УДК: 616.155.194.8+616-008.9-002
DOI: 10.55359/2782-3296.2025.29.28.004

ЖЕЛЕЗО И ЕГО МЕТАБОЛИЗМ ПРИ АНЕМИИ ВОСПАЛЕНИЯ

Орлов Ю. П., Говорова Н. В., Кондратьев А. И., Байтугаева Г. А., Резвых В. В

Омский государственный медицинский университет,
г. Омск, Российская Федерация

Резюме.

Многочисленные роли железа в организме известны уже несколько десятилетий и сегодня этому металлу уделяется много внимания, особенно его роли в развитие заболеваний, связанных не только с перегрузкой железом, таких как гемохроматоз, но при ряде других. Совсем недавно появились убедительные доказательства критической роли железа, не связанного с трансферрином, также известного как каталитическое (свободное) железо, которое играет отрицательную роль у тяжелобольных пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Казалось бы, что следовые количества железа, которые составляют небольшой процент сывороточного железа, совершенно безобидны, однако, как следует из современных публикаций, они в значительной степени способствуют обострению заболеваний, в первую очередь катализируя образование активных форм кислорода (АФК), которые способствуют развитию окислительного стресса и потенцируют ферроптоз – еще один вариант гибели клетки. Кроме того, каталитическое железо активирует макрофаги и способствует росту многочисленных рядов патогенов, которые не обходятся без железа. В этом обзоре основное внимание будет уделено связи между как с системным избытком железа, так и анемией воспаления, что в том и другом случае имеет место у пациентов в критическом состоянии.

Цель данного обзора – осветить ряд недооцененных явлений в метаболизме железа у пациентов ОРИТ, которые приводят к тяжелым нарушениям в регуляции уровня железа в острых фазах течения ряда критических состояний и в условиях воспаления, а также обратить внимание на существующие и, казалось бы, безобидные способы коррекции анемии, как основного вида расстройств в метаболизме железа в условиях ОРИТ.

Ключевые слова: *железо, критическое состояние, анемия воспаления, гемотрансфузия, окислительный стресс*

IRON AND ITS METABOLISM IN ANEMIA AND INFLAMMATION

Orlov Yu. P., Govorova N. V., Kondratiev A. I., Baitugaeva G. A., Rezvykh V. V.

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Summary.

The numerous roles of iron in the body have been known for several decades and today a lot of attention is paid to this metal, especially its role in the development of diseases associated not only with iron overload, such as hemochromatosis, but with a number of others. More recently, convincing evidence has emerged of the critical role of non-transferrin-bound iron, also known as catalytic (free) iron, which plays a negative role in critically ill patients in intensive care units (ICU). It would seem that trace amounts of

iron, which make up a small percentage of serum iron, are completely harmless, however, as follows from modern publications, they significantly contribute to the exacerbation of diseases, primarily by catalyzing the formation of reactive oxygen species (ROS), which contribute to the development of oxidative stress and potentiate ferroptosis – another variant of cell death. In addition, catalytic iron activates macrophages and promotes the growth of numerous pathogens that cannot do without iron. This review will focus on the relationship between both systemic iron excess and inflammation anemia, which in both cases occurs in critically ill patients.

The purpose of this review is to highlight a number of underestimated phenomena in iron metabolism in ICU patients that lead to severe disorders in the regulation of iron levels in acute phases of a number of critical conditions and in inflammatory conditions, as well as to draw attention to existing and seemingly harmless ways to correct anemia as the main type of disorders in iron metabolism in ICU conditions.

Key words: *iron, critical condition, anemia of inflammation, hemotransfusion, oxidative stress*

ВВЕДЕНИЕ

Самые ранние сообщения о присутствии железа в крови относятся еще к 18-му веку, но только в конце 1930-х годов появились первые сообщения о метаболизме железа на молекулярном уровне, и только в 1958 году был опубликован первый всеобъемлющий обзор механизма всасывания железа [1]. Совсем недавно ключевые открытия сформировали наш более современный взгляд на метаболизм железа, которое играет решающую, если не главную, роль во многих жизненно важных для организма биологических процессах, таких как транспорт кислорода, синтез ДНК и выработка АТФ [2]. Метаболизм железа строго регулируется большим количеством белков, которые обеспечивают его всасывание, циркуляцию, хранение и переработку. Возможно, что наиболее плодотворным открытием последних лет стало открытие в начале 2000-х гормона, регулирующего железо, гепсидина и его мишени – ферропортина [3]. В настоящее время очевидно, что многие нарушения, связанные с железом, объясняются генетическими нарушениями, которые влияют на ось гепсидин-ферропортин. Тем не менее, наши знания о биологии железа остаются неполными.

Среди всех металлов железо, вероятно, является тем, которое в наибольшей степени проявляет «двойную» грань в живых организмах, так как оно необходимо для многочисленных биологических функций, от переноса кислорода и электронов в дыхательной цепи митохондрий до синтеза и репарации ДНК [4], но при этом железо токсично из-за своей способности моно-электронно восстанавливать кислород, запуская физиологически защитные или патологически опасные каскады окислительного стресса, такие как реакции Фентона и Хабера-Вейса [4]. Способность железа к окислительно-восстановительному циклу может способствовать образованию гидроксильных или липидных радикалов, которые, в свою очередь, могут повреждать белки, ДНК и липиды. Для поддержания гомеостаза железа, как на системном, так и на клеточном уровнях позвоночные разработали сложный механизм контроля поступления, хранения, утилизации и рециркуляции железа [5].

К счастью, за последнее десятилетие были раскрыты некоторые ключевые механизмы, участвующие в регуляции уровня железа, и сегодня начинает вырисовываться более полная картина регуляции этого металла. Сегодня мы

понимаем, что регуляция уровня железа включает процессы в масштабах от организма в целом, до субклеточных компартментов, каждый из которых взаимодействует с другими. В клетках млекопитающих железо в основном распределено в митохондриях (около 16 мкм), в цитозоле (около 6 мкм), в ядрах (около 7 мкм) и в лизосомах (около 16 мкм) [4, 5]. Следовательно, все клетки содержат и используют железо. Однако общий гомеостаз металлов определяется в первую очередь эритроцитами и их предшественниками, которые содержат около 2/3 всего железа в организме, гепатоцитами и макрофагами, которые являются резервуарами металла, и энтероцитами, которые наряду с макрофагами обеспечивают доступ металла в систему кровообращения, причем кровь является последним компартментом, играющим ключевую роль в обмене железа [6]. Таким образом, крайне важно понимать метаболизм железа как многоуровневую систему управления. Физиологические нетоксичные уровни железа обычно характеризуются нормальным диапазоном значений сывороточного ферритина (у мужчин 40–340 мкг/л, у женщин 14–150 мкг/л), насыщенностью трансферрином (25–35%) и сывороточным железом (10–40 мкмоль/л) [4, 5].

Элементы метаболизма железа в контексте человек-инфекция

Давно известно, что вирулентность патогена напрямую связана с его способностью адаптироваться к окружающей среде, присутствующей внутри организма человека или «хозяина», а также с его способностью избегать «угрозы» в виде иммунного ответа «хозяина» или подавлять его. Потенциальная роль железа в иммунитете стала очевидной после элегантной серии экспериментов, проведенных Артуром Шейдом и Леоной Кэролайн в начале 1940-х годов [7]. Пытаясь разработать вакцину против шигеллы, исследователи заметили, что добавление сырого яичного белка в их питательные среды серьезно подавляло рост различных бактерий, а также и грибков. В то время как различные питательные добавки не смогли обратить вспять антимикробный эффект яичных белков, экстракт сожженных дрожжей справился с этим, что позволяет предположить, что ограничивающий компонент был элементарным по своей природе. Из 31 протестированного отдельного элемента одной добавки железа было достаточно для восстановления роста микробов в присутствии яичного белка. В дополнение к случайному характеру своего открытия авторы предположили, что железосвязывающий компонент, присутствующий в яичном белке, предотвращает усвоение этого питательного вещества микробами, что может иметь важные последствия для иммунитета. Два года спустя ученые сообщили о аналогичной активности, присутствующей в сыворотке крови человека [8]. Позже было обнаружено, что фактором, ответственным за эту активность в обоих случаях, является белок трансферрин, который играет центральную роль в метаболизме железа у животных путем связывания и транспортировки этого металла к клеткам-мишеням [9].

Нужно заметить, что антисептические свойства яичного белка фактически были признаны еще со времен Шекспира, когда в третьем акте бессмертного «Короля Лир» его наносили на раны одного из героев трагедии: «Белков и льна для перевязок графу» [10].

Во время инфекции одной из важнейших стратегий защиты организма-хозяина является попытка удержать железо от доступа к нему патогенов. Это достигается с помощью провоспалительных цитокинов, и таких гормонов как гепсидин [11]. Во время воспаления повышенные концентрации

гепсидина вызывают секвестрацию железа в макрофагах, что приводит к гипоферремии и, в конечном итоге, к воспалительной анемии. Поскольку макрофаги являются центральными клетками для борьбы с инфекциями, вызываемыми внутриклеточными бактериями, такими как сальмонелла и микобактерии, модулирование железа гепсидином может привести к созданию идеального клеточного источника железа для этих патогенов [12].

Среди всех потребностей патогенов в питании, приобретение железа, вероятно, является одним из основных факторов, определяющих их поддержание и размножение внутри организма-хозяина. Все чаще медицинским сообществом признается, что вместе с другими компонентами иммунного ответа, «хозяин» использует различные механизмы и стратегии для лишения патогенов необходимых питательных веществ, таких как железо, цинк и медь [13]. Эта реакция «хозяина» на инфекцию получила название «nutriprive» или «пищевой иммунитет» и эта реакция является результатом тонкой настройки на протяжении эволюции животных [14]. Поглощение незаменимого железа превратилось в важнейшую врожденную защитную систему, что приводит патогены к развитию механизмов «железного пиратства» для извлечения этого металла из белков хозяина. Эта битва за железо имеет и будет иметь многочисленные последствия не только для эволюции хозяина и патогена, но и для взаимодействия микробного сообщества.

С другой стороны, микробы выработали множество стратегий использования железа, поскольку достаточное поступление этого металла связано с распространением патогена, вирулентностью и персистенцией. Контроль над гомеостазом железа является центральным полем битвы во взаимодействии хозяин-патоген, влияющим на течение инфекционного заболевания в пользу либо хозяина, либо патогенного захватчика. Большинство патогенов синтезируют небольшие молекулы, называемые сидерофорами, которые обладают высоким сродством к железу, чтобы обеспечить усвоение железа. Существует несколько типов сидерофоров, и один и тот же вид бактерий может продуцировать разные молекулы [15]. Некоторые патогены также обладают системами поглощения гема и способны поглощать железо из трансферрина или других железосвязывающих белков хозяина [16].

Крайне важным фактом является то, что у млекопитающих нет регулируемых путей выведения железа, поэтому количество металла, всасываемого с пищей, должно уравновешивать потерю железа в результате кровотечения или отшелушивания эпителиальных клеток. В организме взрослого человека содержится 3–4 г железа, а ежедневные потери составляют всего 1–2 мг. Чтобы компенсировать эту потерю, организм усваивает около 1–2 мг пищевого железа в день, но только для синтеза гемоглобина требуется 20–25 мг железа в день. Для поддержки синтеза гемоглобина и других метаболических процессов железо должно перерабатываться и строго регулироваться внутри системы. Циркулирующий пептидный гормон гепсидин вместе с его рецептором ферропортином, в первую очередь поддерживают системный гомеостаз железа, тогда как белки, регулирующие железо, играют первостепенную роль в контроле внутриклеточного гомеостаза железа. Когда люди и другие организмы сталкиваются с патогенами, уровень железа в их организме очень строго регулируется различными механизмами в сторону уменьшения всасывания [17], поскольку доступность железа жизненно важна для патогенеза

инфекционного процесса. В большинстве случаев уровень железа снижается хозяином, чтобы лишить доступного железа вторгающиеся патогены; таким образом, патогены умирают от нехватки железа [18]. В некоторых случаях, наоборот, повышенный уровень железа, направлен на то, чтобы усилить токсическое действие железа и остановить рост патогена [19]. Роль гепсидина, или «антимикробного пептида» сегодня столь значима, что некоторыми авторами предлагается добавить его к расширяющемуся арсеналу средств, для борьбы с инфекциями и воспалением [20]. Можно себе представить сложный механизм регуляции метаболизма железа, если недавно была идентифицирована внутриклеточная сеть железа, состоящая из 151 химического соединения и 107 реакций и стадий транспорта [5]. Подавляя транспорт железа через эпителий кишечника и блокируя высвобождение железа из макрофагов и гепатоцитов, гепсидин эффективно ограничивает доступность железа в периоды воспаления и инфекции. Это регулирование помогает предотвратить рост и пролиферацию патогенных микроорганизмов, выживание которых зависит от железа [21].

Кроме того, некоторые факторы, такие как нейтральный pH, мощная выработка железо-связывающих белков и аэробная среда сыворотки, затрудняют проникновение патогенов к железу хозяина, создавая дополнительные барьеры, которые очень затрудняют выживание и размножение вторгшихся патогенов [22]. Это эволюционно сформированная бактериостатическая стратегия иммунной системы хозяина, которая ограничивает поступление многих важных металлов из патогенов.

Сегодня уже известно, что избыточный уровень железа может способствовать воспалению и усугублять тяжесть некоторых инфекций, таких как малярия [23] и в этом контексте можно провести параллель, между первоначальной важностью удержания железа хозяином во время инфекции, что подтверждается наблюдением в 1946 году, когда уровень железа у хозяина был значительно снижен в течение 48 часов в результате инокуляции золотистым стафилококком [24] и доказанным фактом, что секвестрация железа и повышение уровня различных регуляторов железа были обнаружены у больных во время заражения коронавирусом с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), который вызывает COVID-19, заболевание, разрушительное для всего мира [25].

Элементы защиты от инфекционной агрессии

Отдельный вариант защиты связан с трансферрином. Трансферрины – это гликопротеины, обнаруживаемые в жидкостях позвоночных и беспозвоночных, играющие важную роль в транспорте и метаболизме железа, которые связывают две молекулы железа с высоким сродством во внеклеточном матриксе и поддерживают низкую концентрацию железа в крови и других жидкостях организма, а также транспортируют его к различным органам [26]. Распад комплекса трансферрин-железо составляет 70–140 минут, что позволяет перенести 2,1–4,5 мг железа в час, а за сутки 50,1–98,4 мг железа. Трансферрин связывает примерно все железо, поступающее в плазму с пищей, чтобы предотвратить образование свободных радикалов и обеспечить его транспортировку к клеткам-мишеням. Железо транспортируется из крови в клетки сывороточным трансферрин через Tsf-рецепторы. Кроме того, экспрессия рецептора трансферрина подавляется цитокиновой сигнализацией в случае внутриклеточной инфекции, чтобы остановить импорт связанного с железом трансферрина в

клетки [27]. При заражении у людей наблюдается противоположная регуляция уровней трансферрина. Снижение уровня трансферрина в очаге инфекции у людей может быть связано с перемещением железа с молекулы трансферрина сыворотки в другие ткани, поскольку многие виды бактерий могут использовать трансферрин человека для усвоения железа [28].

Лактоферрин является основным железосвязывающим белком в грудном молоке, а также содержится в некоторых специфических гранулах нейтрофилов и в секрете экзокринных желез. Лактоферрин играет важную роль в противомикробной активности, поскольку снижает или останавливает пролиферативные и адгезивные способности микробов [29]. Поскольку лактоферрин присутствует во многих биологических жидкостях, он снижает концентрацию железа в этих средах при заражении и дестабилизирует мембраны патогенов. Более того, в нашем организме многие белки помогают регулировать уровень железа, но лактоферрин является единственным регулятором, который действует как первая линия защиты от патогенов, попадающих в организм через слизистую оболочку. Кроме того, выработка лактоферрина в печени увеличивается за счет активации IFN-γ, TNF-α и IL–6 в ответ на инфекцию, что приводит к секвестрации внеклеточного железа [30].

Большая часть железа у здоровых людей находится внутриклеточно и связана с кофактором цитохромов, ферритином, белками FeS (металлопротеин или железо-серный кластер) и гемом в эритроцитах. После разрушения эритроцитов гем и связанное железо высвобождаются в кровоток и поглощаются сывороточной ферроксидазой церулоплазмином [31]. Лактоферрин обладает сродством к связыванию с церулоплазмином, и после связывания между ними возможен перенос железа. Следовательно, этот перенос предотвращает образование свободных радикалов и усвоение железа патогенными бактериями. Более того, лактоферрин может связывать железо при кислом pH и может быть эффективным поглотителем железа при ацидотической инфекции. Это может происходить при таких состояниях, как диабетический кетоацидоз, сепсис или определенные типы повреждений тканей. Ацидоз не только ухудшает иммунный ответ, но и обеспечивает благоприятную среду для роста железозависимых микроорганизмов. Следовательно, способность лактоферрина связывать железо в кислых условиях особенно важна в борьбе с инфекциями в этих контекстах [32]. При этом заметьте, что FeS - так называемый металлопротеин или железосерный кластер, который являются активным центром фермента сукцинатдегидрогеназы, который играют важную роль в переносе электронов [33]. Фундаментальная роль сукцината и сукцинатдегидрогеназы в цепи переноса электронов митохондрий делает её жизненно важной для большинства многоклеточных организмов. Суть антиоксидантного эффекта фермента сукцинат-дегидрогеназы заключается в том, что электрон, поступающий к убихинону через железо-серные кластеры [3Fe-4S], может быстро перемещаться вперёд-назад (как челнок) между гемом и связанным убихиноном. Таким образом, гем играет роль стока электронов, предотвращая их взаимодействие с молекулярным кислородом, которое привело бы к образованию активных форм кислорода [33].

Ферритины представляют собой сложные трехмерные полые сферические структуры, которые вмещают в свой полый центр большое количество железа в нетоксичной и биодоступной форме. Молекулярная масса ферритина около 450 кДа, и в их

ядрах может храниться около 4500 атомов трехвалентного железа (Fe^{3+}). Ферритины считаются основными белками-накопителями железа, которые содержатся в растениях, животных и прокариотах [34]. Общепринятым методом оценки запасов железа в организме является оценка насыщенности сывороточного ферритина, сывороточного железа и трансферрина железом в образце крови. Ферритины, тип железосвязывающего белкового комплекса, были широко изучены на предмет их решающей роли в различных физиологических процессах. Недавние исследования предоставили доказательства, подтверждающие значительное участие более высоких уровней ферритинов в иммунитете, воспалении, передаче сигналов и ангиогенезе. Связывая и изолируя избыток железа, ферритин препятствует доступу патогенов к этому важному питательному веществу, ограничивая их способность вызывать инфекцию. Этот механизм особенно важен на начальных стадиях инфекции, когда иммунная система все еще мобилизует свои защитные силы [35]. Ферритин также может оказывать противовоспалительное действие, связывая железо и предотвращая его участие в реакциях окислительного стресса. Окислительный стресс, опосредованный железом, может усугублять воспаление и повреждение тканей. Связывая избыток железа, ферритин помогает снизить уровень окислительного стресса и ограничить воспаление, тем самым способствуя восстановлению тканей и разрешению иммунного ответа [36]. Этот факт подтвержден у большинства пациентов с SARS-CoV-2, у которых отмечается высокий уровень ферритина в сыворотке крови, превышавший нормативные значения у 80% из общего числа больных, а также у 96% пациентов с отрицательным результатом и у 71% пациентов с положительным результатом теста на COVID-19. Это рассматривается авторами как фактор риска госпитальной летальности [37]. Точно также и состояние перегрузки железом было и будет тесно связано с неблагоприятным прогнозом у больных на фоне течения вирусного гепатита В и С или инфицированных ВИЧ [38, 39].

Таким образом, железо играет многогранную роль в развитии инфекции. И бактерии, и хозяин имеют механизмы для приобретения и удержания железа соответственно. В этой битве за железо хозяин эффективно голодает и уничтожает ряд патогенов. Однако некоторые бактерии используют более мощные системы поглощения железа, что дает им больше шансов на выживание [40].

Говоря о роли железа в развитии инфекций и росте их вирулентности, можно констатировать, что эволюция и распространение устойчивости к противомикробным препаратам сегодня стали серьезной проблемой для глобального здравоохранения, обусловленной, в первую очередь, нашим «непониманием» метаболизма железа в контексте жизнедеятельности бактерий. Ожидается, что к 2050 году число фатальных исходов от инфекций возрастет до 10 миллионов случаев, а предполагаемые затраты для мировой экономики составят 100 триллионов долларов, если не будут приняты меры [41]. Противомикробные механизмы в организме есть, и они способны уменьшать доступность железа к патогенам. Белки, влияющие на врожденный иммунный ответ, включают гепсидин, лактоферрин, сидерокалин, гаптоглобин, гемопексин, ферропортин и трансферриновые рецепторы тоже существуют, но не обеспечивают полностью нашу защиту. Многочисленные угрозы сепсиса для глобального здравоохранения зависят от нашего растущего понимания связей между инфекцией и метаболизмом железа.

Поэтому, гомеостаз железа является очень перспективным источником инновационных молекулярных мишеней для разработки соединений, обладающих антивирулентностью против различных видов бактерий. Хотя в наших знаниях об метаболизме железа все еще остается много пробелов, однако фундаментальное понимание усвоения и метаболизма железа бактериями, должно позволить использовать новые, хорошо обоснованные подходы для разработки более эффективных терапевтических стратегий. Мы все время опаздываем за бактериями, которые постоянно развиваются в процессе эволюции и пытаются выжить в условиях антибактериальной терапии.

Роль железа в патофизиологии критических состояний

В недавних публикациях отмечается роль острого нарушения регуляции гомеостаза железа, которое связано с несколькими патологиями, известными анестезиологам-реаниматологам, включая сепсис [42], инсульт [43, 44], острое повреждение почек (ОПП) [45] и критические состояния [46]. По всей видимости роль участия железа в патогенезе указанных патологий (да и не только!) связана с фактом, что у людей отсутствует определенный путь выведения избытка железа, поэтому регуляция гомеостаза железа зависит исключительно от белков, ответственных за его всасывание, связывание (и это главное!), транспортировку, хранение и переработку в организме.

После всасывания железо высвобождается в плазму и связывается с трансферрином, основным белком-переносчиком железа в организме человека. Трансферрин доставляет железо к органам и тканям-мишеням. Большая часть этого железа направляется в костный мозг для эритропоэза, при этом примерно 1,8 г от общего содержания железа в организме (примерно 3-4 г) содержится в эритроцитах [47]. Существует множество уникальных характеристик эритроцитов по отношению к гемовому железу, таких как высокая концентрация, как железа, так и кислорода, которая, по оценкам, достигает около 16 мм, когда эритроциты полностью насыщены кислородом. Следует отметить, что ни одна другая клетка не содержит такой высокой концентрации белка, в данном случае гемоглобина с железом в двухвалентном состоянии в геме, а также кислорода. Эта высокая концентрация двухвалентного железа и кислорода потенциально может представлять собой смесь («гремучая смесь») с высокой реакционной способностью. Это может привести к образованию активных форм кислорода (АФК) и других свободных радикалов, что приводит к токсичности при окислительном стрессе, особенно к гемолитическим и другим повреждающим эффектам, характерным по отношению к эритроцитам [48, 49]. В большинстве случаев строгий метаболический контроль и присутствие внутри эритроцитов антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, и молекул, таких как глутатион, обеспечивают антиоксидантную защиту [50].

В конце срока службы стареющие эритроциты претерпевают прогрес-сирующие структурные и денатурирующие изменения, такие как везикуляция, процесс, приводящий к образованию везикул [51]. Более того, стареющие эритроциты становятся более жесткими и хрупкими, чем молодые эритроциты, причем первые идентифицируются и легко удаляются из кровотока посредством фагоцитоза макрофагами ретикулоэндотелиальной системы, главным образом в селезенке и печени. Процесс деградации начинается внутри макрофагов и обычно затрагивает только старые и

поврежденные эритроциты, где железо высвобождается из гема и первоначально накапливается в ретикулоэндотелиальных клетках, а затем выделяется в кровоток, захватывается белком-переносчиком железа в плазме трансферрином и распределяется во многих органах для хранения и повторного использования. Этот процесс рециркуляции обеспечивает непрерывный приток железа [52].

Свободное или слабосвязанное железо, или каталитическое железо, было выявлено в кровотоке при различных клинических сценариях. Эти термины относятся к тому пулу железа, который не связан с трансферрином или другими железо-связывающими белками, такими как гем, ферритин или гемосидерин [53]. Считается, что каталитическое железо охватывает и железо, связанное с альбумином, цитратом, ацетатом, аминокислотами и другими низко аффинными лигандами, [53]. У здоровых людей уровень насыщения трансферрином относительно низок (~ 30-35%), что позволяет дополнительно поглощать каталитическое железо, высвобождающиеся в плазму. В результате уровни каталитического железа часто не обнаруживаются большинством методов измерения. Однако при патологических состояниях, связанных с тяжелой перегрузкой железом, таких как гемохроматоз, уровень насыщения трансферрином повышается, и каталитическое железо часто обнаруживается в плазме в диапазоне 1–10 мкм [9]. Для сравнения, концентрация железа в плазме, включая как связанные, так и свободные формы железа, у нормального и здорового взрослого человека составляет приблизительно 20 мкм [9]. Следовательно, на долю каталитического железа может приходиться до 50% нормального содержания железа в плазме. Этот увеличенный пул каталитического железа высокотоксичен, поскольку он генерирует вредные АФК, такие как гидроксильные радикалы (HO•), и способствует окислительному стрессу, катализируя реакции Фентона и Хабера-Вайсса [54]. Поэтому следует отметить, что свободное железо, благодаря своей способности катализировать реакции Фентона и Хабера-Вайсса и, таким образом, генерировать АФК, своим активирующим макрофаги эффектам и своей существенной роли в пролиферации патогенов, может оказывать токсическое действие, индуцировать окислительный стресс и вызывать серьезные повреждения клеток и тканей.

В 1981 году Салливан сформулировал свою «гипотезу о железе», в которой он предположил роль железа в различиях сердечно-сосудистого риска, связанных с полом. Согласно этой гипотезе, женщины защищены от сердечно-сосудистого риска до менопаузы из-за более низкого уровня железа, который вызван потерей железа во время менструации. Напротив, у мужчин наблюдаются более высокие уровни циркулирующего железа и гемоглобина из-за тестостерона [55]. С тех пор были проведены обширные исследования, сопровождающиеся продолжающимися дебатами по этой теме, при этом некоторые исследования подтвердили гипотезу о железе, в то время как другие не выявили роли железа в сердечно-сосудистом риске. Сегодня же роль железа в развитии сердечно-сосудистой патологии уже не оспаривается. Данная позиция основана на данных, указывающих на роль железа в развитии эндотелиальной дисфункции, имеющей место не только при сердечно-сосудистой патологии, но и при всех критических состояниях, что сегодня рассматривается как общепатологический синдром, свойственный любому критическому состоянию [56].

Дисфункция эндотелия – патологическое состояние, обусловленное снижением секреции эндогенного оксида азота (NO), при котором отмечается истощение и нарушение эндотелиального ответа, доминирование и хроническая гиперактивация проагрегантных и вазоконстрикторных систем, индукция факторов роста и пролиферации, повышение уровня провоспалительных цитокинов. понятие «эндотелиальная дисфункция» прочно вошло в исследовательскую практику, но в клинической работе его применяют редко и часто не совсем оправданно. Рекомендовано под дисфункцией эндотелия понимать стойкое изменение структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящее к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям. Понятие «дисфункция» и «активация» эпителия следует разграничивать. Одно отражает состоявшееся повреждение, другое – изменения в ответ на различные провоцирующие воздействия. Дисфункция эндотелия – стойкое изменение структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящее к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям [57].

Давно известный факт, что сосудистый эндотелий, это монослой эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю стенку кровеносных и лимфатических сосудов, поддерживает гомеостаз, регулируя системный кровоток и тканевую перфузию совместно с подлежащими гладкомышечными клетками и перицитами. У здоровых людей эндотелиальные клетки способствуют расширению сосудов, регулируют проницаемость сосудов, способствуют антитромботическому состоянию и регулируют иммунный ответ [57]. Нарушение регуляции эндотелия, соответственно, приводит к вазоконстрикции, утечке из сосудов, тромбозу, гипервоспалению и нарушению регуляции противовирусного и антибактериального иммунного ответа. В частности, повышение уровня ферритина в сыворотке крови на 10 мг/л повышает на 3% вероятность наличия как минимум двух атеросклеротических бляшек [58].

Но обратите внимание на Рисунок ниже, опубликованный в журнале «Viruses» [59], где справа (2) показано нарушение эндотелиального барьера и функции эндотелиальных клеток, что приводит к пагубному сужению сосудов, повышению проницаемости сосудов, тромбозу и гипервоспалению. Основным участником являются эритроциты, блокирующие просвет сосудов.

Нужно полагать, что в этих условиях эритроциты подвергаются гемолизу и выходу свободного гемоглобина в просвет сосуда. Интересно, но еще в конце XX века нашими отечественными исследователями был выявлен факт, что разрушенные эритроциты блокируют капилляры, «раздражая» эндотелий, стимулируя синтез эндотелина-1, а свободный гемоглобин, за счет своей большой молекулярной массы, травмирует пристеночно расположенные тромбоциты, вызывая тромбоксановую и серотониновую недостаточность [60].

Сегодня уже доказано, что гем вызывает воспаление сосудов при гемолитических заболеваниях. Во время внутрисосудистого гемолиза сывороточные белки, ответственные за удаление гема, перенасыщаются, и гем может оказывать свое воспалительное действие. Гемолиз может произойти вследствие ишемии/реперфузии. Гемолиз увеличивает концентрацию свободного Hb, который при окислительном стрессе высвобождает свободный гем. Гем активирует нейтрофилы и эндотелиальные клетки путем генерации АФК.

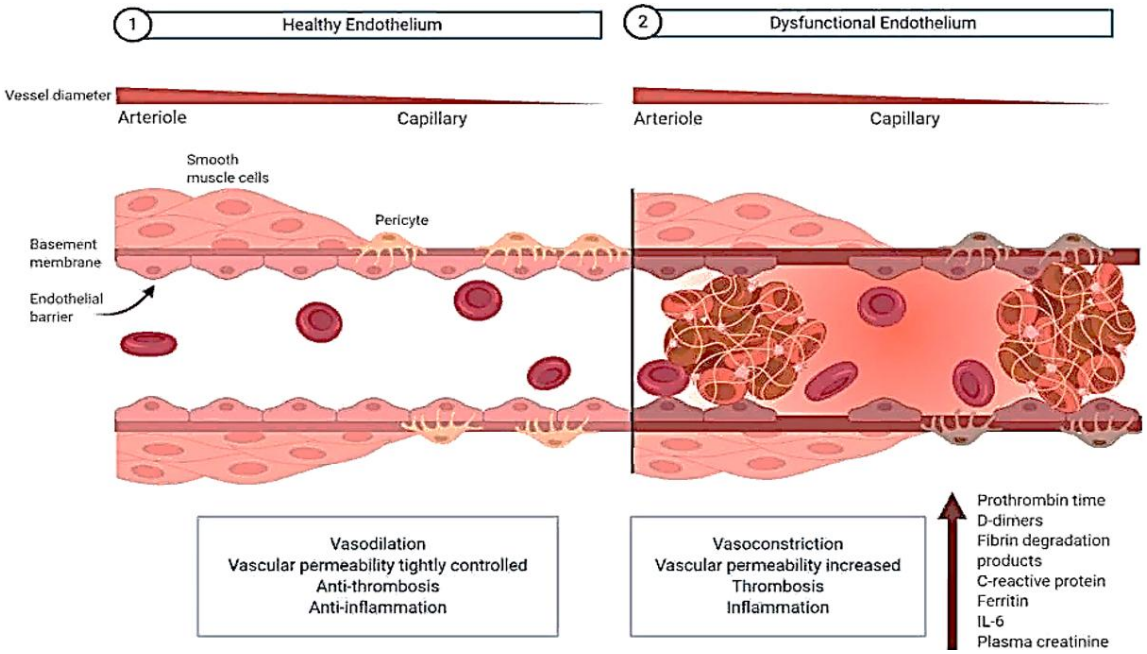

Рисунок – Механизм развития эндотелиальной дисфункции. Адаптировано [59].

В обеих клетках гем индуцирует экспрессию комплементарных молекул адгезии. В эндотелиальных клетках гем индуцирует TLR4-зависимую дегрануляцию телец Вейбеля-Паладе, P-селектины и может увеличивать адгезию эритроцитов к эндотелию. Эти события приводят к адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам. Активированный эндотелий теперь экспрессирует молекулы, которые могут взаимодействовать с поверхностными молекулами, локализованными в эритроцитах. Также эритроциты экспрессируют молекулы, которые могут взаимодействовать с тромбоцитами. В совокупности эти события приводят к вазоокклюзии и в зависимости от продолжительности вазоокклюзии некоторые ткани могут испытывать гипоксию и повреждения. При этом, свободный гемоглобин связывает NO, что усугубляет вазоконстрикцию [56].

Повышенная выработка АФК может вызвать окислительный стресс, который характеризуется как дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами в биологической системе [61]. В частности, гидроксильные радикалы обладают высокой реакционной способностью и могут приводить к деградации ДНК и перекисному окислению липидов [62]. Кроме того, в последнее десятилетие появился недавно описанный тип клеточной гибели, называемый ферроптозом, впервые описанный Стоквеллом и соавторами [63] в 2012 году, который отличается от апоптоза, некроза и аутофагии и характеризуется накоплением железо-опосредованных АФК на липидной основе внутри клетки [64]. Механизмы ферроптоза, связанные с железом, до сих пор до конца не изучены, но различные исследования выявили участие железа и последующее образование АФК, поскольку во время ферроптоза наблюдалось повышенное лабильное содержание железа в клетках [65, 66]. Теперь можно представить всю роль железа в патофизиологии критических состояний, где ключевую роль играет гипоксия и эндотелиальная дисфункция, приводящие к расстройствам микроциркуляции и капиллярной утечке.

Анемия у пациентов в критическом состоянии

Анемия является распространенным явлением у пациентов в критическом

состоянии, поражая до 40% поступающих в отделения интенсивной терапии и приводя к сниженному эритропоэзу [67]. Откуда она берется?

Очень часто банальный анализ газов артериальной крови (а это 10–20 мл), который является наиболее часто выполняемым тестом в отделениях интенсивной, часто без конкретных клинических показаний и является дорогостоящем мероприятием, способствует развитию ятрогенной анемии, которая поражает 95% пациентов, находящихся на интенсивной терапии, уже на третий день поступления [68]. Как ни странно, но разумный подход к назначению анализа газов крови, что называется, по показаниям и с учетом клинической картины, позволяет, по данным австралийских коллег, сэкономить до 33 миллионов австралийских долларов, 4400 литров крови и 40 штатных сотрудников (73 000 часов труда) [69] и уменьшить ежегодное количество несоответствующих анализов артериальной крови на с 40 180 до 11 565(в 4 раза!) и уменьшить число случаев развития ятрогенной анемии.

В отделении интенсивной терапии встречаются два основных типа анемии: железодефицитная анемия, характеризующаяся частичным и редко полным истощением запасов железа с характерным снижением уровня железа в сыворотке крови наряду с нормальным или повышенным уровнем ферритина [70]. В отличие от железодефицитной анемии, анемия воспаления не приводит к снижению запасов железа, а скорее к его сохранению в макрофагах, перерабатывающих железо [71]. К этому следует добавить, что анемия, вызванная дефицитом железа, или фолата или витамина B_{12}, встречается у тяжелобольных пациентов, затрагивая только 9%, 2% и 2% пациентов, соответственно [72].

Анемию воспаления нужно понимать, как нарушение распределения железа, а не как истинный дефицит железа [71]. Хотя снижение доступности железа при анемии воспаления может принести краткосрочную пользу за счет установления железного «барьера» против вторгающихся микробов, оно также сопряжено с такими рисками, как потенциальная потеря гомеостатического контроля за железом и риск развития избытка железа в клетках [68, 71]. Кроме того, анемию в отделении интенсивной терапии обычно устраняют с помощью переливания крови – практика, которая часто коррелирует с неблагоприятными клиническими исходами, включая длительный срок пребывания в отделении интенсивной терапии и повышенный уровень смертности [71]. Очень часто переливаемая кровь имеет большой период хранения в далеко не физиологических условиях и, конечно, эритроциты подвергаются повреждению, в первую очередь, мембраны. В условиях хранения реализуется своеобразное превращение «доктора Джекила в мистера Хайта», когда эритроцит превращается в некого монстра, что очень красочно отражено на фотографиях, выполненных с помощью микроскопа с высоким разрешением [73, 74].

Кроме того, переливание старой крови может привести к высвобождению свободного гемоглобина и свободного железа в результате гемолиза хранящихся эритроцитов [68, 74]. В условиях массивного внутрисосудистого гемолиза формируется недостаточность системы связывания, транспорта и утилизации ионов железа (Fe^{2+}), где выявляется недостаток способности трансферрина связать железо, так как он может связывать до 95 мг железа в сутки [3, 23, 75]. Избыток ионов Fe^{2+} оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий капилляров с развитием «капиллярной утечки» [76]. Также доказано прямое отрицательное

инотропное действие железа на миокард и его ингибирующее действие на тромбин, что приводит к снижению сердечного выброса и развитию коагулопатии [77]. Свободный гемоглобин, так же, как и ионы железа, ускоряет разложение гидроперекисей с образованием свободных радикалов, которые активируют новые цепи окисления. Свободный гемоглобин в этом отношении во много раз активнее ионов железа [52].

Заслуживает определенного сомнения и эффективность предложенного внутривенного ведения препаратов железа в дозе 1000 мг [78], которое противоречит физиологическим потребностям в железе, не говоря уже и механизме его усвоения, минуя 12-ти перстную кишку и при условии, что из 20–25 мг железа, принятого из пищи, усваивается только 3–5 мг [75]. Каким это образом внутривенные вливания железа превратились из малоэффективного и опасного вмешательства в безопасный краеугольный камень в лечении дефицита железа? В зависимости от массы тела, это может превысить установленный предел в 60 мг/кг для опасного токсического воздействия железа. Это значительно превышает предельную дозу в 20 мг на килограмм массы тела, достаточную для появления признаков токсичности у педиатрических пациентов [79].

В недавних проспективных клинических исследованиях риск инфузионных реакций средней и тяжелой степени был сопоставим среди всех современных препаратов, поражающих < 1% пациентов, но при этом, возникающим осложнением, поражающим уже 50–74% пациентов, получавших карбоксимальтозу железа является гипофосфатемия – или, точнее, синдром гиперфосфатурической гипофосфатемии, вызванный высоким содержанием фактора роста фибробластов, который вызывает гиповитаминоз D, гипокальциемию и вторичный гиперпаратиреоз [78]. Эти биохимические изменения могут вызвать серьезные и потенциально необратимые клинические осложнения, такие как боль в костях, остеомаляция и переломы.

Как известно, железо – мощный окислитель и окислительно-восстановительное железо может способствовать развитию окислительного стресса и повреждению тканей, катализируя при этом образование гидроксильных радикалов и перекисное окисление липидов. Как было показано в эксперименте, однократная внутривенная инъекция декстрана железа увеличивала окислительный стресс в тканях сердечно-сосудистой системы, что указывает на повышенную восприимчивость к опосредованной железом токсичности Однократная инъекция декстрана железа (500 мг/кг) у пяти из шести крыс с резекцией почки привела к окислительному стрессу в тканях сердечно-сосудистой системы на несколько недель [80]. Аналогичным образом, у пациентов, находящихся на диализе, наблюдался быстрый рост перекисного окисления липидов плазмы, а также окисления ДНК и белков после внутривенного введения железа [81, 82]. Но вот парадокс, оказывается, что пациенты, получавшие карбоксимальтозу железа, достигли удовлетворительных значений насыщения трансферрином и ферритином и у них было меньше поражений коронарных артерий и сердечно-сосудистых событий [83]. Вопреки физиологическим и патофизиологическим канонам! Хотя известно, перегрузка печени железом вызывает повышенную выработку гепсидина и повышение его уровня в плазме, что может активировать макрофаги атеросклеротических бляшек. Недавние исследования у пациентов, находящихся на

гемодиализе, получавших препараты железа внутривенно в дозах, рекомендованных текущими рекомендациями по лечению анемии, продемонстрировали высокий риск перегрузки железом (измеренные количественно с помощью магнитно-резонансной томографии) [84].

Частичная коррекция анемии с помощью рутинного применения рекомбинантных средств, стимулирующих эритропоэз (эритропоэтин), за последние три десятилетия значительно улучшила качество жизни большинства пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, снизив потребность в переливаниях крови и связанные с анемией заболевания. Но, применение эритропоэтина часто приводит к функциональному дефициту железа (так называемой железоограничивающей анемии) из-за массивного переноса запасенного железа в эритроидные клетки-предшественники и недостаточная мобилизация железа из восполненных запасов (связанная с высоким уровнем гепсидина), наряду с истинным дефицитом железа из-за потери крови, связанной с процедурой гемодиализа, уремической энтеропатией и забором крови [85].

Как показали недавние исследования аномалии стенки микрососудов, продемонстрированные с помощью капилляроскопии ногтевой пластинки у пациентов при системном склерозе, могут приводить к микрогеморрагическому отложению железа, получаемого из эритроцитов. Авторы предположили гипотезу, и прекрасно подтвердили в эксперименте, что перегрузка железом предрасполагает к образованию АФК, а поглощение железа, полученного из эритроцитов резидентными клетками, способствует фиброзу [86]. Далее авторы исследовали, влияет ли терапевтическое внутривенное введение железа на окислительное состояние циркулирующих мононуклеарных клеток. С этой целью трем участникам с железодефицитной анемией, которые ранее не получали парентерального лечения железом, вводили внутривенно железо карбоксимальтоза железа в течение 2 часов (500 мг Fe^{+3}, разведенных в 250 мл физиологического раствора). Оказалось, что терапевтическое введение железа действительно приводило к повышению уровня окислительного стресса, о чем свидетельствует более низкое соотношение ($P = 0,01$) общего и окисленного глутатиона (GSH/GSSG) и приводило к повреждению ДНК ($P = 0,002$) [87]. Это очень хорошо подтверждает результаты предыдущих исследований первичных фибробластов человека и эндотелиальных клеток, которые показали, что стареющие клетки накапливают внутриклеточное железо [88], наличие внутриклеточного лабильного железа является необходимым условием для развития старения, вызванного окислительным стрессом, и апоптоза [89]. Все дело в том, что эритроциты содержат чрезвычайно высокое количество железа (в 2000 раз больше по сравнению с сывороткой и почти 70% от общего количества железа в организме), и следовательно, повторяющаяся или вернее непрерывная экстравазация и лизис эритроцитов, наблюдаемые не только при системном склерозе но и при любом воспалении (как типовом патологическом процессе!), могут резко увеличить локальную концентрацию железа в тканях пациентов. Поэтому, внутривенное введение железа приводит к усилению окисления белка, которое будет более выражено у пациентов с более высоким исходным воспалительным статусом. А это позволяет констатировать, что железо может локально действовать как «топливо для костра» при состояниях, характеризующихся не только хроническим, но и острым воспалением.

Как и в случае с любым лекарственным средством, решения относительно лечения анемии воспаления наиболее значимы, когда польза и риск взвешиваются в контексте не только клинических и лабораторных характеристик конкретного пациента и данных мета-анализов, но и с учетом физико-химических и биологических характеристик лекарственного препарата, особенно таких, как препараты железа, «двуликого Януса».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый вывод, который можно постулировать в заключении обзора, позволяет утверждать, что каталитические железо-связывающие белки, высвобождаемые во время острых кризисов, такие как свободный гемоглобин и миоглобин, а также избыток железа, не связанного с трансферрином, могут вызвать окислительный стресс и потенцировать воспаление. Анемия воспаления – это не железодефицитная анемия, а анемия перераспределения железа. Гипоферремия в условиях воспаления – это общебиологический феномен, который реализуется за счет свойств гипсидина – «антибактериального» пептида.

Второй важный вывод – повышенные уровни железа, особенно в условиях перенасыщения трансферрина и присутствие железа, не связанного с трансферрином, очень тесно коррелируют с неблагоприятными клиническими исходами в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а факт перегрузки железом является постоянным и распространенным предиктором внутрибольничной смертности.

Третий вывод постулирует, что если нарушение регуляции гомеостаза железа наблюдаются столь часто при различных патологиях, то сегодня назрела необходимость, поиска потенциальных терапевтических стратегий для смягчения его пагубных последствий, что, в свою очередь, будет многообещающей терапевтической целью.

Четвертый вывод указывает, что если железо служит стержнем порочного круга при многих патологиях в отделениях интенсивной терапии и которые часто являются многофакторными, то выбор тактики лечения нарушенного гомеостаза железа, так же должен быть разнонаправленным.

Наконец, пятый вывод указывает на то, что пришло время рассмотреть различные терапевтические стратегии с позиций нормальной физиологии и патофизиологии, которые должны быть нацелены на механизмы, участвующие в метаболизме железа, включая не только традиционную хелатную терапию, но и, например, такой простой препарат как лактоферрин.

Сегодня уже нужно согласиться с фактом, что «железная» теория Дж. Л. Салливана, уже не теория, а аксиома, которая простирается не только на развитие сердечно-сосудистой патологии, но и на все критические состояния, если учесть факт развития эндотелиальной дисфункции за счет «железной агрессии» в условиях окислительного стресса, а вернее – дистресса, когда в условиях антиоксидантной недостаточности манифестируют токсические проявления железа. Организм умеет противостоять этой агрессии, осталось научиться только нам!

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Josephs HW. Absorption of iron as a problem in human physiology; a critical review. Blood. 1958;13(1):1–54. Laufberger V. Sur la cristallisation de la ferritine. Soc Chim Biol. 1937;19:1575–1582.

2. Kell DB. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and

other progressive inflammatory and degenerative diseases. BMC Med Genomics. 2009;2:2.

3. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. J Biol Chem. 2000;275(26):19906–12.

4. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. Adv Exp Med Biol. 2014;844:201-25. doi: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10.

5. Hower V, Mendes P, Torti FM, Laubenbacher R, Akman S, Shulaev V, Torti SV. A general map of iron metabolism and tissue-specific subnetworks. Mol Biosyst. 2009 May;5(5):422-43. doi: 10.1039/b816714c.

6. Huo C., Li G., Hu Y., Sun H. The Impacts of Iron Overload and Ferroptosis on Intestinal Mucosal Homeostasis and Inflammation. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:14195. doi: 10.3390/ijms232214195.

7. Schade A.L., Caroline L. Raw hen egg white and the role of iron in growth inhibition of Shigella dysenteriae, Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Saccharomyces cerevisiae. Science. 1944;100:14–15.

8. Schade A.L., Caroline L. An iron-binding component in human blood plasma. Science. 1946;104:340–341.

9. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. Annu. Rev. Med. 2011;62:347–360.

10. Шекспир Уильям. Король Лир. Переводчик: Пастернак Борис Леонидович. Издательство: Аркадия, 2021 г. Акт III. Сцена 7.

11. Collins H/L. Withholding iron as a cellular defence mechanism--friend or foe? Eur J Immunol. 2008 Jul;38(7):1803-6.

12. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Wyck DV, Meier Y, Larroque S, Perrin A, Roger SD. Erythropoietic response to oral iron in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease in the FIND-CKD trial . Clin Nephrol. 2017 Dec;88(12):301-310. doi: 10.5414/CN109198.

13. Apelberg R. Macrophage nutriprive antimicrobial mechanisms. J. Leuko. Biol. 2006;79:1117–1128. doi: 10.1189/jlb.0206079.

14. Barber M.F., Elde N.C. Nutritional immunity. Escape from bacterial iron piracy through rapid evolution of transferrin. Science. 2014; 346:1362–1366. doi: 10.1126/science.1259329.

15. Hider R.C., Kong X. Chemistry and biology of siderophores. Nat. Prod. Rep. 2010;27:637–657. doi: 10.1039/b906679a.

16. Kramer J., Özkaya Ö., Kümmerli R. Bacterial siderophores in community and host interactions. Nat. Rev. Microbiol. 2020;18:152–163. doi: 10.1038/s41579-019-0284-4.

17. Nairz M, Dichtl S, Schroll A, Haschka D, Tymoszuk P, Theurl I, et al.. Iron and innate antimicrobial immunity—Depriving the pathogen, defending the host. J Trace Elements Med Biol. 2018; 48:118–33. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.03.007.

18. Iatsenko I, Marra A, Boquete J-P, Peña J, Lemaitre B. Iron sequestration by transferrin 1 mediates nutritional immunity in drosophila melanogaster. Proc Natl Acad Sci. 2020; 117(13):7317–25. doi: 10.1073/pnas.1914830117.

19. Kao J-K, Wang S-C, Ho L-W, Huang S-W, Chang S-H, Yang R-C, et al. Chronic iron overload results in impaired bacterial killing of thp-1 derived macrophage through the inhibition of lysosomal acidification. PloS One. 2016; 11(5):e0156713. doi: 10.1371/journal.pone.0156713.

20. Krepuska M, Mayer B, Vitale-Cross L, Myneni VD, Boyajian MK, Németh K, et al. Bone marrow stromal cell-derived hepcidin has antimicrobial and immunomodulatory activities. Sci Rep. 2024;14(1):3986. doi: 10.1038/s41598-024-54227-1.

21. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease. Annu Rev Med. 2023; 74:261–77. doi: 10.1146/annurev-med-043021-032816/

22. Skaar EP. The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. PloS Pathog. 2010; 6(8):e1000949. doi: 10.1371/journal.ppat.1000949/

23. Mu Q, Chen L, Gao X, Shen S, Sheng W, Min J, Wang F. The role of iron homeostasis in remodeling immune function and regulating inflammatory disease. Sci Bull (Beijing). 2021; 66(17):1806-1816. doi: 10.1016/j.scib.2021.02.010.

24. Cartwright G, Lauristen M, Humphreys S, Jones P, Merrill I, Wintrobe M. The anemia associated with chronic infection. Sci (Washington) 1946; 103:72–3. doi: 10.1126/science.103.2664.72

25. Liu W, Zhang S, Nekhai S, Liu S. Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival. Curr Clin Microbiol Rep. 2020;7(2):13-19. doi: 10.1007/s40588-020-00140-w.

26. Silva AM, Moniz T, de Castro B, Rangel M. Human transferrin: an inorganic biochemistry perspective. Coordination Chem Rev. 2021; 449:214186. doi: 10.1016/j.ccr.2021.214186

27. Parrow NL, Fleming RE, Minnick MF. Sequestration and scavenging of iron in infection. Infect Immun. 2013; 81(10):3503–14. doi: 10.1128/IAI.00602-13

28. Jennifer B, Berg V, Modak M, Puck A, Seyerl-Jiresch M, Künig S, et al.. Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for human heme-albumin. Commun Biol. 2020; 3(1):1–13. doi: 10.1038/s42003-020-01294-5

29. Sienkiewicz M, Jaśkiewicz A, Tarasiuk A, Fichna J. Lactoferrin: an overview of its main functions, immunomodulatory and antimicrobial role, and clinical significance. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022; 62(22):6016–33. doi: 10.1080/10408398.2021.1895063

30. Abd El-Hack ME, Abdelnour SA, Kamal M, Khafaga AF, Shakoori AM, Bagadood RM, et al.. Lactoferrin: antimicrobial impacts, genomic guardian, therapeutic uses and clinical significance for humans and animals. Biomed Pharmacother. 2023; 164:114967. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114967

31. Kell DB, Pretorius E. No effects without causes: the iron dysregulation and dormant microbes hypothesis for chronic, inflammatory diseases. Biol Rev. 2018; 93(3):1518–57. doi: 10.1111/brv.12407

32. Baker HM, Baker EN. A structural perspective on lactoferrin function. Biochem Cell Biol 2012; 90(3):320–8. doi: 10.1139/o11-071

33. Goetzman E, Gong Z, Zhang B, Muzumdar R. Complex II Biology in Aging, Health, and Disease. Antioxidants (Basel). 202;12(7):1477

34. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al.. Ferritin–from iron, through inflammation and autoimmunity, to covid-19. J Autoimmun 2022; 126:102778. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778

35. Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: A family of molecules for iron storage, antioxidation and more. Biochim Biophys Acta (BBA)-General Subj 2009; 1790 (7):589–99. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.09.004

36. Fan Y, Zhang J, Cai L, Wang S, Liu C, Zhang Y, et al.. The effect of anti-inflammatory properties of ferritin light chain on lipopolysaccharide-induced inflammatory response in murine macrophages. Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Cell Res 2014; 1843(11):2775–83. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.06.015

37. Zhou F., Yu T., Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in W uhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395 (10229): 1054-1062.

38. Galli A., Svegliati-Baroni G., C eni E. et al. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via a M M P2-mediatedm echanism. Hepatology. 2005; 41 (5: 1074-1084.

39. Thursz M. Iron, haemochromatosis and thalassaemia as risk factors for fibrosis in hepatitis C virus infection. Gut 2007; 56, (5): 613-614.

40. Girelli D, Marchi G, Busti F, Vianello A. Iron metabolism in infections: Focus on COVID-19. Semin Hematol. 2021;58(3):182-187. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.07.001.

41. World Health Organization Antimicrobial Resistance. [(accessed on 15 February 2023)]. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702

42. Xl L, Gy Z, R G, N C. Ferroptosis in sepsis: The mechanism, the role and the therapeutic potential. Front Immunol. 2022; 5 (13):956361. doi: 10.3389/fimmu.2022.956361.

43. Guo J, Tuo QZ, Lei P. Iron, ferroptosis, and ischemic stroke. J Neurochem. 2023;165(4):487-520. doi: 10.1111/jnc.15807.

44. Bu ZQ, Yu HY, Wang J, He X, Cui YR, Feng JC, Feng J. Emerging Role of Ferroptosis in the Pathogenesis of Ischemic Stroke: A New Therapeutic Target? ASN Neuro. 2021; 13:17590914211037505. doi: 10.1177/17590914211037505.

45. Walker VJ, Agarwal A. Targeting Iron Homeostasis in Acute Kidney Injury. Semin Nephrol. 2016; 36(1):62-70. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.01.003.

46. Grange C, Lux F, Brichart T, David L, Couturier A, Leaf DE, Allaouchiche B, Tillement O. Iron as an emerging therapeutic target in critically ill patients. Crit Care. 2023; 27(1):475. doi: 10.1186/s13054-023-04759-1.

47. Orrico F, Laurance S, Lopez AC, Lefevre SD, Thomson L, Möller MN, Ostuni MA. Oxidative Stress in Healthy and Pathological Red Blood Cells. Biomolecules. 2023; 13 (8):1262. doi: 10.3390/biom13081262.

48. Kontoghiorghes G.J., Kontoghiorghe C.N. Iron and Chelation in Biochemistry and Medicine: New Approaches to Controlling Iron Metabolism and Treating Related Diseases. Cells. 2020;9:1456. doi: 10.3390/cells9061456.

49. Yoshida T., Prudent M., D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: Causes and potential clinical consequences. Blood Transfus. 2019;17:27–52. doi: 10.2450/2019.0217-18.

50. Fibach E. The Redox Balance and Membrane Shedding in RBC Production, Maturation, and Senescence. Front. Physiol. 2021; 12: 604738. doi: 10.3389/fphys.2021.604738.

51. Tzounakas V.L., Anastasiadi A.T., Lekka M.E., Papageorgiou E.G., Stamoulis K., Papassideri I.S., Kriebardis A.G., Antonelou M.H. Deciphering the Relationship Between Free and Vesicular Hemoglobin in Stored Red Blood Cell Units. Front. Physiol. 2022; 13: 840995. doi: 10.3389/fphys.2022.840995.

52. Kontoghiorghes GJ. Iron Load Toxicity in Medicine: From Molecular and Cellular Aspects to Clinical Implications. Int J Mol Sci. 2023;24 (16):12928. doi: 10.3390/ijms241612928.

53. Martins R, Knapp S. Heme and hemolysis in innate immunity: adding insult to injury. Curr Opin Immunol. 2018;50:14-20. doi: 10.1016/j.coi.2017.10.005.

54. Tangudu NK, Alan B, Vinchi F, Wörle K, Lai D, Vettorazzi S, Leopold K, Vujić Spasić M. Scavenging Reactive Oxygen Species Production Normalizes Ferroportin Expression and Ameliorates Cellular and Systemic Iron Disbalances in Hemolytic Mouse Model. Antioxid Redox Signal. 2018;29 (5):4 84-499. doi: 10.1089/ars.2017.7089.

55. Sullivan J. Iron and the sex difference in heart disease risk. The Lancet. 1981;3 17 (8233):1293–1294. doi: 10.1016/S0140-6736(81)92463-6.

56. Dutra FF, Bozza MT. Heme on innate immunity and inflammation. Front Pharmacol. 2014; 5:115. doi: 10.3389/fphar.2014.00115.

57. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот

термин? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17 (2: 76-84. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.

58. Ahluwalia N, Genoux A, Ferrieres J, Perret B, Carayol M, Drouet L, Ruidavets JB. Iron status is associated with carotid atherosclerotic plaques in middle-aged adults. J Nutr. 2010; 140 (4):812-6. doi: 10.3945/jn.109.110353.

59. Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. Viruses. 2020;13 (1):29. doi: 10.3390/v13010029.

60. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Федоров А.В., Ступин В.А., Жирникова М.Л., Юнин Е.К. и др. Способность гемоглобина и миоглобина вызывать спазм гладкой мускулатуры и ускорять разрушение тромбоцитов. Описание серотонин-ферропротеиновых рецепторов [Способность гемоглобина и миоглобина вызывать спазм гладкой мускулатуры и ускорять разрушение тромбоцитов. Описание серотонин-ферропротеиновых рецепторов]. Вестн Росс Акад. мед. наук. 1995; (12):45-51.

61. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. Cell Physiol Biochem. 2017; 44 (2):532-553. doi: 10.1159/000485089.

62. Valgimigli L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. Biomolecules. 2023; 13 (9):1291. doi: 10.3390/biom13091291.

63. Chatgilialoglu C. Biomarkers of Oxidative and Radical Stress. Biomolecules. 2024; 14 (2): 194. doi: 10.3390/biom14020194.

64. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012; 149 (5):1060-72. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.

65. Hirschhorn T, Stockwell B.R. The development of the concept of ferroptosis. Free Radic Biol Med. 2019; 133: 130–143. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043.

66. Chen X, Yu C, Kang R, Tang D. Iron metabolism in ferroptosis. Front Cell Dev Biol. 2020; 8: 590226. doi: 10.3389/fcell.2020.590226.

67. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood. 2019; 133 (1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.

68. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. Hematol Oncol Clin N Am. 2014; 28 (4): 671–681. doi: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.

69. Walsh OM, Davis K, Gatward J. Reducing inappropriate arterial blood gas testing in a level III intensive care unit: a before-and-after observational study. Crit Care Resusc. 2023; 22 (4): 370-377. doi: 10.51893/2020.4.OA10.

70. Jiang Y, Jiang FQ, Kong F, An MM, Jin BB, Cao D, Gong P. Inflammatory anemia-associated parameters are related to 28-day mortality in patients with sepsis admitted to the ICU: a preliminary observational study. Ann Intensive Care. 2019; 9 (1): 67. doi: 10.1186/s13613-019-0542-7.

71. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood. 2019; 133 (1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.

72. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. J Crit Care 2001; 16 (1): 36–41.

73. Мороз В.В., Голубев А.М., Козлова Е.К., Афанасьев А.В., Гудкова О.Е., Новодержкина И.С., и др. Динамика морфологических изменений эритроцитов и биохимических показателей консервированной цельной крови в различные сроки хранения. Общая реаниматология. 2013;9(1):5. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-5.

74. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. Adv Exp Med Biol. 2014;844:201-25. doi: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10.

75. Madsen MC, Podieh F, Overboom MC, Thijs A, den Heijer M, Hordijk PL. The effect of circulating iron on barrier integrity of primary human endothelial cells. Sci Rep. 2023 Oct 6;13(1):16857. doi: 10.1038/s41598-023-44122-6.

76. Yerigeri K. Hemochromatosis in an Adult Female With Previous Iron Deficiency Anemia on Iron Supplementation. Cureus. 2023; 15 (12):e50166.

77. Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. Mol Aspects Med. 2020; 75: 100862. doi: 10.1016/j.mam.2020.100862.

78. Abdel Haleem SEA. Management of Acute Ferrous Sulfate Poisoning Using Activated Charcoal Monotherapy: A Case Report. Cureus. 2023; 15 (12):e49972. doi: 10.7759/cureus.49972.

79. Lim CS, Vaziri ND. The effects of iron dextran on the oxidative stress in cardiovascular tissues of rats with chronic renal failure. Kidney Int. 2004; 65 (5):1802-9. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00580.x

80. Salahudeen A, Oliver B, Bower J, et al. Increase in plasma esterified F2 isoprostanes following intravenous iron infusion in patients on hemodialysis. Kidney Int. 2001; 60: 1525–31.

81. Tovbin D, Mazor T, Vorobiov M, et al. Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. Am J Kidney Dis. 2002;40:1005–12.

82. Righini M, Dalmastri V, Capelli I, Orsi C, Donati G, Pallotti MG, Pedone C, Casella G, Chieco P, LA Manna G. Intravenous Iron Replacement Therapy Improves Cardiovascular Outcomes in Hemodialysis Patients. In Vivo. 2021; 35 (3):1617-1624. doi: 10.21873/invivo.12419.

83. Rostoker G. When should iron supplementation in dialysis patients be avoided, minimized or withdrawn? Semin Dial. 2019; 32 (1):22-29. doi: 10.1111/sdi.12732.

84. Fishbane S. Balance of benefit and risk in intravenous iron treatment in chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2016;36:119-123. Rostoker G, Vaziri ND. Iatrogenic iron overload and its potential consequences in patients on hemodialysis. Presse Med. 2017; 46 (12 Pt 2): e312-e328.

85. Sfikakis PP, Vlachogiannis NI, Ntouros PA, Mavrogeni S, Maris TG, Karantanas AH, Souliotis VL. Microvasculopathy-Related Hemorrhagic Tissue Deposition of Iron May Contribute to Fibrosis in Systemic Sclerosis: Hypothesis-Generating Insights from the Literature and Preliminary Findings. Life (Basel). 2022; 12 (3): 430. doi: 10.3390/life12030430.

86. Romano E, Rosa I, Manetti M. Advances in Systemic Sclerosis: From Pathogenetic Pathways toward. Novel Therapeutic Targets. Life (Basel). 2023; 13 (2):513. doi: 10.3390/life13020513.

87. Killilea D.W., Atamna H., Liao C., Ames B.N. Iron Accumulation during Cellular Senescence in Human Fibroblasts in Vitro. Antioxid. Redox Signal. 2003; 5: 507516.doi:10.1089/152308603770310158

88. Barbouti A., Lagopati N., Veroutis D., Goulas V., Evangelou K., Kanavaros P., Gorgoulis V.G., Galaris D. Implication of Dietary Iron-Chelating Bioactive Compounds in Molecular Mechanisms of Oxidative Stress-Induced Cell Ageing. Antioxidants. 2021; 10: 491. doi: 10.3390/antiox10030491.

REFERENCES

1. Josephs HW. Absorption of iron as a problem in human physiology; a critical review. Blood. 1958;13(1):1–54. Laufberger V. Sur la cristallisation de la ferritine. Soc Chim Biol. 1937;19:1575–1582.

2. Kell DB. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major

contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. BMC Med Genomics. 2009;2:2.

3. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. J Biol Chem. 2000;275(26):19906–12.

4. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. Adv Exp Med Biol. 2014;844:201-25. doi: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10.

5. Hower V, Mendes P, Torti FM, Laubenbacher R, Akman S, Shulaev V, Torti SV. A general map of iron metabolism and tissue-specific subnetworks. Mol Biosyst. 2009 May;5(5):422-43. doi: 10.1039/b816714c.

6. Huo C., Li G., Hu Y., Sun H. The Impacts of Iron Overload and Ferroptosis on Intestinal Mucosal Homeostasis and Inflammation. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:14195. doi: 10.3390/ijms232214195.

7. Schade A.L., Caroline L. Raw hen egg white and the role of iron in growth inhibition of Shigella dysenteriae, Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Saccharomyces cerevisiae. Science. 1944;100:14–15.

8. Schade A.L., Caroline L. An iron-binding component in human blood plasma. Science. 1946;104:340–341.

9. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. Annu. Rev. Med. 2011;62:347–360.

10. Shekspir Uil'yam. Korol' Lir [King Lear]. Perevodchik: Pasternak Boris Leonidovich. Izdatel'stvo: Arkadiya, 2021 g. Akt III. Scena 7. (in Russian)

11. Collins H/L. Withholding iron as a cellular defence mechanism--friend or foe? Eur J Immunol. 2008 Jul;38(7):1803-6.

12. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Wyck DV, Meier Y, Larroque S, Perrin A, Roger SD. Erythropoietic response to oral iron in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease in the FIND-CKD trial . Clin Nephrol. 2017 Dec;88(12):301-310. doi: 10.5414/CN109198.

13. Apelberg R. Macrophage nutriprive antimicrobial mechanisms. J. Leuko. Biol. 2006;79:1117–1128. doi: 10.1189/jlb.0206079.

14. Barber M.F., Elde N.C. Nutritional immunity. Escape from bacterial iron piracy through rapid evolution of transferrin. Science. 2014; 346:1362–1366. doi: 10.1126/science.1259329.

15. Hider R.C., Kong X. Chemistry and biology of siderophores. Nat. Prod. Rep. 2010;27:637–657. doi: 10.1039/b906679a.

16. Kramer J., Özkaya Ö., Kümmerli R. Bacterial siderophores in community and host interactions. Nat. Rev. Microbiol. 2020;18:152–163. doi: 10.1038/s41579-019-0284-4.

17. Nairz M, Dichtl S, Schroll A, Haschka D, Tymoszuk P, Theurl I, et al. Iron and innate antimicrobial immunity—Depriving the pathogen, defending the host. J Trace Elements Med Biol. 2018; 48:118–33. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.03.007.

18. Iatsenko I, Marra A, Boquete J-P, Peña J, Lemaitre B. Iron sequestration by transferrin 1 mediates nutritional immunity in drosophila melanogaster. Proc Natl Acad Sci. 2020; 117(13):7317–25. doi: 10.1073/pnas.1914830117.

19. Kao J-K, Wang S-C, Ho L-W, Huang S-W, Chang S-H, Yang R-C, et al. Chronic iron overload results in impaired bacterial killing of thp-1 derived macrophage through the inhibition of lysosomal acidification. PloS One. 2016; 11(5):e0156713. doi: 10.1371/journal.pone.0156713.

20. Krepuska M, Mayer B, Vitale-Cross L, Myneni VD, Boyajian MK, Németh K, et al. Bone marrow stromal cell-derived hepcidin has antimicrobial and immunomodulatory activities. Sci Rep. 2024;14(1):3986. doi: 10.1038/s41598-024-54227-1.

21. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease. Annu Rev Med. 2023; 74:261–77. doi: 10.1146/annurev-med-043021-032816/

22. Skaar EP. The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. PloS Pathog. 2010; 6(8):e1000949. doi: 10.1371/journal.ppat.1000949/

23. Mu Q, Chen L, Gao X, Shen S, Sheng W, Min J, Wang F. The role of iron homeostasis in remodeling immune function and regulating inflammatory disease. Sci Bull (Beijing). 2021; 66(17):1806-1816. doi: 10.1016/j.scib.2021.02.010.

24. Cartwright G, Lauristen M, Humphreys S, Jones P, Merrill I, Wintrobe M. The anemia associated with chronic infection. Sci (Washington) 1946; 103:72–3. doi: 10.1126/science.103.2664.72

25. Liu W, Zhang S, Nekhai S, Liu S. Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival. Curr Clin Microbiol Rep. 2020;7(2):13-19. doi: 10.1007/s40588-020-00140-w.

26. Silva AM, Moniz T, de Castro B, Rangel M. Human transferrin: an inorganic biochemistry perspective. Coordination Chem Rev. 2021; 449:214186. doi: 10.1016/j.ccr.2021.214186

27. Parrow NL, Fleming RE, Minnick MF. Sequestration and scavenging of iron in infection. Infect Immun. 2013; 81(10):3503–14. doi: 10.1128/IAI.00602-13

28. Jennifer B, Berg V, Modak M, Puck A, Seyerl-Jiresch M, Künig S, et al.. Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for human heme-albumin. Commun Biol. 2020; 3(1):1–13. doi: 10.1038/s42003-020-01294-5

29. Sienkiewicz M, Jaśkiewicz A, Tarasiuk A, Fichna J. Lactoferrin: an overview of its main functions, immunomodulatory and antimicrobial role, and clinical significance. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022; 62(22):6016–33. doi: 10.1080/10408398.2021.1895063

30. Abd El-Hack ME, Abdelnour SA, Kamal M, Khafaga AF, Shakoori AM, Bagadood RM, et al.. Lactoferrin: antimicrobial impacts, genomic guardian, therapeutic uses and clinical significance for humans and animals. Biomed Pharmacother. 2023; 164:114967. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114967

31. Kell DB, Pretorius E. No effects without causes: the iron dysregulation and dormant microbes hypothesis for chronic, inflammatory diseases. Biol Rev. 2018; 93(3):1518–57. doi: 10.1111/brv.12407

32. Baker HM, Baker EN. A structural perspective on lactoferrin function. Biochem Cell Biol 2012; 90(3):320–8. doi: 10.1139/o11-071

33. Goetzman E, Gong Z, Zhang B, Muzumdar R. Complex II Biology in Aging, Health, and Disease. Antioxidants (Basel). 202;12(7):1477

34. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al.. Ferritin–from iron, through inflammation and autoimmunity, to covid-19. J Autoimmun 2022; 126:102778. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778

35. Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: A family of molecules for iron storage, antioxidation and more. Biochim Biophys Acta (BBA)-General Subj 2009; 1790 (7):589–99. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.09.004

36. Fan Y, Zhang J, Cai L, Wang S, Liu C, Zhang Y, et al.. The effect of anti-inflammatory properties of ferritin light chain on lipopolysaccharide-induced inflammatory response in murine macrophages. Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Cell Res 2014; 1843(11):2775–83. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.06.015

37. Zhou F., Yu T., Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in W uhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395 (10229): 1054-1062.

38. Galli A., Svegliati-Baroni G., C eni E. et al. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via a M M P2-mediatedm echanism. Hepatology. 2005; 41 (5: 1074-1084.

39. Thursz M. Iron, haemochromatosis and thalassaemia as risk factors for fibrosis

in hepatitis C virus infection. Gut 2007; 56, (5): 613-614.

40. Girelli D, Marchi G, Busti F, Vianello A. Iron metabolism in infections: Focus on COVID-19. Semin Hematol. 2021;58(3):182-187. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.07.001.

41. World Health Organization Antimicrobial Resistance. [(accessed on 15 February 2023)]. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702

42. Xl L, Gy Z, R G, N C. Ferroptosis in sepsis: The mechanism, the role and the therapeutic potential. Front Immunol. 2022; 5 (13):956361. doi: 10.3389/fimmu.2022.956361.

43. Guo J, Tuo QZ, Lei P. Iron, ferroptosis, and ischemic stroke. J Neurochem. 2023;165(4):487-520. doi: 10.1111/jnc.15807.

44. Bu ZQ, Yu HY, Wang J, He X, Cui YR, Feng JC, Feng J. Emerging Role of Ferroptosis in the Pathogenesis of Ischemic Stroke: A New Therapeutic Target? ASN Neuro. 2021; 13:17590914211037505. doi: 10.1177/17590914211037505.

45. Walker VJ, Agarwal A. Targeting Iron Homeostasis in Acute Kidney Injury. Semin Nephrol. 2016; 36(1):62-70. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.01.003.

46. Grange C, Lux F, Brichart T, David L, Couturier A, Leaf DE, Allaouchiche B, Tillement O. Iron as an emerging therapeutic target in critically ill patients. Crit Care. 2023; 27(1):475. doi: 10.1186/s13054-023-04759-1.

47. Orrico F, Laurance S, Lopez AC, Lefevre SD, Thomson L, Möller MN, Ostuni MA. Oxidative Stress in Healthy and Pathological Red Blood Cells. Biomolecules. 2023; 13 (8):1262. doi: 10.3390/biom13081262.

48. Kontoghiorghes G.J., Kontoghiorghe C.N. Iron and Chelation in Biochemistry and Medicine: New Approaches to Controlling Iron Metabolism and Treating Related Diseases. Cells. 2020;9:1456. doi: 10.3390/cells9061456.

49. Yoshida T., Prudent M., D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: Causes and potential clinical consequences. Blood Transfus. 2019;17:27–52. doi: 10.2450/2019.0217-18.

50. Fibach E. The Redox Balance and Membrane Shedding in RBC Production, Maturation, and Senescence. Front. Physiol. 2021; 12: 604738. doi: 10.3389/fphys.2021.604738.

51. Tzounakas V.L., Anastasiadi A.T., Lekka M.E., Papageorgiou E.G., Stamoulis K., Papassideri I.S., Kriebardis A.G., Antonelou M.H. Deciphering the Relationship Between Free and Vesicular Hemoglobin in Stored Red Blood Cell Units. Front. Physiol. 2022; 13: 840995. doi: 10.3389/fphys.2022.840995.

52. Kontoghiorghes GJ. Iron Load Toxicity in Medicine: From Molecular and Cellular Aspects to Clinical Implications. Int J Mol Sci. 2023;24 (16):12928. doi: 10.3390/ijms241612928.

53. Martins R, Knapp S. Heme and hemolysis in innate immunity: adding insult to injury. Curr Opin Immunol. 2018;50:14-20. doi: 10.1016/j.coi.2017.10.005.

54. Tangudu NK, Alan B, Vinchi F, Wörle K, Lai D, Vettorazzi S, Leopold K, Vujić Spasić M. Scavenging Reactive Oxygen Species Production Normalizes Ferroportin Expression and Ameliorates Cellular and Systemic Iron Disbalances in Hemolytic Mouse Model. Antioxid Redox Signal. 2018;29 (5):4 84-499. doi: 10.1089/ars.2017.7089.

55. Sullivan J. Iron and the sex difference in heart disease risk. The Lancet. 1981;3 17 (8233):1293–1294. doi: 10.1016/S0140-6736(81)92463-6.

56. Dutra FF, Bozza MT. Heme on innate immunity and inflammation. Front Pharmacol. 2014; 5:115. doi: 10.3389/fphar.2014.00115.

57. Vlasov T.D., Petrishchev N.N., Lazovskaya O.A. Disfunkciya endoteliya. Pravil'no li my ponimaem etot termin? [Endothelial dysfunction. Do we understand this term correctly?] / Vestnik anesteziologii

i reanimatologii. 2020; 17 (2: 76-84. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84. (in Russian)

58. Ahluwalia N, Genoux A, Ferrieres J, Perret B, Carayol M, Drouet L, Ruidavets JB. Iron status is associated with carotid atherosclerotic plaques in middle-aged adults. J Nutr. 2010; 140 (4):812-6. doi: 10.3945/jn.109.110353.

59. Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. Viruses. 2020;13 (1):29. doi: 10.3390/v13010029.

60. Simonenkov AP, Fedorov VD, Fedorov AV, Stupin VA, Zhirnikova ML, Iunin EK, Kondakov SA. Sposobnost' gemoglobina i mioglobina vyzyvat' spazm gladkoĭ muskulatury i uskoriat' razrushenie trombotsitov. Opisanie serotonin-ferroproteinovykh retseptorov [The ability of hemoglobin and myoglobin to evoke a spasm of the smooth musculature and to accelerate thrombocyte destruction. A description of serotonin-ferroprotein receptors]. Vestn Ross Akad Med Nauk. 1995;(12):45-51. (in Russian)

61. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. Cell Physiol Biochem. 2017; 44 (2):532-553. doi: 10.1159/000485089.

62. Valgimigli L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. Biomolecules. 2023; 13 (9):1291. doi: 10.3390/biom13091291.

63. Chatgilialoglu C. Biomarkers of Oxidative and Radical Stress. Biomolecules. 2024; 14 (2): 194. doi: 10.3390/biom14020194.

64. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012; 149 (5):1060-72. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.

65. Hirschhorn T, Stockwell B.R. The development of the concept of ferroptosis. Free Radic Biol Med. 2019; 133: 130–143. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043.

66. Chen X, Yu C, Kang R, Tang D. Iron metabolism in ferroptosis. Front Cell Dev Biol. 2020; 8: 590226. doi: 10.3389/fcell.2020.590226.

67. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood. 2019; 133 (1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.

68. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. Hematol Oncol Clin N Am. 2014; 28 (4): 671–681. doi: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.

69. Walsh OM, Davis K, Gatward J. Reducing inappropriate arterial blood gas testing in a level III intensive care unit: a before-and-after observational study. Crit Care Resusc. 2023; 22 (4): 370-377. doi: 10.51893/2020.4.OA10.

70. Jiang Y, Jiang FQ, Kong F, An MM, Jin BB, Cao D, Gong P. Inflammatory anemia-associated parameters are related to 28-day mortality in patients with sepsis admitted to the ICU: a preliminary observational study. Ann Intensive Care. 2019; 9 (1): 67. doi: 10.1186/s13613-019-0542-7.

71. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood. 2019; 133 (1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.

72. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. J Crit Care 2001; 16 (1): 36–41.

73. Moroz V.V., Golubev A.M., Kozlova E.K., Afanas'ev A.V., Gudkova O.E., Novoderzhkina I.S., i dr. Dinamika morfologicheskih izmenenij eritrocitov i biohimicheskih pokazatelej konservirovannoj cel'noj krovi v razlichnye sroki hraneniya [Dynamics of morphological changes in red blood cells and biochemical parameters of preserved whole blood at different storage periods].

Obshchaya reanimatologiya. 2013;9(1):5. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-5. (in Russian)

74. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. Adv Exp Med Biol. 2014;844:201-25. doi: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10.

75. Madsen MC, Podieh F, Overboom MC, Thijs A, den Heijer M, Hordijk PL. The effect of circulating iron on barrier integrity of primary human endothelial cells. Sci Rep. 2023 Oct 6;13(1):16857. doi: 10.1038/s41598-023-44122-6.

76. Yerigeri K. Hemochromatosis in an Adult Female With Previous Iron Deficiency Anemia on Iron Supplementation. Cureus. 2023; 15 (12):e50166.

77. Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. Mol Aspects Med. 2020; 75: 100862. doi: 10.1016/j.mam.2020.100862.

78. Abdel Haleem SEA. Management of Acute Ferrous Sulfate Poisoning Using Activated Charcoal Monotherapy: A Case Report. Cureus. 2023; 15 (12):e49972. doi: 10.7759/cureus.49972.

79. Lim CS, Vaziri ND. The effects of iron dextran on the oxidative stress in cardiovascular tissues of rats with chronic renal failure. Kidney Int. 2004; 65 (5):1802-9. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00580.x

80. Salahudeen A, Oliver B, Bower J, et al. Increase in plasma esterified F2 isoprostanes following intravenous iron infusion in patients on hemodialysis. Kidney Int. 2001; 60: 1525–31.

81. Tovbin D, Mazor T, Vorobiov M, et al. Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. Am J Kidney Dis. 2002;40:1005–12.

82. Righini M, Dalmastri V, Capelli I, Orsi C, Donati G, Pallotti MG, Pedone C, Casella G, Chieco P, LA Manna G. Intravenous Iron Replacement Therapy Improves Cardiovascular Outcomes in Hemodialysis Patients. In Vivo. 2021; 35 (3):1617-1624. doi: 10.21873/invivo.12419.

83. Rostoker G. When should iron supplementation in dialysis patients be avoided, minimized or withdrawn? Semin Dial. 2019; 32 (1):22-29. doi: 10.1111/sdi.12732.

84. Fishbane S. Balance of benefit and risk in intravenous iron treatment in chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2016;36:119-123. Rostoker G, Vaziri ND. Iatrogenic iron overload and its potential consequences in patients on hemodialysis. Presse Med. 2017; 46 (12 Pt 2): e312-e328.

85. Sfikakis PP, Vlachogiannis NI, Ntouros PA, Mavrogeni S, Maris TG, Karantanas AH, Souliotis VL. Microvasculopathy-Related Hemorrhagic Tissue Deposition of Iron May Contribute to Fibrosis in Systemic Sclerosis: Hypothesis-Generating Insights from the Literature and Preliminary Findings. Life (Basel). 2022; 12 (3): 430. doi: 10.3390/life12030430.

86. Romano E, Rosa I, Manetti M. Advances in Systemic Sclerosis: From Pathogenetic Pathways toward. Novel Therapeutic Targets. Life (Basel). 2023; 13 (2):513. doi: 10.3390/life13020513.

87. Killilea D.W., Atamna H., Liao C., Ames B.N. Iron Accumulation during Cellular Senescence in Human Fibroblasts in Vitro. Antioxid. Redox Signal. 2003; 5: 507–516. doi: 10.1089/152308603770310158.

88. Barbouti A., Lagopati N., Veroutis D., Goulas V., Evangelou K., Kanavaros P., Gorgoulis V.G., Galaris D. Implication of Dietary Iron-Chelating Bioactive Compounds in Molecular Mechanisms of Oxidative Stress-Induced Cell Ageing. Antioxidants. 2021; 10: 491. doi: 10.3390/antiox10030491.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Орлов Юрий Петрович
- д. мед. н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Омского государственного медицинского университета
- Почтовый адрес: Россия, 644043, ул. Ленина 12
- E-mail: orlov-up@mail.ru

Говорова Наталья Валерьевна
- д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Омского государственного медицинского университета

Кондратьев Аркадий Иванович
- к. мед. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Омского государственного медицинского университета

Байтугаева Галина Абукановна
- к. мед. н, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Омского государственного медицинского университета

Резвых Виктор Витальевич
- ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Омского государственного медицинского университета