

# Патофизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии

А.М. Лила<sup>1,2</sup>, Е.А. Галушко<sup>1</sup>, А.С. Семашко<sup>1</sup>



**Лила А.М.** – директор, ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой, член-корреспондент РАН, дмн, профессор



**Галушко Е.А.** – ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ НИИР им В.А., дмн



**Семашко А.С.** – аспирантка 2 года обучения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Несмотря на прогресс в изучении метаболизма железа, анемия хронического воспаления (АХВ) и дефицит железа по-прежнему остаются серьезными глобальными проблемами здравоохранения. При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (РЗ) наиболее частыми их вариантами являются железодефицитная анемия (ЖДА) как наиболее распространенный тип анемии, и АХВ, которая сама по себе может утяжелять течение основного заболевания за счет перегрузки железом тканей, дополнительной активации и поддержания активности воспаления. В течение последних лет широко обсуждается диагностическая и терапевтическая роль гепсидина как ключевого регулятора метаболизма железа.

Изучение путей регуляции и синтеза гепсидина при иммуновоспалительных РЗ может иметь немаловажное значение для выявления патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования резистентности к проводимой терапии, а также к появлению у пациентов тяжелой сопутствующей патологии, затрудняющей назначение адекватной терапии. Наиболее интересными с точки зрения перспективы дальнейшего изучения являются ось интерлейкин 6 – JAK2 – STAT3 и хроническая гипоксия, которая встречается при таких хронических состояниях, как сердечно-сосудистая патология, хроническая болезнь почек, интерстициальное поражение легких и др.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, метаболизм железа, гепсидин, интерлейкин 6

**Для цитирования:** Лила АМ, Галушко ЕА, Семашко АС. Патофизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):519–525.

## PATHOPHYSIOLOGY OF IRON AND HEPcidIN METABOLISM: RESEARCH PERSPECTIVES IN RHEUMATOLOGY

Alexander M. Lila<sup>1,2</sup>, Elena A. Galushko<sup>1</sup>, Anna S. Semashko<sup>1</sup>

Despite advances in the study of iron metabolism, anemia of chronic inflammation (AI) and iron deficiency remain major global health problems. In immunoinflammatory rheumatic diseases (RD), the most common variants are iron deficiency anemia (IDA) as the most common type of anemia, and AI, which itself can aggravate the course of the underlying disease due to tissue iron overload, additional activation and maintenance of inflammation activity. In recent years, the diagnostic and therapeutic role of hepcidin as a key regulator of iron metabolism has been widely discussed.

The study of the ways of regulation and synthesis of hepcidin in immuno-inflammatory RD may be of great importance for identifying the pathogenetic mechanisms underlying the formation of resistance to therapy, as well as for the appearance of severe concomitant pathology in patients that makes it difficult to prescribe adequate therapy. The most interesting from the perspective of further study are the interleukin 6 – JAK2 – STAT3 axis and chronic hypoxia, which occurs in such chronic conditions as cardiovascular pathology, chronic kidney disease, interstitial lung damage, etc.

**Контакты:** Семашко  
 Анна Сергеевна,  
**annsemashko@gmail.com**  
**Contacts:**  
 Anna Semashko,  
**annsemashko@gmail.com**

**Поступила** 30.08.2022  
**Принята** 13.09.2022

**Ключевые слова:** arthritis, iron metabolism, hepcidin, interleukin 6

**For citation:** Lila AM, Galushko EA, Semashko AS. Pathophysiology of iron and hepcidin metabolism: research perspectives in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):519–525 (In Russ.).  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-519-525

За последнее десятилетие отмечается значительный прогресс в изучении патофизиологии метаболизма железа. Это связано с открытием гепсидина, ключевого регулятора метаболизма железа, а также с расшифровкой природы патологических процессов, характеризующихся нарушением обмена железа [1, 2].

Изучение путей регуляции и синтеза гепсидина при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (РЗ) может иметь немаловажное значение для выявления патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования резистентности к проводимой терапии, а также появления у пациентов тяжелой сопутствующей патологии, затрудняющей назначение адекватной терапии [3–5].

Очевидно, что уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения особенностей анемии при ревматоидном артрите (РА) и, собственно, анемии хронического воспаления (АХВ), может быть использован при изучении ряда вопросов, связанных с перегрузкой железом макрофагов, поддержанием системного воспаления и развитием хронической гипоксии [6–8].

Анемия при РА встречается в 30–70% случаев и связана с увеличением риска инфаркта миокарда и смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,64 раза, инсульта – в 1,81 раза и смерти от любых причин – в 1,88 раза [6, 9]. Анемия сама по себе приводит к гипоксии тканей, которая способствует ухудшению прогноза, особенно у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска (ИБС, заболевания легких, хронические заболевания почек). Кроме того, пациенты с анемией, у которых на фоне проведенного лечения было зарегистрировано повышение уровня гемоглобина более чем на 1 г/л, отмечали статистически значимое улучшение показателей качества жизни и повышение работоспособности по сравнению с теми, у кого уровень гемоглобина не менялся [10, 11].

Разграничение АХВ и железодефицитной анемии (ЖДА) имеет важное практическое значение: некорректная трактовка причины анемии влечет за собой терапию препаратами железа с риском развития осложнений (перегрузка железом) [7, 11]. Клинической практикой доказано, что стандартный набор биохимических тестов, используемый в практической гематологии, часто недостаточен для объективной оценки степени нарушения обмена железа, причин его развития

и назначения адекватной терапии анемии при РА [6, 12, 13].

## Метаболизм железа

Железо является одним из наиболее важных микроэлементов в организме человека. Доказано, что оно принимает участие почти во всех биохимических процессах, включая клеточное дыхание, пролиферацию клеток, биосинтез молекул, несущих кислород, синтез и репарацию нуклеиновых кислот, а также в качестве кофактора во многих других ферментативных реакциях [1, 14]. Следует отметить, что железо влияет на иммунные эффекторные пути макрофагов и, следовательно, на дифференцировку Т-клеток, регулируя активность интерферона (ИФН)  $\gamma$ , образование оксида азота и пластичность Т-хелперных клеток [15]. Считается, что местная и системная доступность железа определяет эффективность антимикробных иммунных эффекторных путей и также может оказывать влияние на врожденный иммунный ответ организма [1, 14].

В физиологических условиях железо находится в двух окислительных состояниях. Трехвалентное (III) железо – это стабильное соединение, плохо растворимое в воде. Для повышения биодоступности в организме человека трехвалентное железо связывается с белками, служащими лигандами, такими как трансферрин и ферритин. Двухвалентное железо (II) растворимо в воде и обладает высокой химической реакционной способностью. В избытке двухвалентное железо приводит к образованию активных форм кислорода, что в конечном итоге способствует повреждению и гибели клеток в печени, сердце, поджелудочной, щитовидной железах и центральной нервной системе [16, 17]. Чтобы уменьшить негативный потенциал перегрузки железом и обеспечить его важную роль в функционировании белков, необходима адекватная регуляция поглощения, распределения и использования этого микроэлемента в организме [2]. Следовательно, контроль метаболизма железа имеет решающее значение, а нарушение его обмена приводит к развитию различных патологических состояний [1, 2, 15].

В организме здорового человека железо, общее количество которого составляет около 4 г, распределяется следующим образом:

- железо, входящее в состав эритрокариоцитов костного мозга и циркулирующих эритроцитов, — 65%;
- тканевое железо (ферменты, содержащие железо, — 4,5%; миоглобин — около 10%) — 14,5%;
- железо запасов (связанное с ферритином, гемосидерином) — 20%;
- железо транспортное (связанное с трансферрином) — 0,2–0,5% [14, 17].

Необходимое железо человек получает с пищей. Ежедневно в организм поступает около 15 мг железа, а всасывается только 1–1,5 мг. При повышенной потребности всасывается большее количество. Поступившее в организм железо соединяется с апотрансферрином и превращает его в насыщенный железом трансферрин [17]. Чем выше насыщение трансферрина железом (НТЖ), тем больше утилизация железа тканями. На следующем этапе трансферрин взаимодействует с трансферриновыми рецепторами, находящимися на клеточной мембране. Затем образовавшийся комплекс путем эндоцитоза проникает в клетку, где железо освобождается от трансферрина при эндосомальном окислении, поступает в митохондрии и в дальнейшем используется для синтеза гема, цитохромов и других железосодержащих соединений.

Создание запасов железа и, при необходимости, быстрая его мобилизация из депо осуществляются ферритином, состоящим из белковой оболочки, которая окружает ядро трехвалентного железа в виде комплексов окиси и фосфата железа. Он содержит примерно 15–20% общего железа и определяется почти во всех тканях; особенно высока тканевая концентрация и синтетическая способность в печени, селезенке и костном мозге [2, 14]. Функция ферритина в основном сводится к созданию запасов железа и обеспечению возможности быстрой мобилизации в зависимости от потребностей. Хранение и захват железа координируются с помощью цитоплазматических субстанций — железорегуляторных белков 1 и 2 [12, 14]. В литературе их обозначают как IRP-1 (iron-regulatory protein 1) и IRP-2. Именно эти белки связываются с железочувствительными ферментами (IRE, iron-responsive elements), представляющими собой мРНК трансферриновых рецепторов и ферритина, и регулируют их трансляцию.

В норме в процессе регуляции метаболизма железа принимают участие белки, которые контролируют всасывание железа из пищи в тонком кишечнике и рециркуляцию его из макрофагов [13, 15, 18]. В течение последних лет широко обсуждается диагностическая и терапевтическая роль гепсидина как ключевого регулятора метаболизма железа [1, 2, 17].

### Синтез и регуляция гепсидина

Впервые гепсидин был выделен из мочи в 2000 году [2, 19]. Позднее был обнаружен ген антимикробного пептида гепсидина (*HAMP*, *hepcidin antimicrobial peptide*), отвечающий за выработку гепсидина [1, 2]. Название «гепсидин» было дано с учетом места его синтеза, т.е. гепатоцитов (геп-) и антимикробного потенциала (цидин) [17]. Гепсидин образуется из С-терминальной части 84-аминокислотного предшественника — прогепсидина, который находится в плазме [2]. Необычной чертой молекулы гепсидина является присутствие дисульфидных связей между двумя соседними цистеинами, что является характерным химическим признаком окислительно-восстановительной реакции

и может определять высокую реактивность. Кроме того, гепсидин структурно подобен дефенсинам — большому семейству антимикробных пептидов врожденного иммунитета, в основном продуцируемых нейтрофилами и эпителиальными клетками [15, 18].

Биологически активная и преобладающая форма гепсидина представляет собой пептид длиной 25 аминокислот. Две другие формы, гепсидин-22 и гепсидин-20, имеют два укороченных аминокислотных конца и биологически менее активны [20].

Гепсидин вырабатывается главным образом гепатоцитами и экскретируется почками. В низких концентрациях синтезируется также в головном и спинном мозге, легких, сердце, скелетных мышцах, кишечнике, желудке, поджелудочной железе, адипоцитах и макрофагах [15].

Молекулярной мишенью гепсидина является клеточный белок — экспортер железа ферропортин [21]. Он поставляет железо в плазму из энтероцитов двенадцатиперстной кишки, участвующих в абсорбции железа из пищи, макрофагов селезенки и печени, а также из гепатоцитов, участвующих в хранении железа.

Функционирование оси гепсидин — ферропортин определяет поступление железа в плазму и осуществляется за счет механизма обратной связи, включающего внутриклеточные и внеклеточные сенсоры железа вместе с различными путями передачи сигнала [1, 20].

Данный процесс требует взаимодействия нескольких белков, таких как HJV (гемоювелин), BMP (костный морфогенетический белок), BMP-рецепторы, HFE (белок гемохроматоза человека), трансферрин, TfR1 и TfR2 (трансферриновые рецепторы), NEO (неогинин), а также SMAD (преобразователь сигналов для рецепторов суперсемейства трансформирующего фактора роста (ТФР) β) и STAT3 (преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3) [1, 22].

Концентрация гепсидина, в свою очередь, регулируется уровнем железа, эритропоэтической активностью костного мозга и наличием/отсутствием воспаления.

Были обнаружены различные молекулярные пути, участвующие в синтезе гепсидина [1, 2, 22]. Среди них наиболее важными являются путь BMP — SMAD, который регулируется экспрессией гена *HAMP* через костный морфогенетический белок (BMP-SMAD), сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3 (STAT3), ось JAK2 — STAT3 (янус-киназа-2 — STAT3), а также путь, регулируемый гипоксией [2, 22–24].

При иммуновоспалительных заболеваниях, в частности РА, наиболее интересными с точки зрения перспективы дальнейшего изучения являются ось интерлейкин (ИЛ) 6 — JAK2 — STAT3 и хроническая гипоксия, которая встречается при таких коморбидных состояниях, как сердечно-сосудистая патология, хроническая болезнь почек, интерстициальное поражение легких и др.

В условиях гипоксии потребность в кислороде возрастает, что является причиной изменения концентрации гепсидина. Гипоксия, в частности, ослабляет выработку гепсидина с помощью различных механизмов, которые включают транскрипционные факторы или факторы, индуцируемые гипоксией (ФИГ) [24, 25]. Индукция ФИГ повышает уровень эритропоэтина (ЭПО), который, в свою очередь, увеличивает экспрессию гормона эритроферрона, что приводит к ингибированию гепсидина [1, 2]. В качестве альтернативы индукция ФИГ также увеличивает выработку



фермента, известного как фурин, который представляет собой протеазу, расщепляющую ФИГ и нарушающую передачу сигналов BMP. Для удовлетворения потребности организма в железе активируется механизм эритропоэза, и уровень ЭПО увеличивается, что дополнительно повышает синтез эритроферрона, приводя к подавлению синтеза гепсидина. Длительно существующая гипоксия приводит к дефициту железа, снижению уровня гемоглобина и возникновению анемического синдрома [1, 2, 26].

Как уже отмечалось, выработка гепсидина в гепатоцитах контролируется комплексом железо – трансферрин. В условиях дефицита железа синтез гепсидина ингибируется из-за связывания комплекса железо – трансферрин с рецептором трансферрина-1, поскольку это связывание не активирует путь BMP – SMAD. Наоборот, при повышенных уровнях железа с ним связывается больше трансферрина, что приводит к соединению данного комплекса с рецептором трансферрина-2 через HFE, вызывая активацию BMP [26, 27].

При воспалительных процессах (рис. 1) экспрессия гепсидина индуцируется посредством высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-22 и активин-В [2, 12, 15]. ИЛ-6, высвобождаемый из макрофагов, взаимодействует с рецептором JAK2, который индуцирует внутриклеточный путь STAT3 для регуляции уровня гепсидина [4, 6, 22]. ИЛ-1 $\beta$  увеличивает

продукцию гепсидина посредством индукции экспрессии C/EBP $\delta$  в гепатоцитах [2]. Другой цитокин, ИЛ-22, считается положительным регулятором гепсидина посредством активации пути JAK/STAT3 [4, 28]. Напротив, активин-В, член суперсемейства ТФР/ВМР, стимулирует выработку гепсидина посредством индукции пути рецептора ВМР типа I-Smad1/5/8 [23]. Поскольку ферропортин регулирует высвобождение железа из абсорбирующих энтероцитов в двенадцатиперстной кишке, а также из макрофагов, локализующихся в различных органах и тканях, повышенные уровни гепсидина при воспалении вызывают снижение системной доступности железа за счет расщепления ферропортина на клеточных мембранах и прекращения поступления железа в плазму [16, 21, 28]. Именно этот механизм вызывает дисбаланс клеточного уровня железа, что приводит к развитию АХВ с вторичной перегрузкой железом, прежде всего в клетках системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). В то же время «перегрузка» железом макрофагов во время инфекций, по-видимому, представляет собой защитную реакцию организма; при иммуновоспалительных заболеваниях данное состояние является нежелательным, приводя к развитию функционального дефицита железа с формированием анемического синдрома и утяжелению течения заболевания [16, 28].

Кроме того, железо само по себе оказывает множественное воздействие на дифференцировку, функциональную

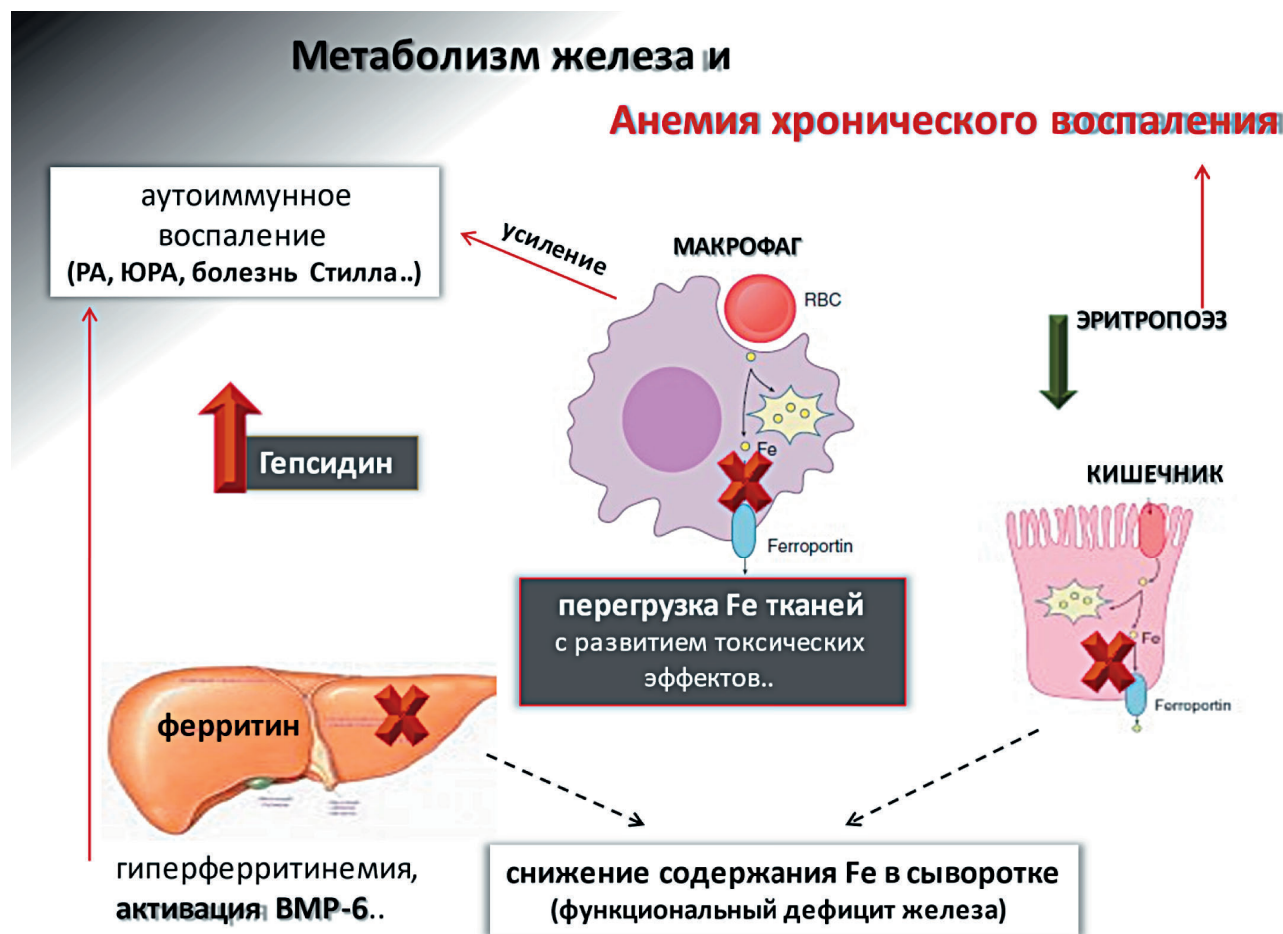


Рис. 1. Схема нарушения обмена железа при анемии хронического воспаления: РА – ревматоидный артрит; ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; RBC – эритроцит (red blood cell); BMP – костный морфогенетический белок (bone morphogenetic protein)

активность и пластичность M1- и M2-макрофагов [1, 18]. Макрофаги M1, которые активируются при распознавании инфекционного патогена либо стимулируются цитокинами (например, ИФН- $\gamma$ , фактором некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 или ИЛ-10), вызывают незначительные изменения межклеточных потоков железа, направленные на ограничение доступности необходимого «питательного железа» для циркулирующих патогенов. Напротив, макрофаги M2 оказывают противовоспалительное действие и являются высокоспециализированными для утилизации железа из стареющих эритроцитов посредством эритрофагоцитоза, обеспечивая примерно 90% ежедневной потребности в железе для эритропоэза [15].

#### Клиническое значение гепсидина при ревматических заболеваниях

За последнее время благодаря широкому применению метода иммуноферментного анализа и возможности получения моноклональных антител проведен ряд работ по определению уровня гепсидина при различных болезнях [2, 6, 15, 26]. Так, например, при лимфопролиферативных и инфекционных заболеваниях, в том числе при коронавирусной инфекции (COVID-19), уровень гепсидина значительно превышает нормальные значения, однако наблюдается также и резкое понижение его содержания в сыворотке

у ряда больных [29]. Авторы предполагают, что эти изменения связаны с активацией клеток СМФ, поскольку у этих пациентов наблюдалось повышение уровня ферритина сыворотки [29]. Эти результаты подтверждают данные о том, что гепсидин не только регулирует метаболизм железа, но и отражает воспалительную активность, а его повышение в сыворотке больных при хроническом воспалении является проявлением острофазового ответа.

В последние годы было показано, что роль гепсидина в организме не ограничивается антибактериальной защитой, поскольку нарушения в экспрессии гена гепсидина связаны с клиническими отклонениями в параметрах обмена железа и в некоторых случаях ассоциируются с анемией [1, 2, 12, 15].

Вместе с тем, несмотря на значительные успехи, достигнутые за последнее время в изучении метаболизма железа, дефицит железа и АХВ по-прежнему остаются серьезными глобальными проблемами здравоохранения. К числу наиболее часто выявляемых при РЗ нарушений относятся ЖДА как наиболее распространенный тип анемии и АХВ, которая сама по себе может утяжелять течение основного заболевания за счет перегрузки железом тканей, дополнительной активации и поддержания воспаления (рис. 2).

Учитывая прогресс в изучении патогенетических путей регуляции метаболизма железа, количественное определение уровня гепсидина в сыворотке у больных РЗ может

## Разнонаправленные механизмы АХВ

### ось гепсидин - JAK 2- STAT3

#### перегрузка Fe тканей

##### Макрофаги:

- усиление иммунного ответа с необратимой продукцией ФНО $\alpha$  и ИЛ6 (плейотропных цитокинов): «**цитокиновый шторм**»
- снижение антимикробных функций, стимуляция роста **микробов**
- усиление восприимчивости к **развитию туберкулеза** и других инфекций (внутриклеточных)
- ускоренное образование **атеросклеротических бляшек** и усиленное поглощение липидов

##### Гепатоциты:

- ускоренное образование липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с увеличением **атерогенного потенциала**
- увеличение образования пенистых клеток
- **гиперферритинемия** – вторичный эффект на холестерин и поддержание порочного цикла атерогенеза

**Эритроциты:** влияние на микробиом с развитием дисбиоза

#### дефицит Fe в сыворотке

- функциональный дефицит железа в эритроидном отделе
- хроническая гипоксия
- дефицит эритропоэтина
- развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП)
- гипотиреоз
- аутоиммунный тиреоидит
- рено-кардиальный континуум
- кардиоваскулярная патология

Рис. 2. Разнонаправленные механизмы при анемии хронического воспаления и сопутствующие заболевания

иметь не только диагностическое значение для определения типа анемии при наличии системного воспаления, но и способствовать разработке методов ее коррекции.

Известно, что при классической ЖДА, характеризующейся наличием истинного дефицита железа не только в сыворотке, но и в тканях, уровень гепсидина существенно снижается, за исключением некоторых случаев повышения у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и хронической гипоксией [26]. Повышенные уровни железа и ферритина в плазме стимулируют экспрессию гепсидина, блокируя дальнейшее всасывание и накопление железа. При ЖДА существование обратной связи между железом и гепсидином приводит к подавлению выработки последнего для обеспечения соответствующей концентрации железа в плазме.

Возникновение АХВ (рис. 1) может быть результатом взаимодействия между осью ИЛ-6 – JAK2 – STAT3 и гепсидином, при котором повышение концентрации ИЛ-6 на фоне развития воспаления у больных РА приводит к увеличению синтеза гепсидина гепатоцитами. Гепсидин, с одной стороны, блокирует выход железа из макрофагов, печени, селезенки и других тканей, вызывая «перегрузку» железом, с другой стороны – снижает абсорбцию железа в кишечнике, что приводит к гипферремии и в дальнейшем к анемии. К тому же гиперпродукция гепсидина играет «псевдозащитную» роль: блокируя абсорбцию железа из кишечника, гепсидин подавляет пролиферативные процессы и эритропоэз, способствуя прогрессированию анемии, а высокая концентрация ИЛ-6 вызывает увеличение синтеза гепсидина [9]. Это может приводить к угнетению продукции эритропоэтина, стимулируя гипоксию, что поддерживает анемию и способствует персистенции воспаления.

Однако до сих пор многие стороны метаболизма железа и лабораторные изменения при анемии у больных с РЗ, в частности при АХВ, остаются до конца не изученными, что часто является причиной поздней диагностики и неадекватной терапии [2, 9, 11, 12]. К настоящему времени нет однозначных указаний на то, при каком уровне гемоглобина у больных РЗ следует начинать лечение и какому препарату отдавать предпочтение. Кроме того, отсутствуют представления о том, какие комбинации сопутствующих хронических заболеваний и какие изменения отдельных органов оказывают совместно с РА наибольшее негативное влияние на возникновение и утяжеление анемического синдрома у больных РЗ и др.

Таким образом, изучение АХВ у пациентов с иммуновоспалительными РЗ имеет большое практическое и теоретическое значение. Кроме того, требуется проведение исследований влияния АХВ на развитие утомляемости и качество жизни пациентов с воспалительными артритами, что может иметь значение при определении активности этих заболеваний.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, Knüchel R, von Stillfried S, Lammers T. Iron metabolism: Pathophysiology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(8):640–656. doi: 10.1016/j.tips.2021.05.001
- Rauf A, Shariati MA, Khalil AA, Bawazeer S, Heydari M, Plygun S, et al. Hepcidin, an overview of biochemical and clinical properties. *Steroids*. 2020;160:108661. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108661
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263–271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3): 263–271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8–16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
- Галушко ЕА, Гордеев АВ, Матянова ЕВ, Олюнин ЮА, Насонов ЕЛ. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):660–665. [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YA, Nasonov EL. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):660–665 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201489
- Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500
- Мазуров ВИ, Лила АМ. Особенности анемического синдрома у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. *Медицинский академический журнал*. 2001;1:58. [Mazurov VI, Lila AM. Features of anemic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Medical Academic Journal*. 2001;1:58 (In Russ.)].
- Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ, Демидова НВ, Семашко АС. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология*. 2019;13(3):10–16. [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, Demidova NV, Semashko AS. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10–16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-10-16
- Weiss G. Anemia of chronic disorders: New diagnostic tools and new treatment strategies. *Semin Hematol*. 2015;52(4):313–320. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.004
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al.; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1051–1065. doi: 10.1002/art.20159
- Галушко ЕА, Беленький ДА. Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(5):98–105. [Galushko EA, Belenkiy DA. Modern aspects of diagnosis and treatment of anemia in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-*



- Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):98–105 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2012-1189
12. Lanser L, Fuchs D, Kurz K, Weiss G. Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis-mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment. *Nutrients*. 2021;13(11):3732. doi: 10.3390/nu13113732
  13. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590–599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590–599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
  14. Grillo AS, SantaMaria AM, Kafina MD, Cioffi AG, Huston NC, Han M, et al. Restored iron transport by a small molecule promotes absorption and hemoglobinization in animals. *Science*. 2017;356(6338):608–616. doi: 10.1126/science.aah3862
  15. Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and emerging concepts to treat imbalances of iron homeostasis in inflammatory diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):135. doi: 10.3390/ph11040135
  16. Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol*. 2014;10:9–17.
  17. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013;93:1721–1741.
  18. Babitt JL, Huang FW, Xia Y, Sidis Y, Andrews NC, Lin HY. Modulation of bone morphogenetic protein signaling *in vivo* regulates systemic iron balance. *J Clin Invest*. 2007;117(7):1933–1939. doi: 10.1172/JCI131342
  19. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7811–7819. doi: 10.1074/jbc.M008923200
  20. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017;168:344–361. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.034
  21. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090–2093. doi: 10.1126/science.1104742
  22. Fillebeen C, Wilkinson N, Charlebois E, Katsarou A, Wagner J, Pantopoulos K. Hepcidin-mediated hypoferremic response to acute inflammation requires a threshold of Bmp6/Hjv/Smad signaling. *Blood*. 2018;132(17):1829–1841. doi: 10.1182/blood-2018-03-841197
  23. Canali S, Zumbrennen-Bullough KB, Core AB, Wang CY, Nairz M, Bouley R, et al. Endothelial cells produce bone morphogenetic protein 6 required for iron homeostasis in mice. *Blood*. 2017;129(4):405–414. doi: 10.1182/blood-2016-06-721571
  24. Mastrogriannaki M, Matak P, Mathieu JR, Delga S, Mayeux P, Vaulont S, 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. doi: 10.3324/haematol.2011.056119
  25. Taylor M, Qu A, Anderson ER, Matsubara T, Martin A, Gonzalez FJ, et al. Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  mediates the adaptive increase of intestinal ferroportin during iron deficiency in mice. *Gastroenterology*. 2011;140(7):2044–2055. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.007
  26. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832–1843. doi: 10.1056/NEJMr1401038
  27. Sankaran VG, Weiss MJ. Anemia: Progress in molecular mechanisms and therapies. *Nat Med*. 2015;21(3):221–230. doi: 10.1038/nm.3814
  28. Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood*. 2007;109(1):353–358. doi: 10.1182/blood-2006-07-033969
  29. Cavezzi A, Menicagli R, Troiani E, Corrao S. COVID-19, cation dysmetabolism, sialic acid, CD147, ACE2, viroporins, hepcidin and ferroptosis: A possible unifying hypothesis. *F1000Res*. 2022;11:102. doi: 10.12688/f1000research.108667.2

Ли́ла А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Галушко Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

Семашко А.С. ORCID: <https://orcid.org/>