для взаимодействия церулоплазмина и апо-трансферрина необходимы ионы Zn^{2+} , которые связывают вышеупомянутые белковые молекулы между собой [10]. Затем два иона Fe^{3+} присоединяются к апо-трансферрину, изменяя его конформацию, следствием чего является отсоединение от церулоплазмина. Дефицит ионов Zn^{2+} в плазме крови человека снижает связывание апо-трансферрина с ионами Fe^{3+} , что приводит к повышению не связанных с трансферрином ионов Fe^{3+} . Согласно имеющимся

данном, церулоплазмин также препятствует вступлению Fe^{2+} в реакции с участием O_2 и продуктов его восстановления, приводящих к образованию активных форм кислорода (ROS) [11].

Другие медь-зависимые ферроксидазы – гефестин и циклопен аналогично церулоплазмину окисляют экспортируемые ферропортином ионы Fe^{2+} в Fe^{3+} , способствуя их взаимодействию с трансферрином [9, 12]. Данные ферменты имеют разную клеточную и тканевую локализацию. Гефестин связан с мембраной энтероцитов и участвует в транспорте ионов железа в кровотоки [9, 12], но также присутствует в нервной ткани [13]. Циклопен экспрессируется клетками плаценты и необходим для поступления ионов железа плоду, однако точные механизмы реализации его эффектов еще предстоит выяснить [9, 14–16]. Важная роль медь-зависимых ферроксидаз в поглощении железа подразумевает, что дефицит меди приводит к дефициту железа [14].

В работе Varinger с соавт. определены молекулярные механизмы регуляции апо-и холо-формой трансферрина экспорта ионов железа эндотелиальными клетками гемато-энцефалического барьера [13]. Показано, что апо-трансферрин взаимодействует с гефестином, акцептируя Fe^{3+} , а далее насыщенный холо-трансферрин связывается с ферропортином и индуцирует его интернализацию, тем самым препятствуя дальнейшему выходу ионов Fe^{2+} из клеток [13].

У человека выделяют рецепторы трансферрина первого (TfR1) и второго (TfR2) типа [17–21]. Оба рецептора являются трансмембранными гликопротеинами [17–21]. Наиболее изученной является мембранная форма TfR1 или CD71 [17–21]. CD71 состоит из двух мономеров, соединенных дисульфидной связью [17–21]. Каждый мономер способен взаимодействовать с одной молекулой насыщенного железом трансферрина (холо-трансферрина) [17–21]. В сыворотке крови также присутствует растворимая форма TfR1, которая образуется в результате шеддинга мембранной формы TfR1 при гидролизе и представляет собой его внеклеточный фрагмент [17–21]. TfR2 в отличие от TfR1 экспрессируется только на энтероцитах, гепатоцитах, эритроблестах и обладает меньшим сродством к холо-трансферрину, чем у TfR1 [17–21]. Установлено, что TfR2 участвует в регуляции синтеза гепсидина на транскрипционном уровне и чувствителен к изменению насыщенности трансферрина железом в плазме крови [22–24].

При неполной деградации ферритина образуется гемосидерин, который не способен эффективно высвободить ионы железа [25]. Высокие уровни ионов железа в плазме стимулируют синтез ферритина в гепатоцитах и запасание железа. У здоровых взрослых концентрация ферритина в сыворотке прямо коррелирует с количеством депонированного железа в организме [25]. Помимо RES печени и селезенки ферритин присутствует практически во всех тканях организма [25], в том числе и в клетках иммунной системы [17, 21, 26]. Согласно исследованиям последних лет, как $CD4^{+}$ -, так и $CD8^{+}$ -Т-лимфоциты участвуют в накоплении не связанных с трансферрином ионов железа, присутствующих в плазме (NTBI, non-transferrin-bound iron), и накапливают их подобно гепатоцитам в связанной с ферритином форме [26]. Подобная способность описана и для других клеток периферической крови моноцитов, эозинофилов, базофилов, нейтрофилов [26].

В многочисленных исследованиях показано, что ионы железа играют значимую роль в регуляции иммунореактивности организма [3]. Клетки иммунной системы акцептируют ионы железа Fe^{3+} из плазмы, связанные с трансферрином [3]. Носители мутаций рецепторов трансферрина как у человека, так и у мышей имеют

сниженное количество нейтрофилов в периферической крови, глубокие нарушения пролиферации Т- и В-лимфоцитов, формирования В-клеток памяти и продукции антител [27, 28]. Экспрессия CD71 усиливается при активации на большинстве клеток иммунной системы [17–19]. Комплекс трансферрина с рецептором интернализируется путем эндоцитоза и попадает в эндосомы, где кислая среда меняет его конформацию, что приводит к высвобождению ионов железа Fe^{3+} [1, 29]. В эндосомах ионы Fe^{3+} восстанавливаются в Fe^{2+} при участии металлоредуктазы – six transmembrane epithelial antigen of the prostate proteins (STEAP3) и транспортируются в цитоплазму [29]. Присутствующие в цитоплазме клетки ионы двух- и трехвалентного железа составляют пул лабильного железа и расходуются для синтеза ряда ферментов (рибонуклеотидредуктазы, участвующей в биосинтезе ДНК, ферментов цикла Кребса, генерирующих аденозинтрифосфат – изоцитрат дегидрогеназы и сукцинат дегидрогеназы, а также аконитазы), связываются с ферритином либо выводятся ферропортином [3].

Избыток ионов железа Fe^{2+} в клетке, не связавшихся с ферритином или ферропортином, способен инициировать гибель клетки путем ферроптоза. Ферроптоз является железозависимой формой запрограммированной клеточной гибели [30]. Токсичность ионов железа Fe^{2+} заключается в их способности взаимодействовать с пероксидом водорода с образованием Fe^{3+} и ROS в реакции Фентона [30]. Суть процесса заключается в том, что свободные ионы железа Fe^{2+} инициируют избыточное образование гидроксильных радикалов, которые стимулируют перекисное окисление липидов [31]. Фосфолипиды клеточных мембран, взаимодействуя со свободными радикалами, превращаются в гидроперекиси липидов, что нарушает их функции [31]. Формирующиеся радикалы длинноцепочечных жирных кислот окисляют белки мембран, повреждают митохондрии, увеличивают проницаемость билипидного слоя мембран для ионов и метаболитов, что приводит к гибели клетки [31]. Нарушение структуры митохондрий является одним из ранних и основных морфологических признаков ферроптоза [31]. Есть данные, что молекулы, отвечающие за транспорт аминокислот, липидов и ионов железа, тесно вовлечены в индукцию ферроптоза [32]. Угнетение синтеза ферропортина является важной частью индукции ферроптоза [32]. Согласно современным представлениям, гибель клеток путем ферроптоза ассоциирована с интенсивностью их участия в воспалительном процессе [33]. У ВИЧ-инфицированных пациентов, не отвечающих на антиретровирусную терапию, ферроптоз $CD4^+$ -Т-лимфоцитов является одной из причин неэффективного лечения [33].

Также в регуляции уровня внутриклеточного железа участвует ассоциированный с естественной резистентностью макрофагальный белок 1/2 (natural resistance associated macrophage proteins, Nramp1/2) [34]. Nramp1/2 присутствует в фагоцитах периферической крови и попадает из лизосом на мембрану фагосом, где акцептирует ионы железа, препятствуя его использованию бактериями и их размножению внутри клетки [34]. Показано, что мутации Nramp1 у мышей повышают восприимчивость к заражению различными внутриклеточными патогенами, включая сальмонеллу, микобактерии и др. [34]. Также предполагается, что Nramp2 играет важную роль в транспорте железа из фагосом, содержащих эритроциты, в цитоплазму [3]. Количество доступного железа в фагосоме также уменьшается из-за поступления в макрофаги производимого нейтрофилами лактоферрина [35].

К внеклеточным акцепторам ионов железа, помимо трансферрина, относятся также лактоферрин и сидерокалин [36]. Сидерокалин (липокалин 2, NGAL

“Neutrophil Gelatinase” Associated Lipocalin) – белок острой фазы воспаления, представляет собой гликопротеин (25 кДа), который связан с желатиназой нейтрофилов [36]. Сидерокалин первоначально был идентифицирован в качестве компонента специфических гранул нейтрофилов. Сидерокалин связывает бактериальные сидерофоры и препятствует использованию железа бактериями. Показано, что активация Toll-подобных рецепторов (TLR) на макрофагах стимулирует транскрипцию, трансляцию и секрецию сидерокалина [37]. Идентифицирован рецептор сидерокалина – мегалин, член семейства рецепторов липопротеинов низкой плотности [36].

Антимикробный белок лактоферрин, впервые обнаруженный в грудном молоке, относится к семейству трансферринов и продуцируется нейтрофилами [38]. Помимо грудного молока лактоферрин присутствует в слезах, желчи, слюне, синовиальной жидкости, желудочном и панкреатическом соке, секрете тонкого кишечника, бронхиальной слизи [38]. Способность лактоферрина – связывать железо на два порядка выше, чем у трансферрина [38]. Усиление выработки лактоферрина нейтрофилами при воспалении препятствует пролиферации бактерий, поскольку лактоферрин ограничивает потребление ими ионов железа [38]. Апо-форма лактоферрина обладает выраженной антигипоксической активностью, что объясняется стабилизацией гипоксия-индуцибельных факторов, усилением синтеза эритропоэтина и церулоплазмينا [39]. В работах Соколова с соавт. убедительно показано, что лактоферрин модулирует активность церулоплазмينا, образуя комплекс церулоплазмин–лактоферрин. Fe^{2+} обладает высоким сродством к церулоплазмину, однако в комплексе с лактоферрином это сродство усиливается и, кроме этого, повышается скорость окисления Fe^{2+} [40, 41].

Исследования как *in vivo*, так и *in vitro* показали, что лактоферрин способен стимулировать пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов из незрелых предшественников в Т-лимфоциты-хелперы (Th) 1-го или 2-го типа, оказывая, таким образом, регуляторное влияние на баланс Th1/Th2 [35]. Макрофаги экспрессируют рецепторы к лактоферрину, количество которых увеличивается при воспалении, что способствует интернализации железа и ограничивает его доступность для микробов [35].

Таким образом, метаболизм ионов железа является мощным фактором регуляции функциональной активности клеток, в том числе участвующих в реализации иммунных реакций. Изучение взаимосвязи метаболизма ионов железа с функциями клеток иммунной системы имеет глубокое фундаментальное и практическое значение. Целенаправленное воздействие на метаболизм ионов железа является новым перспективным направлением для лечения инфекционных, онкологических, нейродегенеративных заболеваний. Общая схема метаболизма ионов железа в клетках иммунной системы представлена на рис. 1.

ГЕПСИДИН

Одним из ведущих регуляторов метаболизма ионов железа является пептидный гормон гепсидин, который был открыт при изучении бактерицидности плазмы крови как экспрессируемый в печени антибактериальный пептид [42]. Название пептида «гепсидин» (hepcidin) отражает место синтеза гормона в печени (hep-) и его антибактериальную активность (-cidin) [42]. Гепсидин близок по структуре с α -дефенсинами млекопитающих, относится к белкам острой фазы воспаления

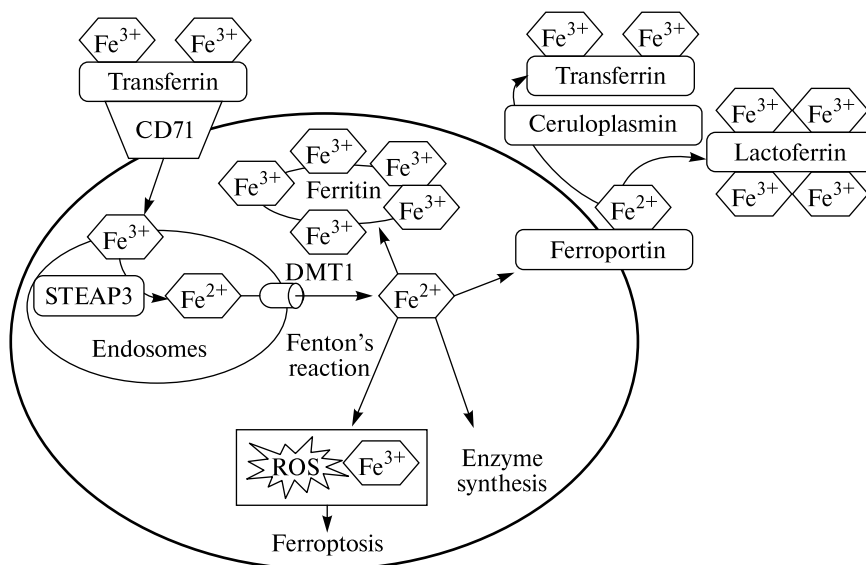


Рис. 1. Метаболизм ионов железа в лейкоцитах периферической крови. Железо транспортируется из внеклеточной среды во внутриклеточное пространство через трансферриновый рецептор (CD71), расположенный на клеточной мембране, в виде ионов трехвалентного железа Fe^{3+} . В эндосоме ионы Fe^{3+} восстанавливаются до ионов двухвалентного железа Fe^{2+} ферроредуктазами, такими как STEAP3 (six transmembrane epithelial antigen of the prostate proteins) и переносятся в цитозоль белком транспортером бивалентных металлов 1 (DMT1 – Divalent metal transporter 1). Затем Fe^{2+} участвует в синтезе железозависимых ферментов, связывается с ферритином, однако большая часть Fe^{2+} выводится из клетки ферропортином. Оставшаяся часть Fe^{2+} может превратиться в Fe^{3+} и ROS (reactive oxygen species) в результате реакции Фентона, в процессе которой образуются ROS, последние повреждают липиды, белки, ДНК и вызывают ферроптоз

Fig. 1. Metabolism of iron ions in peripheral blood leukocytes. Iron is transported from the extracellular medium to the intracellular space through the transferrin receptor (CD71) located on the cell membrane in the form of ferric ions Fe^{3+} . In the endosome, Fe^{3+} ions are reduced to ferrous ions (Fe^{2+}) by ferrireductases such as STEAP3 (six transmembrane epithelial antigen of the prostate proteins) and are transported into the cytosol by divalent metal transporter protein 1 (DMT1 – Divalent metal transporter 1). Then Fe^{2+} participates in the synthesis of iron-dependent enzymes, binds to ferritin, but most of the Fe^{2+} is excreted from the cell by ferroportin. The remaining part of Fe^{2+} can turn into Fe^{3+} and ROS (reactive oxygen species) as a result of the Fenton reaction, during which ROS are formed, which damage lipids, proteins, DNA and cause ferroptosis

и циркулирует в плазме в комплексе с $\alpha 2$ -макроглобулином [42]. Молекула гепсидина является амфипатической, что дает ей возможность взаимодействовать с наружной оболочкой грамотрицательных бактерий и дезинтегрировать ее [42]. Гепсидин кодируется геном *HAMP* (Hepcidin Antimicrobial Peptide), расположенным в 19-й хромосоме, и состоит из 3 экзонов, в последнем из которых кодируется мРНК пропептида, состоящего из 84 аминокислотных остатков [42]. Молекула гепсидина отщепляется от карбоксильного конца пропептида и состоит из 25 (реже 20 или 22 аминокислотных остатков) [42]. Ее пространственная конфигурация напоминает шпильку, стабилизированную 4 дисульфидными мостиками [43]. Последовательность аминокислотных остатков в молекуле гепсидина одинакова у разных видов млекопитающих и служит одним из примеров эволюционного консерватизма [44].

Гепсидин препятствует выходу ионов железа из клеток, снижает абсорбцию железа энтероцитами и реабсорбцию нефроцитами, что приводит к уменьшению концентрации ионов железа в плазме крови [42]. Механизм действия гепсидина связан с деградацией ферропортина [42]. N-концевой фрагмент гепсидина взаимодействует с ферропортином, после чего происходит интернализация ферропортина в цитоплазму клетки, его убиквитинирование и деградация в лизосомах [45–47]. В результате выход ионов железа (Fe^{2+}) из клетки становится невозможным, что приводит к его накоплению внутри клетки. Интернализация ферропортина происходит в виде димерного комплекса, в составе которого после присоединения и трансактивации двух JAK2(janus kinase 2)-киназ происходит фосфорилирование остатков тирозина Y302 и Y303 в каждой из двух субъединиц ферропортина [7, 45, 46]. Причем деградацию ферропортина в гепатоцитах вызывает и синтетический, и эндогенный гепсидин [46]. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что гепсидин в течение 4 ч после введения эффективно снижает уровень ферропортина в макрофагах [48]. Таким образом, мембраносвязанный белок ферропортин можно рассматривать как рецептор гепсидина, при этом связывание рецептора и гормона активирует сигнальный путь JAK2-STAT3 (signal transducer and activator of transcription) [45, 49, 50].

Избыток железа и высокий уровень холо-трансферрина в плазме стимулируют транскрипцию и синтез гепсидина гепатоцитами, макрофагами RES и энтероцитами [51]. Наоборот, снижение концентрации железа в плазме угнетает синтез гепсидина в этих клетках [52]. Экспрессия TfR2 играет важную роль в регуляции транскрипции гепсидина [24].

Для млекопитающих выявлена положительная корреляция между уровнем ферритина и гепсидина в сыворотке крови [52]. мРНК гепсидина также обнаруживается в клетках головного мозга, сердечной мышцы, почках, жировой ткани [53]. Генетические дефекты выработки и секреции гепсидина ассоциированы с избыточным усвоением железа и развитием наследственного гемохроматоза [54].

При воспалительных процессах (бактериальной, вирусной, аутоиммунной природы) уровень гепсидина в периферической крови значительно повышается за счет его продукции не только в гепатоцитах и макрофагах RES, но и в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови (моноцитах, макрофагах, лимфоцитах) и гранулоцитах [53, 55–59], что приводит к развитию «анемии воспаления» [3, 56, 60]. Гепсидин-индуцированное снижение концентрации сывороточного железа происходит уже через 12 ч после начала воспаления, а гемоглобина и гематокрита – в течение 2 недель [56, 60, 61]. Повышение синтеза гепсидина и ферритина при воспалительных процессах наблюдается в ответ на активацию TLR [62–64], а также под влиянием провоспалительных цитокинов: интерлейкина (IL)-6 [56, 62], IL-22 [62], интерферона (INF)- α [65–67], фактора некроза опухоли (TNF)- α [50–52] и C-реактивного белка [65–67]. Можно полагать, что повышение синтеза гепсидина при воспалении является защитной реакцией врожденного иммунитета для ограничения использования ионов железа бактериальными клетками. Синтезируемый клетками периферической крови гепсидин оказывает главным образом локальное бактерицидное действие и аутокринные эффекты, регулируя выход ионов железа из клеток [68]. Экспериментально подтверждено, что гепсидин-опосредованная гипоферремия снижает тяжесть некоторых бактериальных инфекций [69], а избыточное введение ионов железа людям с дефицитом железа приводит к реактивации ранее существовавших инфекций [70].

Стимуляция IL-6 продукции гепсидина задействует главным образом JAK2/STAT3 и BMP(bone morphogenetic proteins)- / SMAD(signal transducers for receptors of the TGF- β super family)-зависимые сигнальные пути [56, 71–73]. Экспериментально показано, что введение IL-6 увеличивало выработку гепсидина и приводило к гипоферремии у мышей через активацию STAT3 [56, 71]. Мыши с генетическим дефектом экспрессии STAT3, либо нокаутированные по генам, кодирующим SMAD-белки, не отвечают увеличением продукции гепсидина на введение IL-6 или бактериальных липополисахаридов [73, 74]. По данным литературы, промотор гена *HAMP* имеет близко расположенные сайты связывания для STAT3 и SMAD, что объясняет тесное взаимодействие этих сигнальных путей [53, 75]. Активация рецепторов к белкам BMP (BMPR-I, BMPR-II) также стимулирует сигнальный путь SMAD–STAT3 [76], повышает экспрессию гепсидина и снижает концентрацию железа в плазме [77].

Усиление выработки гепсидина под влиянием других провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 [78], IL-22 [58, 79], INF- α [80, 81], также реализуется через стимуляцию активности STAT3 [78, 81]. Однако для IL-1 описаны также IL-6-независимые механизмы повышения экспрессии мРНК гепсидина при воспалении в первичных гепатоцитах мышей, как дикого типа, так и нокаутированных по IL-6 [78].

В регуляции экспрессии гепсидина участвуют также ферменты гистондеацетилазы (HDAC), которые контролируют уровень ацетилирования гистонов, ассоциированных с промотором гена *HAMP* [50].

В условиях гипоксии синтез гепсидина угнетается под влиянием фактора транскрипции HIF (Hypoxia-inducible factor), который, как и STAT3, связывается с промотором гена гепсидина [82]. Регуляция синтеза гепсидина при гипоксии связана и с эффектами гемоювелина, реализуемыми через рецепторы к белкам группы BMP [83–86].

CREB(cyclic AMP response element-binding protein)-стимулирующие факторы усиливают синтез гепсидина, поскольку CREB имеет сайты связывания в промоторе гена *HAMP* [87].

Синтез гепсидина регулируется и метаболическими процессами. Так, усиление глюконеогенеза в ответ на 48-часовое голодание у мышей усиливает экспрессию мРНК гепсидина в клетках печени этих животных [88]. Глюкагон усиливает активность промотора гепсидина [88, 89]. Угнетающее влияние на экспрессию гепсидина оказывает эритроферрон – гликопротеиновый гормон, который вырабатывается эритроблантами в ответ на стимуляцию эритропоэтином [90]. Он подавляет выработку гепсидина в печени, тем самым мобилизуя железо для эритропоэза при гипоксии и анемии [90]. Витамин D, связываясь с промотором гена *HAMP*, также снижает экспрессию гепсидина [91]. Фактор роста гепатоцитов (HGF) и эпидермальный фактор роста (EGF) участвуют в регенерации клеток печени и угнетают продукцию гепсидина через сигнальный путь BMP–SMAD [92].

Накопленные к настоящему времени знания убедительно свидетельствуют о важной, но неоднозначной роли ионов железа и гепсидина в регуляции опухолевой трансформации клеток, а также противоопухолевого иммунитета, точные механизмы которых еще предстоит выяснить. Так, многочисленные исследования показывают, что опухолевые клетки характеризуются повышенной экспрессией CD71, снижением синтеза и концентрации ферропортина, избыточным накоплением ионов железа [93]. Продукция гепсидина увеличивается при онкологических

заболеваниях, поэтому гепсидин является важным прогностическим маркером развития различных видов онкологических процессов [93]. В составе промотора гена *HAMP* присутствует элемент, чувствительный к белку p53 – репрессору опухолевого роста [94]. Кроме того, была выявлена значимая взаимосвязь между уровнем гепсидина и экспрессией регуляторных чек-пойнт-молекул PD-1, PD-L1 и CTLA-4, запускающих апоптоз клеток-мишеней, инфильтрацией В-клетками, CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетками, макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками опухолевой ткани при раке легких [95]. Вовлеченность ионов железа в иммунную защиту при опухолевой трансформации подтверждается наличием прямой корреляции между внутриклеточным уровнем ионов железа и экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса на опухолевых клетках и макрофагах, что определяет их узнаваемость натуральными киллерами (НК-клетками) и цитотоксическими CD8⁺-Т-лимфоцитами [96].

Таким образом, изменение уровня гепсидина является значимым механизмом регуляции внеклеточного и внутриклеточного уровня ионов железа, роль которого возрастает при воспалении, онкологических процессах. Синтез гепсидина и его мишени – белка-экспортера ионов железа ферропортина – эффективно контролируется действием провоспалительных цитокинов и стимуляцией TLR. Молекулярные механизмы регуляции экспрессии гепсидина в лейкоцитах периферической крови представлены на рис. 2.

РОЛЬ МЕТАБОЛИЗМА ИОНОВ ЖЕЛЕЗА И ГЕПСИДИНА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Метаболизм ионов железа играет важнейшую роль в регуляции функций клеток иммунной системы, доказательством чему является развитие дисфункций иммунитета, главным образом снижение противомикробной резистентности как при гипо-, так и при гиперферремии [97–99]. Нейтрофилы являются самой многочисленной, быстро обновляющейся популяцией лейкоцитов периферической крови и основными эффекторами неспецифической резистентности, инициации и развития воспаления, антимикробной защиты. Нейтрофилы активно используют ионы железа для реализации эффекторных функций, что подтверждается высоким внутриклеточным уровнем ионов железа и высокой экспрессией рецепторов к трансферрину [19, 97]. Нейтрофилы синтезируют гепсидин в ответ на стимуляцию TLR и действие провоспалительных цитокинов [38, 55]. В ряде работ показано, что гепсидин является хемоаттрактантом для нейтрофилов, привлекая их в очаг воспаления [100].

При воспалении нейтрофилы активно секретируют лактоферрин, который связывает ионы железа вне клетки, ограничивая их доступность для бактерий [38]. Трансферразы – церулоплазмин и комплекс церулоплазмينا с лактоферрином эффективно регулируют активацию, дегрануляцию, фагоцитарную активность, апоптоз и формирование внеклеточных ловушек нейтрофилами в очаге воспаления [101]. Развитие воспаления сопровождается некрозом тканей, что приводит к увеличению пула двухвалентного железа. Однако из-за низкого pH в очаге воспаления железосвязывающие свойства трансферринов нарушаются. Как упоминалось ранее, взаимодействие лактоферрина с церулоплазмином усиливает ферроксидазную активность последнего [40, 41]. Связывание и выведение железа из плазмы приводит к снижению его концентрации, что снижает окислительный

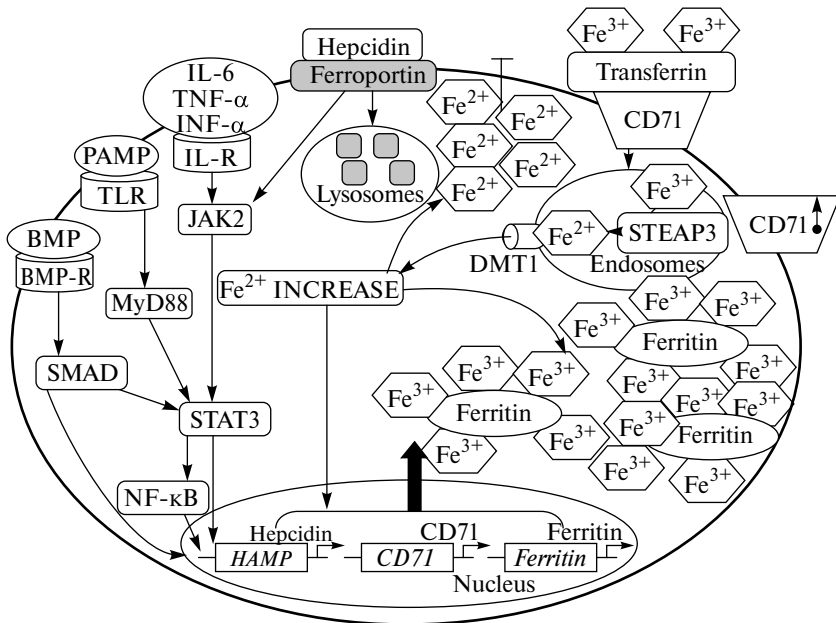


Рис. 2. Молекулярные механизмы регуляции экспрессии гепсидина в лейкоцитах периферической крови. Гепсидин, связываясь с ферропортином, активирует сигнальный путь JAK2 (Janus kinase 2) / STAT3 (signal transducer and activator of transcription), в результате чего повышается транскрипция *HAMP*, *CD71* и *Ferritin*. В результате выход ионов железа Fe²⁺ из клетки становится невозможным, что приводит к накоплению ионов железа Fe²⁺ внутри клетки. При воспалительных процессах активация Toll-like receptors (TLR), а также действие провоспалительных цитокинов: интерлейкина (IL)-6, IL-22, интерферона (IFN)-α, фактора некроза опухоли (TNF)-α и С-реактивного белка – также приводит к повышению синтеза гепсидина, ферритина и CD71, снижая концентрацию ионов железа Fe²⁺ в плазме крови. При этом задействуются главным образом JAK2- /STAT3- и BMP (bone morphogenetic proteins)- / SMAD (signal transducers for receptors of the TGF-β superfamily)-зависимые сигнальные пути; ↑ – стимулирующий эффект; ⊥ – угнетающий эффект; Γ – повышение экспрессии

Fig. 2. Molecular mechanisms of hepcidin expression regulation in peripheral blood leukocytes. By binding to ferroportin, hepcidin activates the JAK2 (Janus kinase 2) / STAT3 (signal transducer and activator of transcription) signaling pathway, resulting in increased transcription of *HAMP*, *CD71*, and *Ferritin*. As a result, Fe²⁺ efflux from the cell becomes impossible, leading to the accumulation of Fe²⁺ ions inside the cell. In inflammatory processes, the activation of Toll-like receptors (TLR), as well as the action of such proinflammatory cytokines as interleukins (IL)-6 and IL-22, interferon alpha (IFN)-α, tumor necrosis factor alpha (TNF)-α, as well as C-reactive protein, also leads to the increased synthesis of hepcidin, ferritin, and CD71, reducing Fe²⁺ concentration in blood plasma. In this case, JAK2/STAT3 and BMP (bone morphogenetic proteins)- / SMAD (signal transducers for receptors of the TGF-β superfamily)-dependent signaling pathways are mainly involved; ↑ – stimulating effect; ⊥ – inhibitory effect; Γ – increased expression

стресс и является механизмом защиты организма от нейтрофильного респираторного взрыва в очаге воспаления. ROS, образующиеся в результате респираторного взрыва, могут вступать в реакцию с проокислительными ионами и способствовать окислительному повреждению. Взаимосвязь продукции лактоферрина и гепсидина нейтрофилами не изучена.

В большинстве работ показано, что снижение концентрации ионов железа в плазме угнетает пролиферацию, дифференцировку и эффекторные функции нейтрофилов [100, 102, 103]. Так, гепсидин-индуцированная гипоферремия при воспалении у мышей снижает дифференцировку и выход в кровоток нейтрофилов, присутствие нейтрофилов в селезенке и брюшной полости, а также их фагоцитарную активность [102]. Подавление же продукции гепсидина во время острого воспаления, напротив, стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга [102]. Ограничение поступления ионов железа в клетки у носителей мутаций рецепторов трансферрина как у человека, так и у мышей также приводит к снижению количества нейтрофилов в периферической крови [27, 28].

Инкубация нейтрофилов, выделенных из периферической крови здоровых доноров, с ионами Fe^{2+} , Fe^{3+} , холо-трансферрином подавляет индуцированное стимулятором высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилами [103]. Показано, что нейтрофилы больных железodefицитной анемией характеризуются сниженной бактерицидной и фагоцитарной активностью, способностью к развитию окислительного взрыва, формированию внеклеточных ловушек [104, 105]. Подобные изменения объясняются тем, что ионы железа входят в состав пероксидгенирующих и нитроксидгенирующих ферментов, а также миелопероксидазы и каталазы [97], а функции митохондрий и активность никотинамидаденилиндуклеотидфосфоксидазы (NADPH-оксидазы) также зависят от присутствия ионов железа [102, 106]. Диета с разным содержанием ионов железа также влияет на функции нейтрофилов периферической крови. Так, избыток железа в диете у мышей с исходным дефицитом железа подавляет формирование внеклеточных ловушек и выработку активных форм кислорода нейтрофилами [103], тогда как диета с низким содержанием железа для мышей с исходным нормальным уровнем железа в плазме не оказывает влияния на фагоцитарную активность нейтрофилов, высвобождение внеклеточных ловушек и выработку активных форм кислорода [103]. В модели индуцированного перитонита у мышей диета с повышенным содержанием ионов железа снижает бактерицидную функцию нейтрофилов [107]. Учитывая, что основным регулятором поступления ионов железа из тонкого кишечника в плазму является гепсидин, можно полагать, что вышеописанные эффекты связаны главным образом с влиянием этого гормона на нейтрофилы, что требует дальнейшего изучения. Избыток ионов железа также сопровождается нарушением функции нейтрофилов. Нейтрофилы из-за высокого содержания железа и полиненасыщенных жирных кислот предрасположены к ферроптозу [108]. Однако при наследственном гемохроматозе повышенный уровень ферропортина защищает нейтрофилы от избытка внутриклеточного железа [109].

Снижение количества и бактерицидной активности выявлено и у эозинофилов при гепсидин-индуцированной гипоферремии, что обусловлено участием ионов железа в пролиферации и синтезе бактерицидных ферментов эозинофилов [110]. Таким образом, ионы железа играют важную роль в регуляции дифференцировки, бактерицидной и фагоцитарной функции гранулоцитов. Направленность эффектов, по-видимому, зависит от исходного уровня активации клеток и насыщенности железом, однако точные механизмы еще предстоит выяснить.

Моноциты периферической крови вместе с нейтрофилами играют ведущую роль в развитии воспалительных реакций и элиминации патогенов. Моноциты, трансформируясь в макрофаги, участвуют в регуляции направленности развития иммунного ответа. Резидентные макрофаги печени, селезенки, костного мозга

участвуют в деградации старых эритроцитов и поэтому являются ведущими аккумуляторами ионов железа в организме, поддерживают гомеостаз железа [111, 112]. Гемовое железо поступает в моноциты и макрофаги в составе комплекса гемоглобин/гаптоглобин в ходе эндоцитоза, опосредованного CD163 (scavenger-рецептором), имеющегося на их плазмолемме [1, 111, 112].

По данным Frost J.N. с соавт., дифференцировка моноцитов в костном мозге менее чувствительна к эффектам гипоферремии по сравнению с нейтрофилами [102]. Моноциты периферической крови и макрофаги человека активно экспрессируют гепсидин в ответ на воспалительные стимулы, что препятствует экспорту ионов железа и реализует бактерицидное действие [57, 113, 114]. Также моноциты экспрессируют рецепторы к лактоферрину [35].

Регуляция синтеза гепсидина и экспорта ионов железа моноцитами и макрофагами опосредована главным образом влиянием провоспалительных цитокинов и стимуляцией разных типов TLR, что задействует разные механизмы. Так, активация TLR2 и TLR4 усиливает экспрессию гепсидина в макрофагах через MyD88-зависимый сигнальный путь [63, 115, 116]. Лиганды TLR2/TLR6 подавляют транскрипцию ферропортина, что уменьшает экспорт ионов железа [117]. Флагеллин – агонист TLR5, совместно с IL-6, стимулирует экспрессию гепсидина в макрофагах [62]. Одномоментная стимуляция IFN-gamma и TLR4 снижает экспрессию мРНК ферропортина и выделение ионов железа из моноцитов [118]. Аутокринная регуляция накопления железа в макрофагах с помощью гепсидина также влияет на синтез провоспалительных цитокинов [115, 119].

Уровень ионов железа, а также гепсидин – как эндогенный, так и экзогенный – регулируют поляризацию моноцитов в M1- и M2-макрофаги [119–122]. Так, под влиянием провоспалительных стимулов (взаимодействие с PAMP (Pathogen-associated molecular patterns), провоспалительными цитокинами) моноциты в очаге воспаления трансформируются в M1-макрофаги, активно синтезирующие провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β) и усиливающие воспалительный процесс [98]. M2-макрофаги формируются главным образом под влиянием IL-4, секретируют TGF- β и участвуют в процессах репарации [98]. M1- и M2-макрофаги характеризуются разнонаправленными особенностями метаболизма ионов железа. Так, M1-макрофаги экспрессируют в больших количествах CD71, ферритин и накапливают ионы железа, ограничивая его доступность для бактерий [123, 124]. M2-макрофаги, напротив, в больших количествах синтезируют ферропортин и активно экспортируют ионы железа, необходимые для пролиферации клеток, ремоделирования тканей в процессе репарации [123, 124]. В большинстве работ показано, что накопление внутриклеточного железа, в том числе и под влиянием гепсидина, стимулирует поляризацию моноцитов в M1-макрофаги [81, 125, 126]. Снижение внутриклеточного уровня ионов железа, вызванное действием хелатирующих агентов, предотвращает индуцированную липополисахаридом M1-поляризацию макрофагов разного происхождения у человека, мышей, крыс [127].

Механизм участия гепсидина в поляризации макрофагов обусловлен фосфорилированием интерферон-регулирующего фактора 3 (IRF3), активацией митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B (Nuclear factor- κ B), усилением экспрессии индуцибельной NO-синтазы (iNOS), молекул CD16, CD86, CD23, секреции IFN- γ , продукции активных форм кислорода [81, 118]. Снижение внутриклеточного уровня ионов железа, напротив, блокирует в них активацию транскрипционного фактора

NF- κ B, угнетает экспрессию рецепторов к IFN- γ [128, 129], способствует приобретению M2-подобного фенотипа с низким уровнем экспрессии MHC I, MHC II и CD86 [121, 130]. Следствием разного уровня внутриклеточного железа, ферритина и ферропортина является разная чувствительность к индуцированному ферроптозу M1- и M2-поляризованных макрофагов [131].

В экспериментальных моделях на мышах показано, что количество потребляемого железа с пищей влияет на экспрессию маркеров M1- и M2-поляризации макрофагов и продукцию IL-12/IL-10 [122, 132]. Так, у мышей, содержащихся на обогащенной железом диете, выявляется повышенный уровень насыщенного железом трансферрина, увеличенная экспрессия гепсидина и маркеров M2-фенотипа в макрофагах печени и перитонеальных макрофагах, в то время как дефицит железа в еде производит противоположный эффект [36, 122]. При индуцированном липополисахаридом воспалении у мышей *in vivo* диета с высоким содержанием ионов железа снижает, а с низким содержанием усиливает провоспалительную реакцию макрофагов [122, 133]. Инкубация макрофагов мышей *in vitro* в среде богатой железом увеличивает уровень внутриклеточного железа, но снижает процент клеток, экспрессирующих молекулы CD86 и MHC II [122]. Предварительное насыщение макрофагов железом предотвращает LPS-индуцированную провоспалительную реакцию путем снижения ядерной транслокации NF- κ B, уменьшения экспрессии iNOS, IL-1 β , IL-6, IL-12 и TNF- α по причине угнетения экспрессии гепсидина [122, 134, 135]. Таким образом, можно заключить, что как внеклеточный, так и внутриклеточный уровень ионов железа модулируют направленность дифференцировки моноцитов и экспрессию маркеров M1- и M2-поляризации макрофагами. Противоречивость данных, полученных разными авторами [81, 128, 135], можно объяснить дозозависимым характером эффектов ионов железа, разным исходным уровнем активации и насыщенности железом клеток, а также зависимостью от пути поступления ионов железа (энтеральный, парентеральный) и от используемой для анализа экспериментальной системы (*in vivo*, *in vitro*). Так, в ряде работ показано, что в высоких концентрациях гепсидин стимулирует экспрессию супрессора цитокинового сигнального пути 3 (SOCS3), который угнетает продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) [136, 137]. Молекулярные механизмы регуляции гепсидином поляризации моноцитов в M1-макрофаги представлены на рис. 3.

Дендритные клетки (DC) являются основными антиген-презентирующими клетками и определяют направленность развития иммунного ответа, а также дифференцировку эффекторных субпопуляций T- и B-лимфоцитов. DC экспрессируют рецепторы к трансферрину (CD71) и ферропортин [138]. В единичных работах показано, что образующиеся *in vitro* в условиях дефицита ионов железа DC являются незрелыми и индуцируют анергию T-клеток [139]. При индуцированном эндотоксином созревании на DC значительно повышается экспрессия рецепторов к трансферрину (CD71) и снижается экспрессия ферропортина [138], что свидетельствует об усилении поглощения и накоплении ионов железа. В моделях по изучению репаративных процессов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) показано, что миелоидные DC кишечника при взаимодействии с бактериями ЖКТ продуцируют гепсидин, который ограничивает экспорт ионов железа из фагоцитов, угнетая пролиферацию бактерий, тем самым способствуя репарации слизистой оболочки ЖКТ [126]. Авторы полагают, что использование миметиков гепсидина является перспективным направлением для лечения воспалительных заболеваний ЖКТ [140].

НК-клетки являются ведущими эффекторами противовирусного и противоопухолевого иммунитета, характеризуются высокой функциональной гетерогенностью и пластичностью [141–143]. В единичных исследованиях показано, что цитотоксические (CD16⁺CD56^{low}) и регуляторные (CD16^{low/neg}CD56^{bright}) субпопуляции НК-клеток, как и НК-клетки разной тканевой локализации (периферической крови, печени и селезенки) различаются по экспрессии CD71 [144]. При вирусных инфекциях, а также при стимуляции провоспалительными цитокинами экспрессия CD71 увеличивается на всех субпопуляциях НК-клеток [145–147], но особенно на регуляторных (CD16^{low/neg}CD56^{bright}НК), что, по-видимому, связано с их высокой пролиферативной активностью [144]. В единичных работах показано, что ионы железа и ферритин участвуют в активации и пролиферации НК-клеток [130, 148]. Дефицит ионов железа в плазме или уменьшение их внутриклеточного уровня в НК-клетках, как и концентрации ферритина, угнетает формирование аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в митохондриях, снижает цитотоксическую активность НК-клеток, в том числе при вирусных инфекциях [140, 145, 148]. Авторы полагают, что целенаправленное восполнение дефицита ионов железа для НК-клеток может являться перспективным направлением восстановления их функций и лечения тяжелых вирусных инфекций [140]. Влияние ионов железа на разные типы клеток врожденного иммунитета представлено в табл. 1.

Таблица 1. Влияние ионов железа на клетки врожденного иммунитета

Table 1. Effect of iron ions on innate immune cells

Тип клеток	Повышение уровня железа	Снижение уровня железа
Нейтрофилы	↑ выход клеток из костного мозга в кровотоки; ↑ функциональная активность (фагоцитарная активность, образование внеклеточных ловушек и продукция активных форм кислорода)	↓ пролиферация; ↓ выход клеток из костного мозга в кровотоки; ↓ функциональная активность (фагоцитарная активность, образование внеклеточных ловушек и продукция активных форм кислорода)
Эозинофилы	↑ функциональная активность (фагоцитарная активность и продукция активных форм кислорода)	↓ функциональная активность (фагоцитарная активность и продукция активных форм кислорода)
Моноциты	↑ функциональная активность (фагоцитарная активность и продукция активных форм кислорода); ↑ трансформация моноцитов в M1-макрофаги	↓ функциональная активность (фагоцитарная активность и продукция активных форм кислорода); ↑ приобретение M2-подобного фенотипа
DC	↑ активация	формирование незрелых DC; индуцируют анергию Т-клеток
НК-клетки	↑ активация; ↑ пролиферация; ↑ цитотоксическая активность; ↑ продукция АТФ в митохондриях	↓ активация; ↓ цитотоксическая активность; ↓ пролиферация; ↓ продукция АТФ в митохондриях

↑ – стимулирующий эффект; ↓ – угнетающий эффект.

↑ – stimulating effect; ↓ – depressing effect.

Таким образом, ионы железа и гормон гепсидин играют критическую роль в регуляции функций клеток врожденного иммунитета. Так, уровень ионов железа влияет на дифференцировку нейтрофилов в костном мозге, их фагоцитарную активность, формирование внеклеточных ловушек. Регуляция гепсидином внутриклеточного уровня ионов железа модулирует поляризацию моноцитов в макрофаги и продукцию ими провоспалительных цитокинов, созревание DC, цитотоксическую активность NK-клеток.

РОЛЬ МЕТАБОЛИЗМА ИОНОВ ЖЕЛЕЗА И ГЕПСИДИНА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ КЛЕТОК АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

Метаболизм ионов железа играет критическую роль для функций клеток не только врожденного, но и адаптивного иммунитета [149–152]. Так, у больных с наследственным гемохроматозом нарушается соотношение двух основных субпопуляций Т-лимфоцитов – Т-хелперов (CD4⁺) и цитотоксических (CD8⁺) Т-клеток, а также функциональная активность последних [54]. Мутации рецепторов трансферрина у детей ассоциированы с тяжелыми комбинированными иммунодефицитами [27]. В экспериментальных и клинических исследованиях убедительно показано, что дефицит ионов железа сопровождается развитием признаков иммунодефицита, таких как инволюция тимуса с уменьшением общего числа тимоцитов и подавлением их пролиферативной активности [153, 154], угнетением активации и пролиферации Т-клеток, секреции цитокинов, функций В-лимфоцитов, эффективности вакцинации [150, 155–157]. Направленное снижение системного уровня ионов железа используется как эффективный метод лечения Т-клеточно-опосредованных аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз [158]. Все вышесказанное подтверждает значимость ионов железа для функций клеток адаптивного иммунитета.

Лимфоциты являются основными эффекторами адаптивного иммунного ответа, развертывание которого включает этап клональной экспансии Т- или В-лимфоцитов. В многочисленных исследованиях показана прямая зависимость пролиферации лимфоцитов от уровня ионов железа. Так, удаление ионов железа из культуральной среды подавляет пролиферацию Т-клеток и прогрессирование клеточного цикла [159], а добавление железа – восстанавливает этот процесс [160]. Даже временное снижение уровня железа в сыворотке крови во время первичного иммунного ответа отрицательно влияет на формирование Т-клеток памяти у мышей [156, 157]. При этом активированные Т-лимфоциты характеризуются повышенной экспрессией рецепторов к трансферрину и более чувствительны к дефициту ионов железа, чем наивные Т-клетки [161, 162].

Установлено, что плотность рецепторов к трансферрину напрямую взаимосвязана с пролиферативной активностью Т-лимфоцитов [161, 162], что обеспечивает быстрый захват экстраклеточного железа [155], необходимого для взаимодействия с антиген-презентирующими клетками и дальнейшей клональной экспансии [162]. Взаимосвязь между уровнем внутриклеточного железа и пролиферацией Т-лимфоцитов, возможно, объясняется участием ионов железа в экспрессии IL-2 и трансдукции сигнала с его рецептора [159]. Показано, что в CD4⁺-Т-лимфоцитах ионы железа регулируют экспрессию IL-2 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) посредством взаимодействия с РНК-связывающим белком PCBP1 (Poly(rC) Binding Protein 1), который участвует в регуляции синтеза вышеупомянутых цитокинов [163]. Дефицит ионов железа, напротив, угнетает синтез IL-2, GM-CSF CD4-Т-лимфоцитами [163]. Помимо этого, низкий уровень железа

тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов за счет угнетения активности зависимых от ионов железа ДНК- и гистоновых деметилаз [156, 157] и рибонуклеотидредуктазы — ключевого фермента для биосинтеза дезоксирибонуклеотидов [163]. Выявленные особенности значимы для понимания механизмов регуляции активности и пролиферации аутореактивных Т-лимфоцитов при аутоиммунных патологиях, сопровождающихся накоплением ионов железа в клетках.

Стимуляция как CD4⁺-, так и CD8⁺-Т-лимфоцитов, в том числе через Т-клеточный рецептор (TCR), у мышей C57BL/6 снижает лабильный пул внутриклеточного железа [159], что, очевидно, объясняется усиленным его использованием для нужд клетки. Ионы железа внутри клетки влияют на направленность дифференцировки наивных CD4⁺-Т-клеток [159]. Высокая концентрация ионов железа угнетает дифференцировку наивных CD4⁺-Т-клеток в IFN- γ -продуцирующие Th1-лимфоциты посредством стимуляции экспрессии Т-клеточного, иммуноглобулинподобного, муцинсодержащего домена 3 (TIM-3) [164]. При недостатке ионов железа, напротив, нарушается дифференцировка в Th17-клетки, экспрессия транскрипционного фактора ROR γ t (retinoid-related orphan receptor gamma t) и IL-17A [156]. Можно полагать, что ионы железа влияют на активацию транскрипционных факторов, специфичных для дифференцировки наивных CD4⁺-Т-лимфоцитов в разные эффекторные Th-субпопуляции.

Чувствительность Th1- и Th2-лимфоцитов к дефициту железа также различна. По данным литературы, Th2 обладают большей способностью к связыванию и накоплению ионов железа, что подтверждается угнетением кожной гиперчувствительности замедленного типа при дефиците железа, которая успешно восстанавливается восполнением недостатка ионов железа [165]. Можно заключить, что при дефиците ионов железа следует ожидать в первую очередь угнетения Th1-опосредованных реакций. Так, направленная модуляция уровня ионов железа успешно используется как метод лечения Т-клеточно-опосредованных аутоиммунных заболеваний [158].

Исследования по изучению влияния ионов железа на функции цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитов также немногочисленны. Показано, что CD8⁺-Т-лимфоциты имеют большую экспрессию CD71 по сравнению с CD4⁺-Т-клетками [155, 166]. Митохондриальный транспортер железа митоферрин имеет разную кинетику экспрессии в CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитах [155]. В экспериментальных исследованиях показано, что дефицит ионов железа у мышей подавляет развитие адаптивного иммунного ответа на вирусную инфекцию и снижает способность к выведению вируса, что приводит к более тяжелому течению заболевания и повышенной летальности [150]. В селезенке и легких таких мышей обнаруживается меньшее количество вирус-специфических CD8⁺-Т-клеток, снижается экспрессия гранзима В [150]. По мнению авторов, механизм регуляции ионами железа формирования вирус-специфических CD8⁺-Т-клеток и Т-клеток памяти связан с уменьшением экспрессии CD25 и чувствительности к эффектам IL-2 при гипоферремии и, как следствие, нарушением пролиферации [150, 155]. По данным этих же авторов, избыток ионов железа в сыворотке крови не оказывает стимулирующего действия на функции CD8⁺-Т-лимфоцитов [155].

Снижение интенсивности пролиферации лимфоцитов при гипоферремии также объясняется участием ионов железа в регуляции энергетических процессов в Т-лимфоцитах. В экспериментах на мышах уровень ионов железа эффективно регулирует активность гликолиза и функции митохондрий CD4⁺-Т-лимфоцитов [167]. Культивирование Т-лимфоцитов при недостатке железа *in vitro* угнетает формирование АТФ в митохондриях [150]. Прием препаратов железа эффективно восстанавливает функции митохондрий в Т-лимфоцитах [159].

В работах других авторов продемонстрирована важная роль ионов железа и рецепторов трансферрина в регуляции чувствительности к эффектам IFN-gamma злокачественных Т-лимфоцитов [168]. IFN-gamma ограничивает пролиферацию и вызывает апоптоз злокачественных Т-клеток через STAT1-сигнальный путь [168]. Поглощение ионов железа, опосредованное рецептором трансферрина, дает сигнал к интернализации рецепторов IFN-gamma, что препятствует реализации регуляторных эффектов IFN-gamma по ограничению пролиферации злокачественных Т-клеток [168]. Устойчивость злокачественных Т-клеток к антипролиферативному действию IFN-gamma *in vitro* устраняется связыванием ионов железа дефероксамином. Сам дефероксамин, хелатирующий ионы железа, повышает экспрессию рецептора IFN-gamma на поверхности и восстанавливает активацию IFN- γ /STAT1 в пролиферирующих Т-лимфоцитах. И наоборот, добавление ионов железа в среду для культивирования ингибирует индуцированный IFN- γ апоптоз в злокачественных Т-клетках. В комбинации дефероксамин и IFN- γ эффективно угнетают пролиферацию злокачественных Т-клеток человека *in vivo* у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом. Эти данные дают ценную информацию для обоснования новых терапевтических подходов, направленных на восстановление сигнального пути апоптоза IFN- γ /STAT1 в аутореактивных или неопластических Т-клетках посредством хелатирования ионов железа [168]. Цитотоксические CD8⁺-Т-лимфоциты регулируют ферроптоз опухолевых клеток, продуцируя INF- γ [169]. Все вышесказанное свидетельствует о том, что ионы железа играют важную роль в регуляции пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, однако точные механизмы еще не изучены.

В работе Jiang с соавт. детально изучены механизмы участия ионов железа в регуляции созревания и функциональной активности В-лимфоцитов [149]. Так, у мышей с дефицитом железа из-за железоздефицитного рациона наблюдалось значительное снижение количества циркулирующих в крови зрелых В-лимфоцитов, тогда как количество незрелых В-клеток в костном мозге, как и соотношение фолликулярных В-клеток селезенки и В-клеток маргинальной зоны, не изменялось [149]. Тем не менее, когда этих мышей иммунизировали двумя типами Т-независимых антигенов, секреция антигенспецифичных иммуноглобулинов (Ig)G3 и IgM была значительно снижена у мышей с дефицитом железа по сравнению с контрольными мышами. Аналогичным образом у мышей с дефицитом железа иммунизация Т-зависимым антигеном приводила к резкому снижению выработки антигенспецифичных IgG1 и IgM по сравнению с контрольными мышами. В совокупности эти результаты указывают на то, что пролиферация активированных В-клеток, антигензависимая дифференцировка и продукция антител во время иммунного ответа чувствительны к дефициту ионов железа. Авторы связывают механизм регуляции с участием ионов железа в индукции циклина E1 и вступлением В-клеток в S-фазу после активации [149]. Было установлено, что железозависимые деметилазы ответственны за деметилирование гистонов в промоторе циклина E1, индукцию циклина E1 и пролиферацию В-клеток [149]. Эти результаты подчеркивают критическую роль доступности железа для поддержки пролиферации активированных антигенспецифичных В-клеток и продукцию антител.

Экспрессия гепсидина в Т- и В-лимфоцитах периферической крови человека обнаруживается как в состоянии покоя, так и при активации, в том числе через CD3 [59, 161]. В экспериментальных моделях на мышах показано участие гепсидина в регуляции экспрессии активационных молекул и пролиферации CD8⁺-Т-клеток [150]. Экспрессия гепсидина в CD8⁺-Т-клетках регулируется, в том числе, сигналингом с Fas-молекулы [170].

В единичных работах показано, что метаболизм ионов железа влияет на активацию и функции естественных киллеров Т-клеток (NKT) [171]. Показано, что ионы железа влияют на продукцию цитокинов, пролиферацию, синтез АТФ в ассоциированных со слизистыми NKT [172]. Активация NKT через TCR либо под влиянием цитокинов сопровождается усилением экспрессии CD71 и потреблением ионов железа [172]. Ограничение в поступлении ионов железа снижает продукцию INF- γ в ответ на TCR-стимуляцию NKT, пролиферацию NKT и продукцию АТФ в митохондриях [172]. Влияние ионов железа на разные типы клеток адаптивного иммунитета представлено в табл. 2.

Таблица 2. Влияние ионов железа на клетки адаптивного иммунитета

Table 2. The effect of iron ions on adaptive immune cells

Тип клеток	Повышение уровня железа	Снижение уровня железа
CD4 ⁺ -Т-лимфоциты	<ul style="list-style-type: none"> ↓ дифференцировка наивных CD4⁺-Т-клеток в IFN-γ продуцирующие Th1-лимфоциты; ↑ пролиферация; ↑ продукция АТФ в митохондриях 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ активация; ↓ пролиферация; ↓ продукции АТФ в митохондриях; ↓ функциональная активность (продукция цитокинов); ↓ формирование Т-клеток памяти
CD8 ⁺ -Т-лимфоциты	<ul style="list-style-type: none"> ↑ продукция АТФ в митохондриях; ↑ пролиферация 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ активация; ↓ пролиферация; ↓ продукция АТФ в митохондриях; ↓ экспрессия гранзима В; ↓ экспрессия CD25; ↓ формирование Т-клеток памяти; ↓ вирус-специфических CD8⁺-Т-клеток
В-лимфоциты	<ul style="list-style-type: none"> ↑ выработка антител 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ зрелых В лимфоцитов; ↓ выработка антител; ↓ пролиферация; ↓ эффективность вакцинации
NKT-клетки	<ul style="list-style-type: none"> ↑ продукция АТФ в митохондриях 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ функциональная активность (продукции INF-γ); ↓ пролиферация; ↓ продукция АТФ в митохондриях
Th17	<ul style="list-style-type: none"> ↑ продукция воспалительных цитокинов 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ дифференцировка наивных CD4⁺-Т-лимфоцитов в Th17-клетки; ↓ экспрессия RORγt и IL-17A
Th1	<ul style="list-style-type: none"> ↓ дифференцировка наивных CD4⁺-Т-клеток в IFN-γ-продуцирующие Th1-лимфоциты 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ продукции АТФ в митохондриях

↑ – стимулирующий эффект; ↓ – угнетающий эффект.

↑ – stimulating effect; ↓ – depressing effect.

Таким образом, роль ионов железа в регуляции функций лимфоцитов определяется главным образом их участием в процессах пролиферации и антигензависимой дифференцировки. Дефицит ионов железа ухудшает многие функции лимфоцитов, в то время как избыток железа в основном не оказывает критических эффектов. Прием железосодержащих препаратов может повысить эффективность реакций адаптивного иммунитета у лиц с гипоферремией, но не окажет позитивного эффекта у людей с нормальным содержанием ионов железа в плазме.

РОЛЬ ГЕПСИДИНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Во время беременности физиологическая потребность в железе значительно возрастает, поскольку железо крайне необходимо для поддержания развития плода и плаценты, а также адаптации матери к беременности. Как и в случае с небеременными женщинами, гомеостаз железа у матери регулируется гепсидином. Снижение выработки гепсидина у матери во время беременности необходимо для роста плаценты и обеспечения плода достаточным количеством железа [173]. Выявлено, что гепсидин не только блокирует всасывание железа в кишечнике, но и препятствует его транспорту через плаценту [43]. Таким образом, регуляция доступности железа во время беременности зависит от концентрации гепсидина в организме матери [174].

Гомеостаз железа в период беременности претерпевает существенные изменения. В первом триместре беременности потребность в железе относительно низкая из-за недавнего прекращения менструаций [175], а концентрация гепсидина в сыворотке крови соответствует уровню небеременных женщин [176]. Однако по мере развития беременности концентрация гепсидина снижается, что способствует повышению абсорбции железа [177] и высвобождению железа из запасов печени для поддержания уровня железа в кровотоке [178], необходимого для поглощения плацентой и передачи развивающемуся плоду. Показано, что экспрессия гепсидина клетками фетальной печени начинается с 5-й недели внутриутробного развития [96].

Проанализировав более 40 литературных источников, van Santen с соавт. обнаружили противоречивость данных, полученных разными исследователями при определении концентраций гепсидина во время беременности [179]. Так, в первом триместре беременности концентрация гепсидина в периферической крови варьирует, по данным литературы, от 3,9 до 10,5 нг/мл, во втором триместре от неопределяемых значений ($\leq 0,18$ нг/мл) до 35,6 нг/мл; в третьем триместре от неопределяемых значений ($\leq 0,18$ нг/мл) до 216 нг/мл [179]. Через 24 ч после родов концентрация гепсидина в плазме возрастает, а спустя 6 недель после родов восстанавливается до уровня небеременных женщин. Такую противоречивость данных van Santen с соавт. объясняют тем, что в большинстве исследований не учитывался уровень железа в сыворотке крови женщин до беременности [179]. Определение гепсидина у беременных с дефицитом железа затрудняет понимание влияния беременности на его уровень. В исследованиях, в которых участвовали только беременные с достаточным уровнем железа, определяемым по содержанию гемоглобина и ферритина, уровень гепсидина во втором и третьем триместрах достоверно снижается по сравнению с первым триместром беременности [180]. Показано, что повышенные концентрации гепсидина при беременности выявляются при снижении запасов железа и выполняют протективную роль, препятствуя в дальнейшем развитию анемии [181].

Показано, что повышенный уровень гепсидина в первом триместре беременности уменьшает риск развития железodefицитной анемии в третьем триместре [181].

Снижение концентрации гепсидина у матери во втором и третьем триместрах беременности позволяет увеличить поступление необходимого и матери, и плоду железа в кровотоки за счет повышения абсорбции его из пищи [182], а также за счет усиленного высвобождения железа из депо печени [183]. Выявлено, что количество негемового и гемового железа, поступающего с пищей, которое передается плоду, обратно пропорционально уровню гепсидина в сыворотке крови матери [184].

Во время активного эритропоэза выработка гепсидина подавляется, что повышает доступность железа для синтеза гемоглобина. Как упоминалось ранее, основным эритропоэтическим супрессором гепсидина является эритроферрон, который секретируется эритробластами и воздействует на печень, снижая выработку гепсидина [185]. Несмотря на важность гепсидина для здоровья матери и плода [180], механизм снижения материнского гепсидина при беременности остается неизвестным. Возможно, существуют специфические для беременности регуляторы выработки гепсидина или гепсидин снижается в ответ на падение уровня железа в организме матери во время беременности. Подавляющий сигнал, вероятно, исходит от плаценты, но его молекулярная природа не известна. Согласно исследованиям на мышах, отсутствие материнского гепсидина приводит к рождению жизнеспособного потомства, но с избытком железа в организме. Повышение же концентрации материнского гепсидина за счет введения экзогенного гепсидина приводит к анемии плода из-за дефицита железа и к его гибели [183].

При беременности происходит формирование новых эндокринных взаимодействий, обеспечивающих нормальное сосуществование организмов матери и плода [186]. Плацента определяет биохимические процессы, обеспечивающие рост плода, и синтезирует новые гормоны, которые способны эффективно регулировать развитие плода, оказывать существенное влияние на функциональную активность клеток иммунной системы матери, а также влиять на гомеостаз железа в период беременности [187]. Так, показано, что у женщин после экстракорпорального оплодотворения повышается уровень эндогенного эстрогена, что напрямую коррелирует со значительным снижением концентрации гепсидина в крови [188]. Также выявлено, что прогестерон в период беременности повышает выработку гепсидина. Увеличение экспрессии гепсидина происходит не через классический ядерный рецептор прогестерона, а через связанный с мембраной рецептор прогестерона PGRMC1 (мембранный компонент 1 рецептора прогестерона), который работает через семейство Src тирозиновых киназ (SFks) [189]. Эти исследования указывают на непосредственное участие гормонов беременности в регуляции гомеостаза железа и на необходимость дополнительных исследований.

Нарушение гомеостаза железа в период беременности является серьезной проблемой, имеющей отношение к здоровью как матери, так и ее плода. Снижение анемии беременных и предотвращение дефицита железа – важные приоритеты здравоохранения [190]. Женщины с недостаточным запасом железа до беременности подвержены повышенному риску развития дефицита железа и анемии. Кроме этого, дефицит железа у матери во время беременности связан с дефицитом железа и анемией у плода [185], повышенной материнской смертностью, преждевременными родами, низким весом новорожденного, когнитивными нарушениями у новорожденных и ослаблением иммунитета [191, 192]. При железодефицитной анемии у матери уровень гепсидина дополнительно снижается, чтобы обеспечить всасывание железа и его мобилизацию из депо. Однако если поступление железа с пищей и его запасы в организме уже ограничены, это не решит проблему. Как и у матери, уровень гепсидина

у плода снижается в ответ на железодефицитную анемию [193], предположительно для того, чтобы способствовать переносу железа через плаценту и мобилизации железа из запасов плода. Лечение дефицита железа и железодефицитной анемии во время беременности препаратами железа часто не приводит к улучшению гематологических показателей, а наоборот, вызывает побочные эффекты и усиливает воспаление. Однако показано, что пероральный прием бычьего лактоферрина значительно увеличивает количество эритроцитов, уровень гемоглобина, общего сывороточного железа и сывороточного ферритина уже через 30 дней лечения. Повышение гематологических показателей при применении бычьего лактоферрина связано со снижением уровня IL-6 и повышением уровня гепсидина в сыворотке крови беременных [194, 195]. Таким образом, использование лактоферрина является эффективным и безопасным средством лечения железодефицитной анемии у беременных [196, 197].

Воспаление является мощным индуктором экспрессии гепсидина [185, 196, 197], что приводит к неблагоприятным исходам беременности [182]. При исследовании нормальной беременности не были обнаружены корреляционные связи между гепсидином, С-реактивным белком и IL-6 [175]. Однако в группе женщин с беременностью, осложненной воспалением и инфекциями, выявлена положительная корреляционная связь [198]. Выявлено, что при нормальной беременности происходит снижение цитотоксической активности, изменение метаболизма и продукции ROS нейтрофилами [199–201]. Известно, что концентрация церулоплазмينا в плазме крови значительно повышается во время беременности [202]. Показано, что церулоплазмин подавляет реакцию респираторного взрыва нейтрофилов у беременных женщин, при этом частичное удаление церулоплазмينا с помощью специфических антител приводит к усилению реакции [203]. Напротив, добавление церулоплазмينا в образцы крови здоровых небеременных женщин заметно снижает реакцию респираторного взрыва [203]. Таким образом, увеличение уровня церулоплазмينا в плазме крови при физиологической беременности является мощным фактором контроля продукции ROS нейтрофилами.

Такое патологическое состояние второй половины беременности, как преэклампсия, сопровождается одновременным увеличением концентрации ионов железа в плазме и уровня гепсидина, что свидетельствует о нарушении механизмов реализации эффектов гормона [204] и потенциально влияет на доступность железа для плацентарного переноса. Показано, что у женщин с беременностью, осложненной воспалительными процессами и дефицитом питательных веществ, повышенный уровень гепсидина являлся основным фактором, определяющим задержку внутриутробного развития плода [198]. Это позволяет предположить, что опосредованная гепсидином нехватка железа, особенно хроническая, может быть важным патологическим фактором, влияющим на неблагоприятные исходы беременности.

Таким образом, ионы железа необходимы для поддержания здоровой беременности, так как участвуют в развитии плаценты, регулируют рост плода и физиологическую адаптацию организма матери, определяют иммунореактивность. Аномальный уровень ионов железа, как недостаток, так и избыток, имеет негативные последствия для матери и ребенка. Несмотря на то, что последние достижения в значительной степени расширили наши представления о гомеостазе железа во время беременности, остается много нерешенных вопросов. Изучение влияния гепсидина на гомеостаз железа при беременности прояснит молекулярные механизмы транспорта ионов железа через плаценту, определит, какие формы железа способствуют развитию плода, а также выявит клеточные последствия дефицита и избытка ионов железа у матери и плода и их связь с осложнениями беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы убедительно показывает, что метаболизм ионов железа играет критическую роль в регуляции функций клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Ионы железа попадают в клетки иммунной системы через рецепторы к трансферрину, накапливаются в клетках, связываясь с ферритином, и участвуют в реализации большинства эффекторных функций. Пептидный гормон гепсидин ограничивает выход ионов железа из клеток путем деградации ферропортина, способствуя увеличению внутриклеточной концентрации ионов железа. Под влиянием провоспалительных цитокинов, контакта с патоген-ассоциированными молекулами продукция гепсидина увеличивается во всех мононуклеарных лейкоцитах и нейтрофилах периферической крови. Повышение концентрации гепсидина в плазме крови при воспалении снижает выход ионов железа из клеток, что приводит к развитию гипоферремии. Гепсидин-зависимая гипоферремия при воспалении ограничивает пролиферацию сидерофильных бактерий, что дает возможность рассматривать ее как часть защитной реакции врожденного иммунитета.

Концентрация ионов железа и ферритина в клетках напрямую взаимосвязана с экспрессией класса МНС I, что определяет узнаваемость и элиминацию опухолевых и вирус-инфицированных клеток натуральными киллерами, но также влияет на презентацию антигенов для цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитов.

Модуляция ионами железа реакций врожденного иммунитета определяется главным образом влиянием на дифференцировку нейтрофилов в костном мозге, их фагоцитарную активность, синтез бактерицидных ферментов, продукцию активных форм кислорода, формирование внеклеточных ловушек. Регуляция гепсидином внутриклеточного уровня ионов железа модулирует поляризацию моноцитов в М1-макрофаги и продукцию ими провоспалительных цитокинов, цитотоксическую активность НК-клеток.

В отношении клеток адаптивного иммунитета ионы железа влияют главным образом на пролиферацию и антиген-зависимую дифференцировку Т- и В-лимфоцитов. Пролiferация Т-лимфоцитов регулируется через рецепторы к трансферрину, но также и участием ионов железа в экспрессии IL-2 и трандукцию сигнала с его рецептора. Уровень ионов железа и рецепторов к трансферрину регулируют чувствительность Т-лимфоцитов к эффектам IFN- γ . Пролiferация активированных В-клеток, их антигензависимая дифференцировка и продукция антител во время иммунного ответа также чувствительны к дефициту ионов железа.

Внутриклеточное накопление ионов железа способно инициировать гибель клеток путем ферроптоза, что, согласно современным представлениям, является частью патогенеза ряда заболеваний (СПИД, нейродегенеративные заболевания). Наночастицы с ионами железа используют для направленной индукции ферроптоза в опухолевых клетках [205].

Ионы железа также играют важную роль в период беременности, так как поддерживают развитие плаценты, рост плода, а также адаптацию матери к беременности. Беременность характеризуется глубокими изменениями иммунореактивности организма матери, направленными на системное ограничение цитотоксических реакций с целью выживания и развития полуаллогенного плода. Однако взаимосвязь этих изменений с особенностями метаболизма ионов железа и продукции гепсидина при физиологической беременности, а также при патологиях (железодефицитная анемия беременных) не изучены.

Таким образом, изучение взаимосвязи метаболизма ионов железа и функций клеток иммунной системы имеет глубокое фундаментальное и практическое значение. Актуальность направления определяется высокой частотой железодефицитных состояний и популярностью железосодержащих препаратов. Аутоиммунные, инфекционные, онкологические заболевания в целом характеризуются сходными закономерностями в регуляции гомеостаза ионов железа, что обусловлено контролем транспорта этих ионов цитокинами. Действие провоспалительных цитокинов является ключевым механизмом в патогенезе анемии при хронических заболеваниях и многообещающей мишенью для терапевтического вмешательства. Использование ингибиторов сигнального пути гормона гепсидина либо его миметиков, как и хелаторов железа, является перспективным направлением воздействия на метаболизм ионов железа и открывает новые перспективы для лечения инфекционных, онкологических, нейродегенеративных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мильго И.В., Суходоло И.В., Прокопьева В.Д. и др. Молекулярные и клеточные основы метаболизма железа у человека. *Биохимия*. 2016. Т. 81. № 6. С. 725–742.
2. Tandara L., Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochem. Med.* 2012. Vol. 22. No. 3. Pp. 311–328. <https://doi.org/10.11613/bm.2012.034>
3. Bonilla D.A., Moreno Y., Petro J.L. et al. A bioinformatics-assisted review on iron metabolism and immune system to identify potential biomarkers of exercise stress-induced immunosuppression. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10. No. 3. 724. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030724>
4. Latunde-Dada G.O., Vander Westhuizen J., Vulpe C.D. et al. Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (Dcytb) in iron metabolism. *Blood Cells Mol. Dis.* 2002. Vol. 29. No. 3. Pp. 356–360. <https://doi.org/10.1006/bcmd.2002.0574>
5. Gulec S., Anderson G.J., Collins J.F. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014. Vol. 307. No. 4. Pp. G397–G409. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00348.2013>
6. Arosio P., Elia L., Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life*. 2017. Vol. 69. No. 6. Pp. 414–422. <https://doi.org/10.1002/iub.1621>
7. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J. et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004. Vol. 306. No. 5704. Pp. 2090–2093. <https://doi.org/10.1126/science.1104742>
8. Hellman N.E., Kono S., Mancini G.M. et al. Mechanisms of copper incorporation into human ceruloplasmin. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. No. 49. Pp. 46632–46638. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206246200>
9. Helman S.L., Zhou J., Fuqua B.K. et al. The biology of mammalian multi-copper ferroxidases. *Biometals*. 2023. Vol. 36. No. 2. Pp. 263–281. <https://doi.org/10.1007/s10534-022-00370-z>
10. Sakajiri T., Nakatsuji M., Teraoka Y. et al. Zinc mediates the interaction between ceruloplasmin and apo-transferrin for the efficient transfer of Fe(III) ions. *Metalomics*. 2021. Vol. 13. No. 12. mfab065. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfab065>

11. Pierre J.L., Fontecave M. Iron and activated oxygen species in biology: the basic chemistry. *Biomaterials*. 1999. Vol. 12. No. 3. Pp. 195–199.
<https://doi.org/10.1023/a:1009252919854>
12. Petrak J., Vyoral D. Hephaestin: a ferroxidase of cellular iron export. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005. Vol. 37. No. 6. Pp. 1173–1178.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.12.007>
13. Baringer S.L., Palsa K., Spiegelman V.S. et al. Apo- and holo-transferrin differentially interact with hephaestin and ferroportin in a novel mechanism of cellular iron release regulation. *J. Biomed. Sci.* 2023. Vol. 30. 36.
<https://doi.org/10.1186/s12929-023-00934-2>
14. Chen H., Attieh Z.K., Syed B.A. et al. Identification of zyklopen, a new member of the vertebrate multicopper ferroxidase family, and characterization in rodents and human cells. *J. Nutr.* 2010. Vol. 140. No. 10. Pp. 1728–1735.
<https://doi.org/10.3945/jn.109.117531>
15. Vashchenko G., MacGillivray R.T. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients*. 2013. Vol. 5. No. 7. Pp. 2289–2313.
<https://doi.org/10.3390/nu5072289>
16. Helman S.L., Wilkins S.J., McKeating D.R. et al. The placental ferroxidase zyklopen is not essential for iron transport to the fetus in mice. *J. Nutr.* 2021. Vol. 151. No. 9. Pp. 2541–2550. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab174>
17. Anderson G.J., Frazer D.M. Current understanding of iron homeostasis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 106. Suppl. 6. Pp. 1559S–1566S.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155804>
18. Allden S.J., Ogger P.P., Ghai P. et al. The transferrin receptor CD71 delineates functionally distinct airway macrophage subsets during idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol. 200. No. 2. Pp. 209–219.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201809-1775OC>
19. Maneva A., Taleva B. Receptors for transferrin on human neutrophils. *Biotechnol. Equip.* 2009. Vol. 23. No. 4. Pp. 477–479.
<https://doi.org/10.1080/13102818.2009.10818467>
20. Larrick J.W., Cresswell P. Modulation of cell surface iron transferrin receptors by cellular density and state of activation. *J. Supramol. Struct.* 1979. Vol. 11. No. 4. Pp. 579–586. <https://doi.org/10.1002/jss.40110410>
21. Neckers L.M., Cossman J. Transferrin receptor induction in mitogen-stimulated human T lymphocytes is required for DNA synthesis and cell division and is regulated by interleukin 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1983. Vol. 80. No. 11. Pp. 3494–3498.
<https://doi.org/10.1073/pnas.80.11.3494>
22. Roetto A., Mezzanotte M., Pellegrino R.M. The functional versatility of transferrin receptor 2 and its therapeutic value. *Pharmaceuticals*. 2018. Vol. 11. No. 4. 115.
<https://doi.org/10.3390/ph11040115>
23. Goswami T., Andrews N.C. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. No. 38. Pp. 28494–28498.
<https://doi.org/10.1074/jbc.C600197200>

24. Worthen C.A., Enns C.A. The role of hepatic transferrin receptor 2 in the regulation of iron homeostasis in the body. *Front. Pharmacol.* 2014. Vol. 5. 34. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00034>
25. Theil E.C. Ferritin: The protein nanocage and iron biomaterial in health and in disease. *Inorg. Chem.* 2013. Vol. 52. No. 21. Pp. 12223–12233. <https://doi.org/10.1021/ic400484n>
26. Pinto J.P., Arezes J., Dias V. et al. Physiological implications of NTBI uptake by T lymphocytes. *Front. Pharmacol.* 2014. Vol. 5. 24. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00024>
27. Jabara H.H., Boyden S.E., Chou J. et al. A missense mutation in *TFRC*, encoding transferrin receptor 1, causes combined immunodeficiency. *Nat. Genet.* 2016. Vol. 48. No. 1. Pp. 74–78. <https://doi.org/10.1038/ng.3465>
28. Ned R.M., Swat W., Andrews N.C. Transferrin receptor 1 is differentially required in lymphocyte development. *Blood.* 2003. Vol. 102. No. 10. Pp. 3711–3718. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1086>
29. Sendamarai A.K., Ohgami R.S., Fleming M.D. et al. Structure of the membrane proximal oxidoreductase domain of human Steap3, the dominant ferrireductase of the erythroid transferrin cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008. Vol. 105. No. 20. Pp. 7410–7415. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801318105>
30. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012. Vol. 149. No. 5. Pp. 1060–1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
31. Zhang Y., Lu Y., Jin L. Iron metabolism and ferroptosis in physiological and pathological pregnancy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. No. 16. 9395. <https://doi.org/10.3390/ijms23169395>
32. Stockwell B.R., Jiang X., Gu W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis. *Trends Cell Biol.* 2020. Vol. 30. No. 6. Pp. 478–490. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.02.009>
33. Xiao Q., Yan L., Han J. et al. Metabolism-dependent ferroptosis promotes mitochondrial dysfunction and inflammation in CD4+ T lymphocytes in HIV-infected immune non-responders. *EBioMedicine.* 2022. Vol. 86. 104382. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104382>
34. Jabado N., Cuellar-Mata P., Grinstein S., Gros P. Iron chelators modulate the fusogenic properties of *Salmonella*-containing phagosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003. Vol. 100. No. 10. Pp. 6127–6132. <https://doi.org/10.1073/pnas.0937287100>
35. Fischer R., Debbabi H., Dubarry M. et al. Regulation of physiological and pathological Th1 and Th2 responses by lactoferrin. *Biochem. Cell Biol.* 2006. Vol. 84. No. 3. Pp. 303–311. <https://doi.org/10.1139/o06-058>
36. Goetz D.H., Holmes M.A., Borregaard N. et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol. Cell.* 2002. Vol. 10. No. 5. Pp. 1033–1043. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00708-6](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00708-6)

37. Flo T.H., Smith K.D., Sato S. et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 2004. Vol. 432. No. 7019. Pp. 917–921. <https://doi.org/10.1038/nature03104>
38. Vorland L.H. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein. *APMIS*. 1999. Vol. 107. No. 11. Pp. 971–981. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1999.tb01499.x>
39. Zakharova E.T., Kostevich V.A., Sokolov A.V., Vasilyev V.B. Human apolactoferrin as a physiological mimetic of hypoxia stabilizes hypoxia-inducible factor-1 α . *Biometals*. 2012. Vol. 25. No. 6. Pp. 1247–1259. <https://doi.org/10.1007/s10534-012-9586-y>
40. Sokolov A.V., Voynova I.V., Kostevich V.A. et al. Comparison of interaction between ceruloplasmin and lactoferrin/transferrin: to bind or not to bind. *Biochemistry (Moscow)*. 2017. Vol. 82. No. 9. Pp. 1073–1078. <https://doi.org/10.1134/S0006297917090115>
41. Sokolov A.V., Ageeva K.V., Pulina M.O. et al. Effect of lactoferrin on oxidative features of ceruloplasmin. *Biometals*. 2009. Vol. 22. No. 4. Pp. 521–529. <https://doi.org/10.1007/s10534-009-9209-4>
42. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. No. 11. Pp. 7806–7810. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008922200>
43. Nemeth E., Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol.* 2009. Vol. 122. No. 2–3. Pp. 78–86. <https://doi.org/10.1159/000243791>
44. Rodrigues P.N., Vázquez-Dorado S., Neves J.V. et al. Dual function of fish hepcidin: response to experimental iron overload and bacterial infection in sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Dev. Comp. Immunol.* 2006. Vol. 30. No. 11. Pp. 1156–1167. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2006.02.005>
45. De Domenico I., Lo E., Ward D.M., Kaplan J. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009. Vol. 106. No. 10. Pp. 3800–3805. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900453106>
46. Ramey G., Deschemin J.C., Durel B. et al. Hepcidin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. *Haematologica*. 2010. Vol. 95. No. 3. Pp. 501–504. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.014399>
47. Sebastiani G., Wilkinson N., Pantopoulos K. Pharmacological targeting of the hepcidin/ferroportin axis. *Front. Pharmacol.* 2016. Vol. 7. 160. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00160>
48. Haschka D., Petzer V., Kocher F. et al. Classical and intermediate monocytes scavenge non-transferrin-bound iron and damaged erythrocytes. *J. Clin. Invest. Insight*. 2019. Vol. 4. No. 17. e98867. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98867>
49. Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Galy B., Camaschella C. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010. Vol. 142. No. 1. Pp. 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028>
50. Щербакова А.С., Кочеткова С.Н., Козлова М.В. Как гистондеацетилаза 3 контролирует экспрессию гепсидина и репликацию вируса гепатита С. *Молекулярная биология*. 2023. Т. 57. № 3. С. 427–439. <https://doi.org/10.31857/S0026898423030096>

51. Ramos E., Kautz L., Rodriguez R. et al. Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice. *Hepatology*. 2011. Vol. 53. No. 4. Pp. 1333–1341. <https://doi.org/10.1002/hep.24178>
52. 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. U.S.A.* 2001. Vol. 98. No. 15. Pp. 8160–8162. <https://doi.org/10.1073/pnas.161296298>
53. Zhang X., Rovin B.H. Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation. *Biol. Chem.* 2013. Vol. 394. No. 2. Pp. 231–238. <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0217>
54. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. No. 23. Pp. 2383–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMra031573>
55. Peyssonnaud C., Zinkernagel A.S., Datta V. et al. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood*. 2006. Vol. 107. No. 9. Pp. 3727–3732. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2259>
56. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron-regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 113. No. 9. Pp. 1271–1276. <https://doi.org/10.1172/JCI20945>
57. Theurl I., Theurl M., Seifert M. et al. Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes. *Blood*. 2008. Vol. 111. No. 4. Pp. 2392–2399. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-090019>
58. Armitage A., Pinches R., Eddowes L., Newbold C., Drakesmith H. *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes induce mRNA synthesis by peripheral blood mononuclear cells. *Br. J. Haematol.* 2009. Vol. 147. No. 5. Pp. 769–771. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07880.x>
59. Pinto J.P., Dias V., Zoller H. et al. Hepcidin messenger RNA expression in human lymphocytes. *Immunology*. 2010. Vol. 130. No. 2. Pp. 217–230. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03226.x>
60. Смирнов О.А. Железо-регуляторный гормон печени гепцидин и его место в системе врожденного иммунитета. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. Т. 20. № 5. С. 10–15.
61. Konijn A.M., Hershko C. Ferritin synthesis in inflammation. I. Pathogenesis of impaired iron release. *Br. J. Haematol.* 1977. Vol. 37. No. 1. Pp. 7–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1977.tb01662.x>
62. Armitage A.E., Eddowes L.A., Gileadi U. et al. Hepcidin regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood*. 2011. Vol. 118. No. 15. Pp. 4129–4139. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-351957>
63. Abreu R., Quin F., Giri P.K. Role of the hepcidin-ferroportin axis in pathogen-mediated intracellular iron sequestration in human phagocytic cells. *Blood Adv.* 2018. Vol. 2. No. 9. Pp. 1089–1100. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017015777>
64. Hortová-Kohoutková M., Skotáková M., Onyango I.G. et al. Hepcidin and ferritin levels as markers of immune cell activation during septic shock, severe COVID-19 and sterile inflammation. *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14. 1110540. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1110540>

65. Pagani A., Nai A., Corna G. et al. Low hepcidin accounts for the proinflammatory status associated with iron deficiency. *Blood*. 2011. Vol. 118. No. 3. Pp. 736–746. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-337212>
66. Song S.N., Iwashashi M., Tomosugi N. et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. No. 5. R141. <https://doi.org/10.1186/ar4323>
67. Nazif H.K., El-Shaheed A.A., El-Shamy K.A. et al. Study of serum hepcidin as a potential mediator of the disrupted iron metabolism in obese adolescents. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*. 2015. Vol. 9. No. 2. Pp. 172–178.
68. Agakidou E., Agakidis C., Kontou A. et al. Antimicrobial peptides in early-life host defense, perinatal infections, and necrotizing enterocolitis – an update. *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11. No. 17. 5074. <https://doi.org/10.3390/jcm11175074>
69. Arezes J., Jung G., Gabayan V. et al. Hepcidin-induced hypoferremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell Host Microbe*. 2015. Vol. 17. No. 1. Pp. 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.12.001>
70. Murray M.J., Murray A.B., Murray M.B. et al. The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br. Med. J.* 1978. Vol. 2. No. 6145. Pp. 1113–1115. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6145.1113>
71. Charlebois E., Pantopoulos K. Iron overload inhibits BMP/SMAD and IL-6/STAT3 signaling to hepcidin in cultured hepatocytes. *PLoS One*. 2021. Vol. 16. No. 6. e0253475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253475>
72. Rishi G., Subramaniam V.N. Signaling pathways regulating hepcidin. *Vitam. Horm.* 2019. Vol. 110. Pp. 47–70. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2019.01.003>
73. Sakamori R., Takehara T., Tatsumi T. et al. STAT3 signaling within hepatocytes is required for anemia of inflammation in vivo. *J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 45. No. 2. Pp. 244–248. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0159-y>
74. Verga Falzacappa M.V., Casanovas G., Hentze M.W., Muckenthaler M.U. 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.* 2008. Vol. 86. No. 5. Pp. 531–540. <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0310-1>
75. Wrighting D.M., Andrews N.C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006. Vol. 108. No. 9. Pp. 3204–3209. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-027631>
76. Massagué J., Seoane J., Wotton D. SMAD transcription factors. *Genes Dev.* 2005. Vol. 19. No. 23. Pp. 2783–2810. <https://doi.org/10.1101/gad.1350705>
77. 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. No. 7. Pp. 1933–1939. <https://doi.org/10.1172/JCI131342>
78. Lee P., Peng H., Gelbart T. et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005. Vol. 102. No. 6. Pp. 1906–1910. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409808102>

79. Smith C.L., Arvedson T.L., Cooke K.S. et al. IL-22 regulates iron availability in vivo through the induction of hepcidin. *J. Immunol.* 2013. Vol. 191. No. 4. Pp. 1845–1855. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202716>
80. Ryan J.D., Altamura S., Devitt E. et al. Pegylated interferon-alpha-induced hypoferrremia is associated with the immediate response to treatment in hepatitis C. *Hepatology.* 2012. Vol. 56. No. 2. Pp. 492–500. <https://doi.org/10.1002/hep.25666>
81. Liu Q., Li J., Zong Q. et al. Interferon-induced polarization of M1 macrophages mediates antiviral activity against hepatitis B virus via the hepcidin-ferroportin axis. *Int. Immunopharmacol.* 2024. Vol. 134. 112219. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112219>
82. Peyssonnaud C., Nizet V., Johnson R.S. Role of the hypoxia-inducible factors HIF in iron metabolism. *Cell Cycle.* 2008. Vol. 7. No. 1. Pp. 28–32. <https://doi.org/10.4161/cc.7.1.5145>
83. Liu Q., Davidoff O., Niss K., Haase V.H. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. No. 12. Pp. 4635–4644. <https://doi.org/10.1172/JCI63924>
84. Mastrogiannaki M., Matak P., Mathieu J.R. et al. Hepatic hypoxia-inducible factor-2 down-regulates hepcidin expression in mice through an erythropoietin-mediated increase in erythropoiesis. *Haematologica.* 2012. Vol. 97. No. 6. Pp. 827–834. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.056119>
85. Casanovas G., Mleczko-Sanecka K., Altamura S. et al. Bone morphogenetic protein (BMP)-responsive elements located in the proximal and distal hepcidin promoter are critical for its response to HJV/BMP/SMAD. *J. Mol. Med.* 2009. Vol. 87. No. 5. Pp. 471–480. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0447-2>
86. 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. No. 5. Pp. 531–539. <https://doi.org/10.1038/ng1777>
87. Vecchi C., Montosi G., Zhang K. et al. ER stress controls iron metabolism through induction of hepcidin. *Science.* 2009. Vol. 325. No. 5942. Pp. 877–880. <https://doi.org/10.1126/science.1176639>
88. Vecchi C., Montosi G., Garuti C. et al. Gluconeogenic signals regulate iron homeostasis via hepcidin in mice. *Gastroenterology.* 2014. Vol. 146. No. 4. Pp. 1060–1069. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.016>
89. Mirciov C.S.G., Wilkins S.J., Anderson G.J., Frazer D.M. Food deprivation increases hepatic hepcidin expression and can overcome the effect of *Hfe* deletion in male mice. *FASEB J.* 2018. Vol. 32. No. 10. fj201701497RR. <https://doi.org/10.1096/fj.201701497RR>
90. Latour C., Wlodarczyk M.F., Jung G. et al. Erythroferrone contributes to hepcidin repression in a mouse model of malarial anemia. *Haematologica.* 2017. Vol. 102. No. 1. Pp. 60–68. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.150227>
91. Bacchetta J., Zaritsky J.J., Sea J.L. et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 25. No. 3. Pp. 564–572. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013040355>

92. Goodnough J.B., Ramos E., Nemeth E., Ganz T. Inhibition of hepcidin transcription by growth factors. *Hepatology*. 2012. Vol. 56. No. 1. Pp. 291–299. <https://doi.org/10.1002/hep.25615>
93. Zhou Z., Wu J., Yang Y. et al. Hepcidin as a prognostic biomarker in clear cell renal cell carcinoma. *Am. J. Cancer Res.* 2022. Vol. 12. No. 9. Pp. 4120–4139.
94. 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. No. 2. Pp. 253–262. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06638.x>
95. Fan Y., Liu B., Chen F. et al. Hepcidin upregulation in lung cancer: a potential therapeutic target associated with immune infiltration. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. 612144. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.612144>
96. Heath J.L., Weiss J.M., Lavau C.P., Wechsler D.S. Iron deprivation in cancer – potential therapeutic implications. *Nutrients*. 2013. Vol. 5. No. 8. Pp. 2836–2859. <https://doi.org/10.3390/nu5082836>
97. Cronin S.J.F., Woolf C.J., Weiss G., Penninger J.M. The role of iron regulation in immunometabolism and immune-related disease. *Front. Mol. Biosci.* 2019. Vol. 6. 116. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00116>
98. Ni S., Yuan Y., Kuang Y., Li X. Iron metabolism and immune regulation. *Front. Immunol.* 2022. No. 13. 816282. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.816282>
99. Porto G., De Sousa M. Iron overload and immunity. *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. No. 35. Pp. 4707–4715. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i35.4707>
100. Malerba M., Louis S., Cuvellier S. et al. Epidermal hepcidin is required for neutrophil response to bacterial infection. *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130. No. 1. Pp. 329–334. <https://doi.org/10.1172/JCI126645>
101. Golenkina E.A., Viryasova G.M., Galkina S.I. et al. Fine regulation of neutrophil oxidative status and apoptosis by ceruloplasmin and its derivatives. *Cells*. 2018. Vol. 7. No. 1. 8. <https://doi.org/10.3390/cells7010008>
102. Frost J.N., Wideman S.K., Preston A.E. et al. Plasma iron controls neutrophil production and function. *Sci. Adv.* 2022. Vol. 8. No. 40. eabq5384. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq5384>
103. Kuźmicka W., Manda-Handzlik A., Mroczek A. et al. Iron excess affects release of neutrophil extracellular traps and reactive oxygen species but does not influence other functions of neutrophils. *Immunol. Cell Biol.* 2022. Vol. 100. No. 2. Pp. 87–100. <https://doi.org/10.1111/imcb.12509>
104. Hasan S.M., Aziz M., Ahmad P., Aggarwal M. Phagocyte metabolic functions in iron deficiency anaemia of Indian children. *J. Trop. Pediatr.* 1989. Vol. 35. No. 1. Pp. 6–9. <https://doi.org/10.1093/tropej/35.1.6-a>
105. Van Avondt K., Schimmel M., Bulder I. et al. Free iron in sera of patients with sickle cell disease contributes to the release of neutrophil extracellular traps. *Blood*. 2016. Vol. 128. No. 22. 161. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.161.161>
106. Kurtoglu E., Ugur A., Baltaci A.K. et al. Activity of neutrophil NADPH oxidase in iron-deficient anemia. *Biol. Trace Elem. Res.* 2003. Vol. 96. No. 1–3. Pp. 109–115. <https://doi.org/10.1385/BTER:96:1:109>

107. Mi Y., Han R., Wu R. et al. Iron overload impairs mitochondrial function, induces neutrophil aging, inhibits its bactericidal ability, and exacerbates mouse peritonitis. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2024. Vol. 40. No. 9. Pp. 800–805.
108. Lee Y.B., Shin H.W., Shrestha S. et al. Ferroptosis in neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* 2025. Vol. 117. No. 5. qiaf039. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiaf039>
109. Renassia C., Louis S., Cuvellier S. et al. Neutrophils from hereditary hemochromatosis patients are protected from iron excess and are primed. *Blood Adv.* 2020. Vol. 4. No. 16. Pp. 3853–3863. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002198>
110. Jorssen J., Van Hulst G.V., Mollers K. et al. Single-cell proteomics and transcriptomics capture eosinophil development and identify the role of IL-5 in their lineage transit amplification. *Immunity*. 2024. Vol. 57. Pp. 1549–1566.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.04.027>
111. Youssef L.A., Rebbaa A., Pampou S. et al. Increased erythrophagocytosis induces ferroptosis in red pulp macrophages in a mouse model of transfusion. *Blood*. 2018. Vol. 131. No. 23. Pp. 2581–2593. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-822619>
112. Yang Y., Wang Y., Guo L. et al. Interaction between macrophages and ferroptosis. *Cell Death Dis.* 2022. Vol. 13. 355. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04775-z>
113. Dassanayake P.S.B., Prajapati R., Gelman N. et al. Monocyte MRI relaxation rates are regulated by extracellular iron and hepcidin. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. No. 4. 4036. <https://doi.org/10.3390/ijms24044036>
114. DeRosa A., Leftin A. The iron curtain: macrophages at the interface of systemic and microenvironmental iron metabolism and immune response in cancer. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. 614294. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614294>
115. Huang H.N., Rajanbabu V., Pan C.Y. et al. Modulation of the immune-related gene responses to protect mice against Japanese encephalitis virus using the antimicrobial peptide, tilapia hepcidin 1-5. *Biomaterials*. 2011. Vol. 32. No. 28. Pp. 6804–6814. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.053>
116. Layoun A., Santos M.M. Bacterial cell wall constituents induce hepcidin expression in macrophages through MyD88 signaling. *Inflammation*. 2012. Vol. 35. No. 4. Pp. 1500–1506. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9463-4>
117. Guida C., Altamura S., Klein F.A. et al. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferremia. *Blood*. 2015. Vol. 125. No. 14. Pp. 2265–2275. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-595256>
118. Liu E., Li Z., Zhang Y., Chen K. Hepcidin induces M1 macrophage polarization in monocytes or THP-1-derived macrophages. *Iran. J. Immunol.* 2019. Vol. 16. No. 3. Pp. 190–199. <https://doi.org/10.22034/IJI.2019.80270>
119. Wang L., Johnson E.E., Shi H.N. et al. Attenuated inflammatory responses in hemochromatosis reveal a role for iron in the regulation of macrophage cytokine translation. *J. Immunol.* 2008. Vol. 181. No. 4. Pp. 2723–2731. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.4.2723>
120. Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003. Vol. 101. No. 10. Pp. 4148–4154. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2459>
121. Recalcati S., Locati M., Marini A. et al. Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation. *Eur. J. Immunol.* 2010. Vol. 40. No. 3. Pp. 824–835. <https://doi.org/10.1002/eji.200939889>

122. Agoro R., Taleb M., Quesniaux V.F.J., Mura C. Cell iron status influences macrophage polarization. *PLoS One*. 2018. Vol. 13. No. 5. e0196921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196921>
123. Soares M.P., Hamza I. Macrophages and iron metabolism. *Immunity*. 2016. Vol. 44. No. 3. Pp. 492–504. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.026>
124. Saha S., Shalova I.N., Biswas S.K. Metabolic regulation of macrophage phenotype and function. *Immunol. Rev.* 2017. Vol. 280. No. 1. Pp. 102–111. <https://doi.org/10.1111/imr.12603>
125. Kroner A., Greenhalgh A.D., Zarruk J.G. et al. TNF and increased intracellular iron alter macrophage polarization to a detrimental M1 phenotype in the injured spinal cord. *Neuron*. 2014. Vol. 83. No. 5. Pp. 1098–1116. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.027>
126. Yang Y., Tian Q., Wu S. et al. Blue light-triggered Fe²⁺-release from monodispersed ferrihydrite nanoparticles for cancer iron therapy. *Biomaterials*. 2021. Vol. 271. 120739. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120739>
127. Pereira M., Chen T.D., Buang N. et al. Acute iron deprivation reprograms human macrophage metabolism and reduces inflammation in vivo. *Cell Rep.* 2019. Vol. 28. No. 2. Pp. 498–511.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.039>
128. Agoro R., Mura C. Inflammation-induced up-regulation of hepcidin and down-regulation of ferroportin transcription are dependent on macrophage polarization. *Blood Cells Mol. Dis.* 2016. Vol. 61. Pp. 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.07.006>
129. Gira A.K., Kowalczyk A.P., Feng Y., Swerlick R.A. Iron chelators and hypoxia mimetics inhibit IFN- γ -mediated Jak-STAT signaling. *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129. No. 3. Pp. 723–729. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.269>
130. Sottile R., Federico G., Garofalo C. et al. Iron and ferritin modulate MHC class I expression and NK cell recognition. *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. 224. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00224>
131. Liang W., Ferrara N. Iron metabolism in the tumor microenvironment: contributions of innate immune cells. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 11. 626812. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626812>
132. Corna G., Campana L., Pignatti E. et al. Polarization dictates iron handling by inflammatory and alternatively activated macrophages. *Haematologica*. 2010. Vol. 95. No. 11. Pp. 1814–1822. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.023879>
133. Hoefl K., Bloch D.B., Graw J.A. et al. Iron loading exaggerates the inflammatory response to the toll-like receptor 4 ligand lipopolysaccharide by altering mitochondrial homeostasis. *Anesthesiology*. 2017. Vol. 127. No. 1. Pp. 121–135. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001653>
134. Sindrilaru A., Peters T., Wieschalka S. et al. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice. *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. No. 3. Pp. 985–997. <https://doi.org/10.1172/JCI44490>
135. Zanganeh S., Hutter G., Spitler R. et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nat. Nanotechnol.* 2016. Vol. 11. No. 10. Pp. 986–995. <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.168>

136. Yoshimura A., Ohishi H.M., Aki D., Hanada T. Regulation of TLR signaling and inflammation by SOCS family proteins. *J. Leukoc. Biol.* 2004. Vol. 75. No. 4. Pp. 422–427. <https://doi.org/10.1189/jlb.0403194>
137. Croker B.A., Krebs D.L., Zhang J.G. et al. SOCS3 negatively regulates IL-6 signaling in vivo. *Nat. Immunol.* 2003. Vol. 4. No. 6. Pp. 540–545. <https://doi.org/10.1038/ni931>
138. Brinkmann M., Teuffel R., Laham N. et al. Expression of iron transport proteins divalent metal transporter-1, ferroportin-1, HFE and transferrin receptor-1 in human monocyte-derived dendritic cells. *Cell Biochem. Funct.* 2007. Vol. 25. No. 3. Pp. 287–296. <https://doi.org/10.1002/cbf.1363>
139. Kramer J.L., Baltathakis I., Alcantara O.S. et al. Differentiation of functional dendritic cells and macrophages from human peripheral blood monocyte precursors is dependent on expression of p21 (WAF1/CIP1) and requires iron. *Br. J. Haematol.* 2002. Vol. 117. No. 4. Pp. 727–734. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03498.x>
140. Nicholas D. Dendritic cell-derived hepcidin sequesters iron from the microbiota to promote mucosal healing. *Science.* 2020. Vol. 368. No. 6487. Pp. 186–189. <https://doi.org/10.1126/science.aau6481>
141. Corvino D., Kumar A., Bald T. Plasticity of NK cells in cancer. *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. 888313. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888313>
142. Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A. The biology of human natural killer cell subsets. *Trends Immunol.* 2001. Vol. 22. No. 11. Pp. 633–640. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(01\)02060-9](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(01)02060-9)
143. Ширшев С.В. Гормональная модуляция пластичности НК-клеток в период беременности. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2025. Т. 111. № 3. С. 379–406. [*Shirshev SV (2025) Hormonal modulation of NK cell plasticity during pregnancy. Ross Fiziol Zhurn im IM Sechenova 111(3): 379–406. (In Russ)*]. <https://doi.org/10.31857/S0869813925030017>
144. Salzberger W., Martrus G., Bachmann K. et al. Tissue-resident NK cells differ in their expression profile of the nutrient transporters Glut1, CD98 and CD71. *PLoS One.* 2018. Vol. 13. No. 7. e0201170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201170>
145. Littwitz-Salomon E., Moreira D., Frost J.N. et al. Metabolic requirements of NK cells during the acute response against retroviral infection. *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12. 5376. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25715-z>
146. Donnelly R.P., Loftus R.M., Keating S.E. et al. mTORC1-dependent metabolic reprogramming is a prerequisite for NK cell effector function. *J. Immunol.* 2014. Vol. 193. No. 9. Pp. 4477–4484. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401558>
147. Loftus R.M., Assmann N., Kedia-Mehta N. et al. Amino acid-dependent c-Myc expression is essential for NK cell metabolic and functional responses in mice. *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9. 2341. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04719-2>
148. Schimmer S., Sridhar V., Satan Z. et al. Iron improves the antiviral activity of NK cells. *Front. Immunol.* 2025. Vol. 15. 1526197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1526197>
149. Jiang Y., Li C., Wu Q. et al. Iron-dependent histone 3 lysine 9 demethylation controls B cell proliferation and humoral immune responses. *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10. 2935. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11002-5>

150. Frost J.N., Tan T.K., Abbas M. et al. Hpcidin-mediated hypoferremia disrupts immune responses to vaccination and infection. *Med.* 2021. Vol. 2. No. 2. Pp. 164–179. e12. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.10.004>
151. Frost J.N., Drakesmith H. Iron and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2025. Vol. 25. No. 12. Pp. 885–899. <https://doi.org/10.1038/s41577-025-01193-y>
152. Stoffel N.U., Drakesmith H. Effects of iron status on adaptive immunity and vaccine efficacy: a review. *Adv. Nutr.* 2024. Vol. 15. No. 6. 100238. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100238>
153. Soyano A., Candellet D., Layrisse M. Effect of iron deficiency on the mitogen-induced proliferative response of rat lymphocytes. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1982. Vol. 69. No. 4. Pp. 353–357. <https://doi.org/10.1159/000233199>
154. Kuvibidila S., Dardenne M., Savino W., Lepault F. Influence of iron-deficiency anemia on selected thymus functions in mice: thymulin biological activity, T-cell subsets, and thymocyte proliferation. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990. Vol. 51. No. 2. Pp. 228–232. <https://doi.org/10.1093/ajcn/51.2.228>
155. Teh M.R., Frost J.N., Armitage A.E., Drakesmith H. Analysis of iron and iron-interacting protein dynamics during T cell activation. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. 714613. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714613>
156. Phan A.T., Goldrath A.W., Glass C.K. Metabolic and epigenetic coordination of T cell and macrophage immunity. *Immunity.* 2017. Vol. 46. No. 5. Pp. 714–729. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.016>
157. Klose R.J., Kallin E.M., Zhang Y. JmJc-domain-containing proteins and histone demethylation. *Nat. Rev. Genet.* 2006. Vol. 7. No. 9. Pp. 715–727. <https://doi.org/10.1038/nrg1945>
158. Duarte-Silva E., Meuth S.G., Peixoto C.A. The role of iron metabolism in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14. 1137635. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1137635>
159. Yarosz E.L., Ye C., Kumar A. et al. Cutting edge: activation-induced iron flux controls CD4 T cell proliferation by promoting proper IL-2R signaling and mitochondrial function. *J. Immunol.* 2020. Vol. 204. No. 7. Pp. 1708–1713. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901399>
160. Pourcelot E., Lénon M., Mobilia N. et al. Iron for proliferation of cell lines and hematopoietic progenitors: Nailing down the intracellular functional iron concentration. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol. 1853. No. 7. Pp. 1596–1605. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.03.009>
161. Motamedi M., Xu L., Elahi S. Correlation of transferrin receptor (CD71) with Ki67 expression on stimulated human and mouse T cells: The kinetics of expression of T cell activation markers. *J. Immunol. Methods.* 2016. Vol. 437. Pp. 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2016.08.002>
162. Rossatti P., Redpath G.M.I., Ziegler L. Rapid increase in transferrin receptor recycling promotes adhesion during T cell activation. *BMC Biol.* 2022. Vol. 20. 189. <https://doi.org/10.1186/s12915-022-01386-0>
163. Wang Z., Yin W., Zhu L. et al. Iron drives T helper cell pathogenicity by promoting RNA-binding protein PCBP1-mediated proinflammatory cytokine production. *Immunity.* 2018. Vol. 49. No. 1. Pp. 80–92. e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.05.008>

164. Pfeifhofer-Obermair C., Tymoszyk P., Nairz M. et al. Regulation of Th1 T cell differentiation by iron via upregulation of T cell immunoglobulin and mucin containing protein-3 (Tim-3). *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. 637809. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637809>
165. Nairz M., Haschka D., Demetz E., Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection. *Front. Pharmacol.* 2014. Vol. 5. 152. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00152>
166. Howden A.J.M., Hukelmann J.L., Brenes A. et al. Quantitative analysis of T cell proteomes and environmental sensors during T cell differentiation. *Nat. Immunol.* 2019. Vol. 20. Pp. 1542–1554. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0495-x>
167. Kumar A., Ye C., Nkansah A. et al. Iron regulates the quiescence of naive CD4 T cells by controlling mitochondria and cellular metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2024. Vol. 121. No. 17. e2318420121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2318420121>
168. Regis G., Bosticardo M., Conti L. et al. Iron regulates T-lymphocyte sensitivity to the IFN- γ /STAT1 signaling pathway in vitro and in vivo. *Blood.* 2005. Vol. 105. No. 8. Pp. 3214–3221. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2686>
169. Wang W., Green M., Choi J.E. et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature.* 2019. Vol. 569. No. 7755. Pp. 270–274. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1170-y>
170. Li X., Xu F., Karopongse E. et al. Allogeneic transplants, Fas-signaling, and dysregulation of hepcidin. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013. Vol. 19. No. 8. Pp. 1210–1219. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.012>
171. Huang H., Zuzarte-Luis V., Fragoso G. et al. Acute invariant NKT cell activation triggers an immune response that drives prominent changes in iron homeostasis. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. No. 1. 21026. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78037-3>
172. Ryan E.K., Clutter C., De Barra C. et al. Iron is critical for mucosal-associated invariant T cell metabolism and effector functions. *J. Immunol.* 2024. Vol. 212. No. 11. Pp. 1706–1713. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300649>
173. Koenig M.D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients.* 2014. Vol. 6. No. 8. Pp. 3062–3083. <https://doi.org/10.3390/nu6083062>
174. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 106. No. 6 (Suppl.). Pp. 1567S–1574S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812>
175. Schulze K.J., Christian P., Ruczinski I. et al. Hepcidin and iron status among pregnant women in Bangladesh. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 17. No. 3. Pp. 451–456.
176. Galesloot T.E., Vermeulen S.H., Geurts-Moespot A.J. et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood.* 2011. Vol. 117. No. 25. Pp. e218–e225. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-337907>
177. Sangkhae V., Fisher A.L., Chua K.J. et al. Maternal hepcidin determines embryo iron homeostasis in mice. *Blood.* 2020. Vol. 136. No. 19. Pp. 2206–2216. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005745>
178. Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 72. No. 1 (Suppl.). Pp. 257S–264S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.257S>

179. Van Santen S., Kroot J.J., Zijdeveld G. et al. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013. Vol. 51. No. 7. Pp. 1395–1401. <https://doi.org/10.1515/ccml-2012-0576>
180. Sun P., Zhou Y., Xu S. et al. Elevated first-trimester hepcidin level is associated with reduced risk of iron deficiency anemia in late pregnancy: a prospective cohort study. *Front. Nutr.* 2023. Vol. 10. 1147114. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1147114>
181. Hedengran K.K., Nelson D., Andersen M.R. et al. Hepcidin levels are low during pregnancy and increase around delivery in women without iron deficiency – a prospective cohort study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016. Vol. 29. No. 9. Pp. 1506–1508. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1052396>
182. Sangkhae V., Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Adv. Nutr.* 2017. Vol. 8. No. 1. Pp. 126–136. <https://doi.org/10.3945/an.116.013961>
183. Sangkhae V., Fisher A.L., Wong S. et al. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130. Pp. 625–640. <https://doi.org/10.1172/JCI127341>
184. Young M.F., Griffin I., Pressman E. et al. Maternal hepcidin is associated with placental transfer of iron derived from dietary heme and nonheme sources. *J. Nutr.* 2012. Vol. 142. Pp. 33–39. <https://doi.org/10.3945/jn.111.145961>
185. Kautz L., Jung G., Valore E.V. et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.* 2014. Vol. 46. No. 7. Pp. 678–684. <https://doi.org/10.1038/ng.2996>
186. Ширшев С.В. *Иммунология материнско-фетальных взаимодействий*. Екатеринбург: УрО РАН, 2009.
187. Ширшев С.В. Молекулярные механизмы гормонального и гормонально-цитокининового контроля иммунной толерантности при беременности. *Биологические мембраны*. 2014. Т. 31. № 5. С. 303–322. <https://doi.org/10.7868/S0233475514050089>
188. Lehtihet M., Bonde Y., Beckman L. et al. Circulating hepcidin-25 is reduced by endogenous estrogen in humans. *PLoS One*. 2016. Vol. 11. No. 2. e0148802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148802>
189. Li X., Rhee D.K., Malhotra R. et al. Progesterone receptor membrane component-1 regulates hepcidin biosynthesis. *J. Clin. Invest.* 2016. Vol. 126. No. 1. Pp. 389–401. <https://doi.org/10.1172/JCI83831>
190. Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob. Health*. 2013. Vol. 1. No. 1. Pp. e16–e25. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70001-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9)
191. Arijia V., Hernández-Martínez C., Tous M. et al. Association of iron status and intake during pregnancy with neuropsychological outcomes in children aged 7 years: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. No. 12. 2999. <https://doi.org/10.3390/nu11122999>
192. McArdle H.J., Gambling L., Kennedy C. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome. *Proc. Nutr. Soc.* 2014. Vol. 73. Pp. 9–15. <https://doi.org/10.1017/S0029665113003637>

193. Cornock R., Gambling L., Langley-Evans S.C. et al. The effect of feeding a low iron diet prior to and during gestation on fetal and maternal iron homeostasis in two strains of rat. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013. V. 11. 32. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-32>
194. Paesano R., Berlutti F., Pietropaoli M. et al. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women. *Biometals.* 2010. Vol. 23. No. 3. Pp. 411–417. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9335-z>
195. Paesano R., Pacifici E., Benedetti S. et al. Safety and efficacy of lactoferrin versus ferrous sulphate in curing iron deficiency and iron deficiency anaemia in hereditary thrombophilia pregnant women: an interventional study. *Biometals.* 2014. Vol. 27. No. 5. Pp. 999–1006. <https://doi.org/10.1007/s10534-014-9723-x>
196. 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. No. 6. Pp. 2461–2463. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3235>
197. Fisher A.L., Sangkhae V., Presicce P. et al. Fetal and amniotic fluid iron homeostasis in healthy and complicated murine, macaque, and human pregnancy. *JCI Insight.* 2020. Vol. 5. No. 4. e135321. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.135321>
198. Gonzalez-Fernández D., Nemeth E., Pons E.D.C. et al. INTERGROWTH-21 identifies high prevalence of low symphysis-fundal height in indigenous pregnant women experiencing multiple infections, nutrient deficiencies, and inflammation: the maternal infections, nutrient deficiencies, and inflammation (MINDI) cohort. *Curr. Dev. Nutr.* 2021. No. 5. nzab012. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzab012>
199. Lampé R. Superoxide-anion production by neutrophil granulocytes in healthy and preeclamptic pregnant women. *Orv. Hetil.* 2012. Vol. 153. No. 11. Pp. 425–434. <https://doi.org/10.1556/ОН.2012.29322>
200. Орлова Е.Г., Логинова О.А., Горбунова О.Л. и др. Метаболические особенности гранулоцитов периферической крови при физиологической беременности. *Вестник. Уральской медицинской академической науки.* 2024. Т. 21. № 3. С. 233–241. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2024-21-3-233-241>
201. Красный А.М., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. и др. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности. *Акушерство и гинекология.* 2016. № 5. С. 90–94. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.90-94>
202. Aksoy H., Taysi S. Antioxidant potential and transferrin, ceruloplasmin and lipid peroxidation levels in women with preeclampsia. *J. Investig. Med.* 2003. Vol. 51. Pp. 284–287. <https://doi.org/10.1136/jim-51-05-15>
203. Varfolomeeva E.Yu., Semenova E.V., Sokolov A.V. et al. Ceruloplasmin decreases respiratory burst reaction during pregnancy. *Free Radic. Res.* 2016. Vol. 50. No. 8. Pp. 909–919. <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1197395>
204. Toldi G., Stenczer B., Molvarec A. et al. Hepcidin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. Vol. 48. No. 10. Pp. 1423–1426. <https://doi.org/10.1515/cclm-2010-290>
205. Zheng H., Jiang J., Xu S. et al. Nanoparticle-induced ferroptosis: detection methods, mechanisms and applications. *Nanoscale.* 2021. Vol. 13. No. 4. Pp. 2266–2285. <https://doi.org/10.1039/d0nr08478f>

REFERENCES

1. Milto I.V., Suhodolo I.V., Klimenteva T.K. et al. Molekulyarnyye i kletochnyye osnovy metabolizma zheleza u cheloveka [Molecular and cellular bases of iron metabolism in humans]. *Biokhimiya = Biochemistry (Moscow)*. 2016;**81**(6):725–742. (In Russ.)
2. Tandara L., Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochem. Med.* 2012;**22**(3):311–328. <https://doi.org/10.11613/bm.2012.034>
3. Bonilla D.A., Moreno Y., Petro J.L. et al. A bioinformatics-assisted review on iron metabolism and immune system to identify potential biomarkers of exercise stress-induced immunosuppression. *Biomedicines*. 2022;**10**(3):724. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030724>
4. Latunde-Dada G.O., Vander Westhuizen J., Vulpe C.D. et al. Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (Dcytb) in iron metabolism. *Blood Cells Mol. Dis.* 2002;**29**(3):356–360. <https://doi.org/10.1006/bcmd.2002.0574>
5. Gulec S., Anderson G.J., Collins J.F. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014;**307**(4):G397–G409. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00348.2013>
6. Arosio P., Elia L., Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life*. 2017;**69**(6):414–422. <https://doi.org/10.1002/iub.1621>
7. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;**306**(5704):2090–2093. <https://doi.org/10.1126/science.1104742>
8. Hellman N.E., Kono S., Mancini G.M. et al. Mechanisms of copper incorporation into human ceruloplasmin. *J. Biol. Chem.* 2002;**277**(49):46632–46638. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206246200>
9. Helman S.L., Zhou J., Fuqua B.K. et al. The biology of mammalian multi-copper ferroxidases. *Biometals*. 2023;**36**(2):263–281. <https://doi.org/10.1007/s10534-022-00370-z>
10. Sakajiri T., Nakatsuji M., Teraoka Y. et al. Zinc mediates the interaction between ceruloplasmin and apo-transferrin for the efficient transfer of Fe(III) ions. *Metallo-mics*. 2021;**13**(12):mfab065. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfab065>
11. Pierre J.L., Fontecave M. Iron and activated oxygen species in biology: the basic chemistry. *Biometals*. 1999;**12**(3):195–199. <https://doi.org/10.1023/a:1009252919854>
12. Petrak J., Vyoral D. Hephaestin: a ferroxidase of cellular iron export. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005;**37**(6):1173–1178. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.12.007>
13. Baringer S.L., Palsa K., Spiegelman V.S. et al. Apo- and holo-transferrin differentially interact with hephaestin and ferroportin in a novel mechanism of cellular iron release regulation. *J. Biomed. Sci.* 2023;**30**:36. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00934-2>
14. Chen H., Attieh Z.K., Syed B.A. et al. Identification of zyklopen, a new member of the vertebrate multicopper ferroxidase family, and characterization in rodents and human cells. *J. Nutr.* 2010;**140**(10):1728–1735. <https://doi.org/10.3945/jn.109.117531>

15. Vashchenko G., MacGillivray R.T. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients*. 2013;**5**(7):2289–2313. <https://doi.org/10.3390/nu5072289>
16. Helman S.L., Wilkins S.J., McKeating D.R. et al. The placental ferroxidase zyklopen is not essential for iron transport to the fetus in mice. *J. Nutr.* 2021;**151**(9):2541–2550. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab174>
17. Anderson G.J., Frazer D.M. Current understanding of iron homeostasis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;**106**(Suppl. 6):1559S–1566S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155804>
18. Allden S.J., Ogger P.P., Ghai P. et al. The transferrin receptor CD71 delineates functionally distinct airway macrophage subsets during idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;**200**(2):209–219. <https://doi.org/10.1164/rccm.201809-1775OC>
19. Maneva A., Taleva B. Receptors for transferrin on human neutrophils. *Biotechnol. Equip.* 2009;**23**(4):477–479. <https://doi.org/10.1080/13102818.2009.10818467>
20. Larrick J.W., Cresswell P. Modulation of cell surface iron transferrin receptors by cellular density and state of activation. *J. Supramol. Struct.* 1979;**11**(4):579–586. <https://doi.org/10.1002/jss.40110410>
21. Neckers L.M., Cossman J. Transferrin receptor induction in mitogen-stimulated human T lymphocytes is required for DNA synthesis and cell division and is regulated by interleukin 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1983;**80**(11):3494–3498. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.11.3494>
22. Roetto A., Mezzanotte M., Pellegrino R.M. The functional versatility of transferrin receptor 2 and its therapeutic value. *Pharmaceuticals*. 2018;**11**(4):115. <https://doi.org/10.3390/ph11040115>
23. Goswami T., Andrews N.C. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J. Biol. Chem.* 2006;**281**(38):28494–28498. <https://doi.org/10.1074/jbc.C600197200>
24. Worthen C.A., Enns C.A. The role of hepatic transferrin receptor 2 in the regulation of iron homeostasis in the body. *Front. Pharmacol.* 2014;**5**:34. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00034>
25. Theil E.C. Ferritin: The protein nanocage and iron biomineral in health and in disease. *Inorg. Chem.* 2013;**52**(21):12223–12233. <https://doi.org/10.1021/ic400484n>
26. Pinto J.P., Arezes J., Dias V. et al. Physiological implications of NTBI uptake by T lymphocytes. *Front. Pharmacol.* 2014;**5**:24. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00024>
27. Jabara H.H., Boyden S.E., Chou J. et al. A missense mutation in TFRC, encoding transferrin receptor 1, causes combined immunodeficiency. *Nat. Genet.* 2016;**48**(1):74–78. <https://doi.org/10.1038/ng.3465>
28. Ned R.M., Swat W., Andrews N.C. Transferrin receptor 1 is differentially required in lymphocyte development. *Blood*. 2003;**102**(10):3711–3718. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1086>
29. Sendamarai A.K., Ohgami R.S., Fleming M.D. et al. Structure of the membrane proximal oxidoreductase domain of human Steap3, the dominant ferrireductase of

- the erythroid transferrin cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008;**105**(20):7410–7415. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801318105>
30. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;**149**(5):1060–1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
 31. Zhang Y., Lu Y., Jin L. Iron metabolism and ferroptosis in physiological and pathological pregnancy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;**23**(16):9395. <https://doi.org/10.3390/ijms23169395>
 32. Stockwell B.R., Jiang X., Gu W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis. *Trends Cell Biol.* 2020;**30**(6):478–490. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.02.009>
 33. Xiao Q., Yan L., Han J. et al. Metabolism-dependent ferroptosis promotes mitochondrial dysfunction and inflammation in CD4+ T lymphocytes in HIV-infected immune non-responders. *EBioMedicine.* 2022;**86**:104382. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104382>
 34. Jabado N., Cuellar-Mata P., Grinstein S., Gros P. Iron chelators modulate the fusogenic properties of Salmonella-containing phagosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003;**100**(10):6127–6132. <https://doi.org/10.1073/pnas.0937287100>
 35. Fischer R., Debbabi H., Dubarry M. et al. Regulation of physiological and pathological Th1 and Th2 responses by lactoferrin. *Biochem. Cell Biol.* 2006;**84**(3):303–311. <https://doi.org/10.1139/o06-058>
 36. Goetz D.H., Holmes M.A., Borregaard N. et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol. Cell.* 2002;**10**(5):1033–1043. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00708-6](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00708-6)
 37. Flo T.H., Smith K.D., Sato S. et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature.* 2004;**432**(7019):917–921. <https://doi.org/10.1038/nature03104>
 38. Vorland L.H. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein. *APMIS.* 1999;**107**(11):971–981. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1999.tb01499.x>
 39. Zakharova E.T., Kostevich V.A., Sokolov A.V., Vasilyev V.B. Human apolactoferrin as a physiological mimetic of hypoxia stabilizes hypoxia-inducible factor-1 α . *Biomaterials.* 2012;**25**(6):1247–1259. <https://doi.org/10.1007/s10534-012-9586-y>
 40. Sokolov A.V., Voynova I.V., Kostevich V.A. et al. Comparison of interaction between ceruloplasmin and lactoferrin/transferrin: to bind or not to bind. *Biochemistry (Moscow).* 2017;**82**(9):1073–1078. <https://doi.org/10.1134/S0006297917090115>
 41. Sokolov A.V., Ageeva K.V., Pulina M.O. et al. Effect of lactoferrin on oxidative features of ceruloplasmin. *Biomaterials.* 2009;**22**(4):521–529. <https://doi.org/10.1007/s10534-009-9209-4>
 42. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 2001;**276**(11):7806–7810. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008922200>
 43. Nemeth E., Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol.* 2009;**122**(2–3):78–86. <https://doi.org/10.1159/000243791>

44. Rodrigues P.N., Vázquez-Dorado S., Neves J.V. et al. Dual function of fish hepcidin: response to experimental iron overload and bacterial infection in sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Dev. Comp. Immunol.* 2006;**30**(11):1156–1167. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2006.02.005>
45. De Domenico I., Lo E., Ward D.M., Kaplan J. Hpcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009;**106**(10):3800–3805. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900453106>
46. Ramey G., Deschemin J.C., Durel B. et al. Hpcidin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. *Haematologica.* 2010;**95**(3):501–504. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.014399>
47. Sebastiani G., Wilkinson N., Pantopoulos K. Pharmacological targeting of the hepcidin/ferroportin axis. *Front. Pharmacol.* 2016;**7**:160. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00160>
48. Haschka D., Petzer V., Kocher F. et al. Classical and intermediate monocytes scavenge non-transferrin-bound iron and damaged erythrocytes. *J. Clin. Invest. Insight.* 2019;**4**(17):e98867. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98867>
49. Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Galy B., Camaschella C. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell.* 2010;**142**(1):24–38. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028>
50. Shcherbakova A.S., Kochetkov S.N., Kozlov M.V. Kak gistondeatsetilaza 3 kontroli-ruyet ekspressiyu gepsidina i replikatsiyu virusa gepatita C [How histone deacetylase 3 controls hepcidin expression and hepatitis C virus replication]. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology.* 2023;**57**(3):427–439. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0026898423030096>
51. Ramos E., Kautz L., Rodriguez R. et al. Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice. *Hepatology.* 2011;**53**(4):1333–1341. <https://doi.org/10.1002/hep.24178>
52. Fleming R.E., Sly W.S. Hpcidin: a putative iron regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2 alternatively. typeset for readability. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001;**98**(15):8160–8162. <https://doi.org/10.1073/pnas.161296298>
53. Zhang X., Rovin B.H. Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation. *Biol. Chem.* 2013;**394**(2):231–238. <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0217>
54. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;**350**(23):2383–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMra031573>
55. Peyssonnaud C., Zinkernagel A.S., Datta V. et al. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood.* 2006;**107**(9):3727–3732. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2259>
56. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron-regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.* 2004;**113**(9):1271–1276. <https://doi.org/10.1172/JCI20945>

57. Theurl I., Theurl M., Seifert M. et al. Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes. *Blood*. 2008;**111**(4):2392–2399.
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-090019>
58. Armitage A., Pinches R., Eddowes L., Newbold C., Drakesmith H. Plasmodium falciparum-infected erythrocytes induce mRNA synthesis by peripheral blood mononuclear cells. *Br. J. Haematol.* 2009;**147**(5):769–771.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07880.x>
59. Pinto J.P., Dias V., Zoller H. et al. Hepcidin messenger RNA expression in human lymphocytes. *Immunology*. 2010;**130**(2):217–230.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03226.x>
60. Smirnov O.A. Zhelezo-regulyatornyy gormon pecheni geptsidin i ego mesto v sisteme vrozhdennogo immuniteta [Iron-regulatory liver hormone hepcidin and its place in the system of congenital immunity]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;**20**(5):10–15. (In Russ.)
61. Konijn A.M., Hershko C. Ferritin synthesis in inflammation. I. Pathogenesis of impaired iron release. *Br. J. Haematol.* 1977;**37**(1):7–16.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1977.tb01662.x>
62. Armitage A.E., Eddowes L.A., Gileadi U. et al. Hepcidin regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood*. 2011;**118**(15):4129–4139.
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-351957>
63. Abreu R., Quinn F., Giri P.K. Role of the hepcidin-ferroportin axis in pathogen-mediated intracellular iron sequestration in human phagocytic cells. *Blood Adv.* 2018;**2**(9):1089–1100. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017015777>
64. Hortová-Kohoutková M., Skotáková M., Onyango I.G. et al. Hepcidin and ferritin levels as markers of immune cell activation during septic shock, severe COVID-19 and sterile inflammation. *Front. Immunol.* 2023;**14**:1110540.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1110540>
65. Pagani A., Nai A., Corna G. et al. Low hepcidin accounts for the proinflammatory status associated with iron deficiency. *Blood*. 2011;**118**(3):736–746.
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-337212>
66. Song S.N., Iwahashi M., Tomosugi N. et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res. Ther.* 2013;**15**(5):R141. <https://doi.org/10.1186/ar4323>
67. Nazif H.K., El-Shaheed A.A., El-Shamy K.A. et al. Study of serum hepcidin as a potential mediator of the disrupted iron metabolism in obese adolescents. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*. 2015;**9**(2):172–178.
68. Agakidou E., Agakidis C., Kontou A. et al. Antimicrobial peptides in early-life host defense, perinatal infections, and necrotizing enterocolitis – an update. *J. Clin. Med.* 2022;**11**(17):5074. <https://doi.org/10.3390/jcm11175074>

69. Arezes J., Jung G., Gabayan V. et al. Heparin-induced hypoferrremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell Host Microbe*. 2015;**17**(1):47–57. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.12.001>
70. Murray M.J., Murray A.B., Murray M.B. et al. The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br. Med. J.* 1978;**2**(6145):1113–1115. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6145.1113>
71. Charlebois E., Pantopoulos K. Iron overload inhibits BMP/SMAD and IL-6/STAT3 signaling to hepcidin in cultured hepatocytes. *PLoS One*. 2021;**16**(6):e0253475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253475>
72. Rishi G., Subramaniam V.N. Signaling pathways regulating hepcidin. *Vitam. Horm.* 2019;**110**:47–70. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2019.01.003>
73. Sakamori R., Takehara T., Tatsumi T. et al. STAT3 signaling within hepatocytes is required for anemia of inflammation in vivo. *J. Gastroenterol.* 2010;**45**(2):244–248. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0159-y>
74. Verga Falzacappa M.V., Casanovas G., Hentze M.W., Muckenthaler M.U. 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.* 2008;**86**(5):531–540. <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0310-1>
75. Wrighting D.M., Andrews N.C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;**108**(9):3204–3209. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-027631>
76. Massagué J., Seoane J., Wotton D. SMAD transcription factors. *Genes Dev.* 2005;**19**(23):2783–2810. <https://doi.org/10.1101/gad.1350705>
77. 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;**117**(7):1933–1939. <https://doi.org/10.1172/JCI31342>
78. Lee P., Peng H., Gelbart T. et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005;**102**(6):1906–1910. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409808102>
79. Smith C.L., Arvedson T.L., Cooke K.S. et al. IL-22 regulates iron availability in vivo through the induction of hepcidin. *J. Immunol.* 2013;**191**(4):1845–1855. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202716>
80. Ryan J.D., Altamura S., Devitt E. et al. Pegylated interferon-alpha-induced hypoferrremia is associated with the immediate response to treatment in hepatitis C. *Hepatology*. 2012;**56**(2):492–500. <https://doi.org/10.1002/hep.25666>
81. Liu Q., Li J., Zong Q. et al. Interferon-induced polarization of M1 macrophages mediates antiviral activity against hepatitis B virus via the hepcidin-ferroportin axis. *Int. Immunopharmacol.* 2024;**134**:112219. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112219>
82. Peyssonnaud C., Nizet V., Johnson R.S. Role of the hypoxia-inducible factors HIF in iron metabolism. *Cell Cycle*. 2008;**7**(1):28–32. <https://doi.org/10.4161/cc.7.1.5145>
83. Liu Q., Davidoff O., Niss K., Haase V.H. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J. Clin. Invest.* 2012;**122**(12):4635–4644. <https://doi.org/10.1172/JCI63924>

84. Mastrogiannaki M., Matak P., Mathieu J.R. et al. Hepatic hypoxia-inducible factor-2 down-regulates hepcidin expression in mice through an erythropoietin-mediated increase in erythropoiesis. *Haematologica*. 2012;**97**(6):827–834.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2011.056119>
85. Casanovas G., Mleczko-Sanecka K., Altamura S. et al. Bone morphogenetic protein (BMP)-responsive elements located in the proximal and distal hepcidin promoter are critical for its response to HJV/BMP/SMAD. *J. Mol. Med.* 2009;**87**(5):471–480.
<https://doi.org/10.1007/s00109-009-0447-2>
86. Babitt J.L., Huang F.W., Wrighting D.M. et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat. Genet.* 2006;**38**(5):531–539.
<https://doi.org/10.1038/ng1777>
87. Vecchi C., Montosi G., Zhang K. et al. ER stress controls iron metabolism through induction of hepcidin. *Science*. 2009;**325**(5942):877–880.
<https://doi.org/10.1126/science.1176639>
88. Vecchi C., Montosi G., Garuti C. et al. Gluconeogenic signals regulate iron homeostasis via hepcidin in mice. *Gastroenterology*. 2014;**146**(4):1060–1069.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.016>
89. Mircioiu C.S.G., Wilkins S.J., Anderson G.J., Frazer D.M. Food deprivation increases hepatic hepcidin expression and can overcome the effect of Hfe deletion in male mice. *FASEB J.* 2018;**32**(10):fj201701497RR.
<https://doi.org/10.1096/fj.201701497RR>
90. Latour C., Wlodarczyk M.F., Jung G. et al. Erythroferrone contributes to hepcidin repression in a mouse model of malarial anemia. *Haematologica*. 2017;**102**(1):60–68.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2016.150227>
91. Bacchetta J., Zaritsky J.J., Sea J.L. et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;**25**(3):564–572.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2013040355>
92. Goodnough J.B., Ramos E., Nemeth E., Ganz T. Inhibition of hepcidin transcription by growth factors. *Hepatology*. 2012;**56**(1):291–299.
<https://doi.org/10.1002/hep.25615>
93. Zhou Z., Wu J., Yang Y. et al. Hepcidin as a prognostic biomarker in clear cell renal cell carcinoma. *Am. J. Cancer Res.* 2022;**12**(9):4120–4139.
94. 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;**138**(2):253–262.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06638.x>
95. Fan Y., Liu B., Chen F. et al. Hepcidin upregulation in lung cancer: a potential therapeutic target associated with immune infiltration. *Front. Immunol.* 2021;**12**:612144.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.612144>
96. Heath J.L., Weiss J.M., Lavau C.P., Wechsler D.S. Iron deprivation in cancer – potential therapeutic implications. *Nutrients*. 2013;**5**(8):2836–2859.
<https://doi.org/10.3390/nu5082836>

97. Cronin S.J.F., Woolf C.J., Weiss G., Penninger J.M. The role of iron regulation in immunometabolism and immune-related disease. *Front. Mol. Biosci.* 2019;**6**:116. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00116>
98. Ni S., Yuan Y., Kuang Y., Li X. Iron metabolism and immune regulation. *Front. Immunol.* 2022;**13**:816282. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.816282>
99. Porto G., De Sousa M. Iron overload and immunity. *World J. Gastroenterol.* 2010;**16**(35):4707–4715. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i35.4707>
100. Malerba M., Louis S., Cuvellier S. et al. Epidermal hepcidin is required for neutrophil response to bacterial infection. *J. Clin. Invest.* 2020;**130**(1):329–334. <https://doi.org/10.1172/JCI126645>
101. Golenkina E.A., Viryasova G.M., Galkina S.I. et al. Fine regulation of neutrophil oxidative status and apoptosis by ceruloplasmin and its derivatives. *Cells.* 2018;**7**(1):8. <https://doi.org/10.3390/cells7010008>
102. Frost J.N., Wideman S.K., Preston A.E. et al. Plasma iron controls neutrophil production and function. *Sci. Adv.* 2022;**8**(40):eabq5384. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq5384>
103. Kuźmicka W., Manda-Handzlik A., Mroczek A. et al. Iron excess affects release of neutrophil extracellular traps and reactive oxygen species but does not influence other functions of neutrophils. *Immunol. Cell Biol.* 2022;**100**(2):87–100. <https://doi.org/10.1111/imcb.12509>
104. Hasan S.M., Aziz M., Ahmad P., Aggarwal M. Phagocyte metabolic functions in iron deficiency anaemia of Indian children. *J. Trop. Pediatr.* 1989;**35**(1):6–9. <https://doi.org/10.1093/tropej/35.1.6-a>
105. Van Avondt K., Schimmel M., Bulder I. et al. Free iron in sera of patients with sickle cell disease contributes to the release of neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2016;**128**(22):161. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.161.161>
106. Kurtoglu E., Ugur A., Baltaci A.K. et al. Activity of neutrophil NADPH oxidase in iron-deficient anemia. *Biol. Trace Elem. Res.* 2003;**96**(1–3):109–115. <https://doi.org/10.1385/BTER:96:1:109>
107. Mi Y., Han R., Wu R. et al. Iron overload impairs mitochondrial function, induces neutrophil aging, inhibits its bactericidal ability, and exacerbates mouse peritonitis. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2024;**40**(9):800–805.
108. Lee Y.B., Shin H.W., Shrestha S. et al. Ferroptosis in neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* 2025;**117**(5):qiaf039. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiaf039>
109. Renassia C., Louis S., Cuvellier S. et al. Neutrophils from hereditary hemochromatosis patients are protected from iron excess and are primed. *Blood Adv.* 2020;**4**(16):3853–3863. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002198>
110. Jorssen J., Van Hulst G.V., Mollers K. et al. Single-cell proteomics and transcriptomics capture eosinophil development and identify the role of IL-5 in their lineage transit amplification. *Immunity.* 2024;**57**:1549–1566.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.04.027>

111. Youssef L.A., Rebbaa A., Pampou S. et al. Increased erythrophagocytosis induces ferroptosis in red pulp macrophages in a mouse model of transfusion. *Blood*. 2018;**131**(23):2581–2593. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-822619>
112. Yang Y., Wang Y., Guo L. et al. Interaction between macrophages and ferroptosis. *Cell Death Dis.* 2022;**13**:355. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04775-z>
113. Dassanayake P.S.B., Prajapati R., Gelman N. et al. Monocyte MRI relaxation rates are regulated by extracellular iron and hepcidin. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;**24**(4):4036. <https://doi.org/10.3390/ijms24044036>
114. DeRosa A., Leftin A. The iron curtain: macrophages at the interface of systemic and microenvironmental iron metabolism and immune response in cancer. *Front. Immunol.* 2021;**12**:614294. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614294>
115. Huang H.N., Rajanbabu V., Pan C.Y. et al. Modulation of the immune-related gene responses to protect mice against Japanese encephalitis virus using the antimicrobial peptide, tilapia hepcidin 1-5. *Biomaterials.* 2011;**32**(28):6804–6814. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.053>
116. Layoun A., Santos M.M. Bacterial cell wall constituents induce hepcidin expression in macrophages through MyD88 signaling. *Inflammation.* 2012;**35**(4):1500–1506. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9463-4>
117. Guida C., Altamura S., Klein F.A. et al. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferremia. *Blood.* 2015;**125**(14):2265–2275. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-595256>
118. Liu E., Li Z., Zhang Y., Chen K. Hepcidin induces M1 macrophage polarization in monocytes or THP-1-derived macrophages. *Iran. J. Immunol.* 2019;**16**(3):190–199. <https://doi.org/10.22034/IJI.2019.80270>
119. Wang L., Johnson E.E., Shi H.N. et al. Attenuated inflammatory responses in hemochromatosis reveal a role for iron in the regulation of macrophage cytokine translation. *J. Immunol.* 2008;**181**(4):2723–2731. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.4.2723>
120. Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood.* 2003;**101**(10):4148–4154. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2459>
121. Recalcati S., Locati M., Marini A. et al. Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation. *Eur. J. Immunol.* 2010;**40**(3):824–835. <https://doi.org/10.1002/eji.200939889>
122. Agoro R., Taleb M., Quesniaux V.F.J., Mura C. Cell iron status influences macrophage polarization. *PLoS One.* 2018;**13**(5):e0196921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196921>
123. Soares M.P., Hamza I. Macrophages and iron metabolism. *Immunity.* 2016;**44**(3):492–504. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.026>
124. Saha S., Shalova I.N., Biswas S.K. Metabolic regulation of macrophage phenotype and function. *Immunol. Rev.* 2017;**280**(1):102–111. <https://doi.org/10.1111/imr.12603>

125. Kroner A., Greenhalgh A.D., Zarruk J.G. et al. TNF and increased intracellular iron alter macrophage polarization to a detrimental M1 phenotype in the injured spinal cord. *Neuron*. 2014;**83**(5):1098–1116. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.027>
126. Yang Y., Tian Q., Wu S. et al. Blue light-triggered Fe²⁺-release from monodispersed ferrihydrite nanoparticles for cancer iron therapy. *Biomaterials*. 2021;**271**:120739. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120739>
127. Pereira M., Chen T.D., Buang N. et al. Acute iron deprivation reprograms human macrophage metabolism and reduces inflammation in vivo. *Cell Rep*. 2019;**28**(2):498–511.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.039>
128. Agoro R., Mura C. Inflammation-induced up-regulation of hepcidin and down-regulation of ferroportin transcription are dependent on macrophage polarization. *Blood Cells Mol. Dis*. 2016;**61**:16–25. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2016.07.006>
129. Gira A.K., Kowalczyk A.P., Feng Y., Swerlick R.A. Iron chelators and hypoxia mimetics inhibit IFN- γ -mediated Jak-STAT signaling. *J. Invest. Dermatol*. 2009;**129**(3):723–729. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.269>
130. Sottile R., Federico G., Garofalo C. et al. Iron and ferritin modulate MHC class I expression and NK cell recognition. *Front. Immunol*. 2019;**10**:224. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00224>
131. Liang W., Ferrara N. Iron metabolism in the tumor microenvironment: contributions of innate immune cells. *Front. Immunol*. 2021;**11**:626812. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626812>
132. Corna G., Campana L., Pignatti E. et al. Polarization dictates iron handling by inflammatory and alternatively activated macrophages. *Haematologica*. 2010;**95**(11):1814–1822. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.023879>
133. Hoefl K., Bloch D.B., Graw J.A. et al. Iron loading exaggerates the inflammatory response to the toll-like receptor 4 ligand lipopolysaccharide by altering mitochondrial homeostasis. *Anesthesiology*. 2017;**127**(1):121–135. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001653>
134. Sindrilaru A., Peters T., Wieschalka S. et al. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice. *J. Clin. Invest*. 2011;**121**(3):985–997. <https://doi.org/10.1172/JCI44490>
135. Zanganeh S., Hutter G., Spittler R. et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nat. Nanotechnol*. 2016;**11**(10):986–995. <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.168>
136. Yoshimura A., Ohishi H.M., Aki D., Hanada T. Regulation of TLR signaling and inflammation by SOCS family proteins. *J. Leukoc. Biol*. 2004;**75**(4):422–427. <https://doi.org/10.1189/jlb.0403194>
137. Croker B.A., Krebs D.L., Zhang J.G. et al. SOCS3 negatively regulates IL-6 signaling in vivo. *Nat. Immunol*. 2003;**4**(6):540–545. <https://doi.org/10.1038/ni931>
138. Brinkmann M., Teuffel R., Laham N. et al. Expression of iron transport proteins divalent metal transporter-1, ferroportin-1, HFE and transferrin receptor-1 in human monocyte-derived dendritic cells. *Cell Biochem. Funct*. 2007;**25**(3):287–296. <https://doi.org/10.1002/cbf.1363>

139. Kramer J.L., Baltathakis I., Alcantara O.S. et al. Differentiation of functional dendritic cells and macrophages from human peripheral blood monocyte precursors is dependent on expression of p21 (WAF1/CIP1) and requires iron. *Br. J. Haematol.* 2002;**117**(4):727–734. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03498.x>
140. Nicholas D. Dendritic cell-derived hepcidin sequesters iron from the microbiota to promote mucosal healing. *Science.* 2020;**368**(6487):186–189. <https://doi.org/10.1126/science.aau6481>
141. Corvino D., Kumar A., Bald T. Plasticity of NK cells in cancer. *Front. Immunol.* 2022;**13**:888313. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888313>
142. Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A. The biology of human natural killer cell subsets. *Trends Immunol.* 2001;**22**(11):633–640. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(01\)02060-9](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(01)02060-9)
143. Shirshov S.V. Gormonal'naya modulyatsiya plastichnosti NK-kletok v period bere-mennosti [Hormonal modulation of NK-cell plasticity during pregnancy]. *Ros-siiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2025;**111**(3):379–406. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0869813925030017>
144. Salzberger W., Martrus G., Bachmann K. et al. Tissue-resident NK cells differ in their expression profile of the nutrient transporters Glut1, CD98 and CD71. *PLoS One.* 2018;**13**(7):e0201170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201170>
145. Littwitz-Salomon E., Moreira D., Frost J.N. et al. Metabolic requirements of NK cells during the acute response against retroviral infection. *Nat. Commun.* 2021;**12**:5376. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25715-z>
146. Donnelly R.P., Loftus R.M., Keating S.E. et al. mTORC1-dependent metabolic reprogramming is a prerequisite for NK cell effector function. *J. Immunol.* 2014;**193**(9):4477–4484. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401558>
147. Loftus R.M., Assmann N., Kedia-Mehta N. et al. Amino acid-dependent c-Myc expression is essential for NK cell metabolic and functional responses in mice. *Nat. Commun.* 2018;**9**:2341. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04719-2>
148. Schimmer S., Sridhar V., Satan Z. et al. Iron improves the antiviral activity of NK cells. *Front. Immunol.* 2025;**15**:1526197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1526197>
149. Jiang Y., Li C., Wu Q. et al. Iron-dependent histone 3 lysine 9 demethylation controls B cell proliferation and humoral immune responses. *Nat. Commun.* 2019;**10**:2935. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11002-5>
150. Frost J.N., Tan T.K., Abbas M. et al. Heparin-mediated hypoferrremia disrupts immune responses to vaccination and infection. *Med.* 2021;**2**(2):164–179.e12. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.10.004>
151. Frost J.N., Drakesmith H. Iron and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2025;**25**(12):885–899. <https://doi.org/10.1038/s41577-025-01193-y>
152. Stoffel N.U., Drakesmith H. Effects of iron status on adaptive immunity and vaccine efficacy: a review. *Adv. Nutr.* 2024;**15**(6):100238. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100238>

153. Soyano A., Candellet D., Layrisse M. Effect of iron deficiency on the mitogen-induced proliferative response of rat lymphocytes. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1982;**69**(4):353–357. <https://doi.org/10.1159/000233199>
154. Kuvibidila S., Dardenne M., Savino W., Lepault F. Influence of iron-deficiency anemia on selected thymus functions in mice: thymulin biological activity, T-cell subsets, and thymocyte proliferation. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990;**51**(2):228–232. <https://doi.org/10.1093/ajcn/51.2.228>
155. Teh M.R., Frost J.N., Armitage A.E., Drakesmith H. Analysis of iron and iron-interacting protein dynamics during T cell activation. *Front. Immunol.* 2021;**12**:714613. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714613>
156. Phan A.T., Goldrath A.W., Glass C.K. Metabolic and epigenetic coordination of T cell and macrophage immunity. *Immunity.* 2017;**46**(5):714–729. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.016>
157. Klose R.J., Kallin E.M., Zhang Y. Jm3C-domain-containing proteins and histone demethylation. *Nat. Rev. Genet.* 2006;**7**(9):715–727. <https://doi.org/10.1038/nrg1945>
158. Duarte-Silva E., Meuth S.G., Peixoto C.A. The role of iron metabolism in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Front. Immunol.* 2023;**14**:1137635. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1137635>
159. Yarosz E.L., Ye C., Kumar A. et al. Cutting edge: activation-induced iron flux controls CD4 T cell proliferation by promoting proper IL-2R signaling and mitochondrial function. *J. Immunol.* 2020;**204**(7):1708–1713. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901399>
160. Pourcelot E., Lénon M., Mobilia N. et al. Iron for proliferation of cell lines and hematopoietic progenitors: Nailing down the intracellular functional iron concentration. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015;**1853**(7):1596–1605. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.03.009>
161. Motamedi M., Xu L., Elahi S. Correlation of transferrin receptor (CD71) with Ki67 expression on stimulated human and mouse T cells: The kinetics of expression of T cell activation markers. *J. Immunol. Methods.* 2016;**437**:43–52. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2016.08.002>
162. Rossatti P., Redpath G.M.I., Ziegler L. Rapid increase in transferrin receptor recycling promotes adhesion during T cell activation. *BMC Biol.* 2022;**20**:189. <https://doi.org/10.1186/s12915-022-01386-0>
163. Wang Z., Yin W., Zhu L. et al. Iron drives T helper cell pathogenicity by promoting RNA-binding protein PCBP1-mediated proinflammatory cytokine production. *Immunity.* 2018;**49**(1):80–92.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.05.008>
164. Pfeifhofer-Obermair C., Tymoszuk P., Nairz M. et al. Regulation of Th1 T cell differentiation by iron via upregulation of T cell immunoglobulin and mucin containing protein-3 (Tim-3). *Front. Immunol.* 2021;**12**:637809. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637809>
165. Nairz M., Haschka D., Demetz E., Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection. *Front. Pharmacol.* 2014;**5**:152. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00152>

166. Howden A.J.M., Hukelmann J.L., Brenes A. et al. Quantitative analysis of T cell proteomes and environmental sensors during T cell differentiation. *Nat. Immunol.* 2019;**20**:1542–1554. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0495-x>
167. Kumar A., Ye C., Nkansah A. et al. Iron regulates the quiescence of naive CD4 T cells by controlling mitochondria and cellular metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2024;**121**(17):e2318420121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2318420121>
168. Regis G., Bosticardo M., Conti L. et al. Iron regulates T-lymphocyte sensitivity to the IFN- γ /STAT1 signaling pathway in vitro and in vivo. *Blood.* 2005;**105**(8):3214–3221. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2686>
169. Wang W., Green M., Choi J.E. et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature.* 2019;**569**(7755):270–274. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1170-y>
170. Li X., Xu F., Karopongse E. et al. Allogeneic transplants, Fas-signaling, and dysregulation of hepcidin. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013;**19**(8):1210–1219. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.012>
171. Huang H., Zuzarte-Luis V., Fragoso G. et al. Acute invariant NKT cell activation triggers an immune response that drives prominent changes in iron homeostasis. *Sci. Rep.* 2020;**10**(1):21026. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78037-3>
172. Ryan E.K., Clutter C., De Barra C. et al. Iron is critical for mucosal-associated invariant T cell metabolism and effector functions. *J. Immunol.* 2024;**212**(11):1706–1713. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300649>
173. Koenig M.D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients.* 2014;**6**(8):3062–3083. <https://doi.org/10.3390/nu6083062>
174. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;**106**(6 Suppl.):1567S–1574S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812>
175. Schulze K.J., Christian P., Ruczinski I. et al. Hepcidin and iron status among pregnant women in Bangladesh. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2008;**17**(3):451–456.
176. Galesloot T.E., Vermeulen S.H., Geurts-Moespot A.J. et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood.* 2011;**117**(25):e218–e225. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-337907>
177. Sangkhae V., Fisher A.L., Chua K.J. et al. Maternal hepcidin determines embryo iron homeostasis in mice. *Blood.* 2020;**136**(19):2206–2216. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005745>
178. Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;**72**(1 Suppl.):257S–264S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.257S>
179. Van Santen S., Kroot J.J., Zijderveld G. et al. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013;**51**(7):1395–1401. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0576>
180. Sun P., Zhou Y., Xu S. et al. Elevated first-trimester hepcidin level is associated with reduced risk of iron deficiency anemia in late pregnancy: a prospective cohort study. *Front. Nutr.* 2024;**11**:1284563. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1284563>

181. Hedengran K.K., Nelson D., Andersen M.R. et al. Hepcidin levels are low during pregnancy and increase around delivery in women without iron deficiency – a prospective cohort study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016;**29**(9):1506–1508. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1052396>
182. Sangkhae V., Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Adv. Nutr.* 2017;**8**(1):126–136. <https://doi.org/10.3945/an.116.013961>
183. Sangkhae V., Fisher A.L., Wong S. et al. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *J. Clin. Invest.* 2020;**130**:625–640. <https://doi.org/10.1172/JCI127341>
184. Young M.F., Griffin I., Pressman E. et al. Maternal hepcidin is associated with placental transfer of iron derived from dietary heme and nonheme sources. *J. Nutr.* 2012;**142**:33–39. <https://doi.org/10.3945/jn.111.145961>
185. Kautz L., Jung G., Valore E.V. et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.* 2014;**46**(7):678–684. <https://doi.org/10.1038/ng.2996>
186. Shirshv S.V. *Immunologiya materinsko fetal'nykh vzaimodeystviy [Immunology of maternal-fetal interactions]*. Ekaterinburg: URO RAN; 2009. (In Russ)
187. Shirshv S.V. Molekulyarnyye mekhanizmy gormonal'nogo i gormonal'no tsitokinovogo kontrolya immunnoy tolerantnosti pri beremennosti [Molecular mechanisms of hormonal and hormonal-cytokine control of Immune Tolerance in Pregnancy]. *Biologicheskkiye membrany.* 2014;**31**(5):303–322. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0233475514050089>
188. Lehtihet M., Bonde Y., Beckman L. et al. Circulating hepcidin-25 is reduced by endogenous estrogen in humans. *PLoS One.* 2016;**11**(2):e0148802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148802>
189. Li X., Rhee D.K., Malhotra R. et al. Progesterone receptor membrane component-1 regulates hepcidin biosynthesis. *J. Clin. Invest.* 2016;**126**(1):389–401. <https://doi.org/10.1172/JCI83831>
190. Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob. Health.* 2013;**1**(1):e16–e25. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70001-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9)
191. Arija V., Hernández-Martínez C., Tous M. et al. Association of iron status and intake during pregnancy with neuropsychological outcomes in children aged 7 years: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Nutrients.* 2019;**11**(12):2999. <https://doi.org/10.3390/nu11122999>
192. McArdle H.J., Gambling L., Kennedy C. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome. *Proc. Nutr. Soc.* 2014;**73**:9–15. <https://doi.org/10.1017/S0029665113003637>
193. Cornock R., Gambling L., Langley-Evans S.C. et al. The effect of feeding a low iron diet prior to and during gestation on fetal and maternal iron homeostasis in two strains of rat. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013;**11**:32. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-32>

194. Paesano R., Berlutti F., Pietropaoli M. et al. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women. *Biometals*. 2010;**23**(3):411–417. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9335-z>
195. Paesano R., Pacifici E., Benedetti S. et al. Safety and efficacy of lactoferrin versus ferrous sulphate in curing iron deficiency and iron deficiency anaemia in hereditary thrombophilia pregnant women: an interventional study. *Biometals*. 2014;**27**(5):999–1006. <https://doi.org/10.1007/s10534-014-9723-x>
196. Nemeth E., Valore E.V., Territo M. et al. Hpcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;**101**(6):2461–2463. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3235>
197. Fisher A.L., Sangkhae V., Presicce P. et al. Fetal and amniotic fluid iron homeostasis in healthy and complicated murine, macaque, and human pregnancy. *JCI Insight*. 2020;**5**(4):e135321. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.135321>
198. Gonzalez-Fernández D., Nemeth E., Pons E.D.C. et al. INTERGROWTH-21 identifies high prevalence of low symphysis-fundal height in indigenous pregnant women experiencing multiple infections, nutrient deficiencies, and inflammation: the maternal infections, nutrient deficiencies, and inflammation (MINDI) cohort. *Curr. Dev. Nutr*. 2021;**5**:nzab012. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzab012>
199. Lampé R. Superoxide-anion production by neutrophil granulocytes in healthy and preeclamptic pregnant women. *Orv. Hetil*. 2012;**153**(11):425–434. <https://doi.org/10.1556/OH.2012.29322>
200. Orlova E.G., Loginova O.A., Gorbunova O.L. et al. Metabolicheskiye osobennosti granulotsitov perifericheskoy krovi pri fiziologicheskoy beremennosti [Metabolic features of peripheral blood granulocytes in physiological pregnancy]. *Vestnik. Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2024;**21**(3):233–241. (In Russ.) <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2024-21-3-233-241>
201. Krasnyy A.M., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. et al. Okislitel'nyy stress pri preeklampsii i pri normal'noy beremennosti [Oxidative stress in preeclampsia and in normal pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;**(5)**:90–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.90-94>
202. Aksoy H., Taysi S. Antioxidant potential and transferrin, ceruloplasmin and lipid peroxidation levels in women with preeclampsia. *J. Investig. Med*. 2003;**51**:284–287. <https://doi.org/10.1136/jim-51-05-15>
203. Varfolomeeva E.Yu., Semenova E.V., Sokolov A.V. et al. Ceruloplasmin decreases respiratory burst reaction during pregnancy. *Free Radic. Res*. 2016;**50**(8):909–919. <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1197395>
204. Toldi G., Stenczer B., Molvarec A. et al. Hpcidin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2010;**48**(10):1423–1426. <https://doi.org/10.1515/cclm-2010-290>
205. Zheng H., Jiang J., Xu S. et al. Nanoparticle-induced ferroptosis: detection methods, mechanisms and applications. *Nanoscale*. 2021;**13**(4):2266–2285. <https://doi.org/10.1039/d0nr08478f>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Орлова Екатерина Григорьевна – д-р биол. наук; вед. науч. сотр., лаборатория иммунорегуляции, ИЭГМ УрО РАН, Пермь, Российская Федерация
E-mail: orlova_katy@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1195-8962>

Горбунова Ольга Леонидовна – канд. биол. наук; науч. сотр., лаборатория иммунорегуляции, ИЭГМ УрО РАН, Пермь, Российская Федерация
E-mail: olia15_77@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7580-6848>

Поступила в редакцию 22.10.2025
После доработки 11.02.2026
Принята к публикации 24.02.2026

ABOUT THE AUTHORS

Orlova, Ekaterina G. – Ph.D. (Biology); Head Scientist Researcher, Laboratory of Immunoregulation, IEGM of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation
E-mail: orlova_katy@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1195-8962>

Gorbunova, Olga L. – Cand. Sc. (Biology); Research Officer, Laboratory of Immunoregulation, IEGM of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation
E-mail: olia15_77@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7580-6848>

Received October 22, 2025
Revised February 11, 2026
Accepted February 24, 2026