Вестник Пермского университета. Серия Биология. 2026. Т. 17, вып. 3. С. 333–340.
Bulletin of Perm University. Biology. 2026. Vol. 17, iss. 3. P. 333–340.

ИММУНОЛОГИЯ

Научная статья
УДК 571.27:618.2:612.112.91
EDN: TWYDES
http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2026-3-333-340

Регуляция гепсидином продукции цитокинов, фактора роста эндотелия сосудов, гранзима А CD8⁺Т-лимфоцитами

Екатерина Григорьевна Орлова[1, 2], **Ольга Леонидовна Горбунова**[1], **Ольга Александровна Логинова**[1]

[1] Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия
[2] Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия
Автор, ответственный за переписку: Екатерина Григорьевна Орлова, orlova_katy@mail.ru

Аннотация. Изучено влияние пептидного гормона гепсидина, регулирующего обмен ионов железа, на продукцию интерлейкина 10 (interleukin-10, IL-10), трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF-beta), фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), гранзима А цитотоксическими CD8⁺Т-лимфоцитами условно здоровых небеременных женщин в системе *in vitro*. Влияние гепсидина исследовали в концентрациях, характерных для I (20 нг/мл) и III (2 нг/мл) триместров беременности, а также для анемии воспаления (200 нг/мл). Установлено, что гепсидин в исследуемых концентрациях не влияет на продукцию противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF-beta, гранзима А, но модулирует синтез VEGF. Полученные результаты расширяют наше понимание механизмов реализации иммуномодулирующей активности гепсидина в отношении цитотоксических CD8⁺Т-лимфоцитов в аспекте физиологической беременности и воспалении.

Ключевые слова: гепсидин, CD8⁺Т-лимфоциты, IL-10, TGF-beta, гранзим А, VEGF

Для цитирования: Орлова Е. Г., Горбунова О. Л., Логинова О. А. Регуляция гепсидином продукции цитокинов, фактора роста эндотелия сосудов, гранзима А CD8⁺Т-лимфоцитами // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2026. Т. 17, вып. 3. С. 333–340. http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2026-3-333-340.

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-25-00388.

IMMUNOLOGY

Original article

Hepcidin regulation of the production of cytokines, vascular endothelial growth factor, and granzyme A by CD8⁺T-lymphocytes

Ekaterina G. Orlova[1, 2], **Olga L. Gorbunova**[1], **Olga A. Loginova**[1]

[1] Perm Federal Research Center, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the RAS, Perm, Russia
[2] Perm State University, Perm, Russia
Corresponding author: Ekaterina G. Orlova, orlova_katy@mail.ru

Abstract. The effect of the peptide hormone hepcidin, which regulates iron metabolism, on the production of interleukin 10 (IL-10), transforming growth factor beta (TGF-beta), vascular endothelial growth factor (VEGF), and granzyme A by cytotoxic CD8⁺ T-lymphocytes from healthy non-pregnant women was studied *in vitro*. The effect of hepcidin was studied at concentrations characteristic of the first (20 ng/ml) and third (2 ng/ml) trimesters of pregnancy, as well as for anemia of inflammation (200 ng/ml). It was found that hepcidin at the studied concentrations does not affect the production of anti-inflammatory cytokines IL-10 and TGF-beta, granzyme A, but modulates VEGF synthesis. The obtained results expand our understanding of the mechanisms of hepcidin's immunomodulatory activity towards cytotoxic CD8+ T-lymphocytes in the context of physiological pregnancy and inflammation.

Keywords: hepcidin, CD8⁺ T- lymphocytes, IL-10, TGF-beta, granzyme A, VEGF

For citation: Orlova E. G., Gorbunova O. L., Loginova O. A. [Hepcidin regulation of the production of cytokines, vascular endothelial growth factor, and granzyme A by CD8⁺T-lymphocytes]. *Bulletin of Perm University. Biology*. Vol. 17, iss. 3 (2026): pp. 333-340. (In Russ.). http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2026-3-333-340.

Financing: this study was carried out by Russian Science Foundation: N 25-25-00388.

© Орлова Е. Г., Горбунова О. Л., Логинова О. А., 2026

Введение

Пептидный гормон гепсидин является одним из ведущих регуляторов метаболизма ионов железа [Park et al., 2001; Orlova, Gorbunova, 2026]. Гормон синтезируется, главным образом, клетками печени и снижает уровень ионов железа в сыворотке крови. Механизм реализации эффектов гормона связан с угнетением абсорбции железа энтероцитами и реабсорбции нефроцитами [Park et al., 2001]. На клеточном уровне гормон взаимодействует с ферропортином – белком-экспортером ионов железа, вызывая его деградацию, что приводит к накоплению ионов железа в клетках [Park et al., 2001]. Избыток ионов железа и высокий уровень холо-трансферрина – переносчика ионов железа в плазме, стимулируют синтез гепсидина гепатоцитами, макрофагами ретикулоэндотелиальной системы и энтероцитами [Ramos et al., 2011]. Наоборот, снижение концентрации железа в плазме угнетает синтез гепсидина в этих клетках [Fleming, Sly, 2001]. Генетические дефекты выработки и секреции гепсидина ассоциированы с избыточным усвоением железа и развитием наследственного гемохроматоза [Pietrangelo, 2004].

При физиологической беременности потребность в ионах железа существенно нарастает, а уровень гепсидина снижается пропорционально сроку беременности, что необходимо для роста плаценты и обеспечения плода достаточным количеством железа [Koenig et al., 2014]. Выявлено, что при беременности гепсидин препятствует транспортировке ионов железа через плаценту [Nemeth, Ganz, 2009; Fisher, Nemeth, 2017]. Повышение же его концентрации в организме матери за счет введения экзогенного гормона приводит к анемии плода и его гибели [Sangkhae et al., 2020]. Тогда как нарушение выработки гепсидина у матери приводит к рождению потомства с избытком железа в организме [Sangkhae et al., 2020]. Все вышесказанное свидетельствует о важной роли гепсидина в механизмах, обеспечивающих успешное развитие беременности.

Воспаление является мощным индуктором экспрессии гепсидина. При воспалительных процессах уровень гормона существенно увеличивается под влиянием провоспалительных цитокинов и стимуляции толл-рецепторов, что приводит к развитию анемии воспаления, ограничивающей доступность ионов железа для патогенных бактерий [Nemeth et al., 2003; Kautz et al., 2014]. Увеличение уровня гепсидина при воспалительных процессах при беременности приводит к ее неблагоприятному исходу [Bothwell, 2000]. Показано, что у женщин с беременностью, осложненной воспалительными процессами и дефицитом питательных веществ, повышенный уровень гепсидина являлся основным фактором, определяющим задержку внутриутробного развития плода [Gonzalez-Fernandez et al., 2021]. Такое тяжелое осложнение беременности, как преэклампсия, сопровождается одновременным увеличением концентрации ионов железа в плазме и уровня гепсидина, что свидетельствует о нарушении механизмов реализации эффектов гормона [Toldi et al., 2010] и потенциально влияет на доступность железа для плацентарного переноса. При этом преэклампсия сопровождается существенным усилением цитотоксической активности $CD8^+$Т-лимфоцитов, подавление функций которых играет критическую роль для предотвращения иммунной атаки на клетки полуаллогенного плода. Можно полагать, что гепсидин и уровень ионов железа влияют на реализацию функций $CD8^+$Т-лимфоцитов, однако эти вопросы остаются неизученными. Данное предположение подтверждается исследованиями, проведенными на мышах, где убедительно показано, что дефицит ионов железа подавляет развитие и функции вирус-специфичных $CD8^+$Т-клеток, а гепсидин регулирует экспрессию активационных молекул и пролиферацию $CD8^+$ Т-клеток [Frost et al., 2021].

Известно, что развитие периферической иммунной толерантности при физиологической беременности опосредовано, в том числе, миграцией цитотоксических $CD8^+$Т-лимфоцитов в зону фето-плацентарного контакта, трансформацией их функций с усилением регуляторной, фетотрофической, ангиогенной активности [Li et al., 2025]. Тогда как повышение цитотоксической активности $CD8^+$Т-лимфоцитов, реализуемой путем секреции гранзимов, гранулизинов, провоспалительных цитокинов, ассоциировано с абортами. При физиологической беременности в зоне фето-плацентарного контакта повышается концентрация противовоспалительных цитокинов: интерлейкина 10 (interleukin-10, IL-10) и трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF-beta), препятствующих реализации цитотоксической функции клеток иммунной системы и отторжению плода, а также факторов васкуляризации, среди которых наиболее изученным является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), необходимый для ангиогенеза и роста плаценты [Ширшев, 2009]. Показано, что цитотоксические $CD8^+$Т-лимфоциты с регуляторной активностью в зоне фето-плацентарного контакта также участвуют в продукции вышеупомянутых молекул [Li et al., 2025], однако роль гепсидина в регуляции этой функции в аспекте беременности не изучена.

Цель работы – изучить влияние гепсидина в концентрациях, характерных для I (20 нг/мл) и III (2 нг/мл) триместров физиологической беременности, а также для анемии воспаления (200 нг/мл), на про-

дукцию гранзима А, VEGF, противовоспалительных цитокинов IL-10, TGF-beta цитотоксическими $CD8^+$Т-лимфоцитами *in vitro*.

Материалы и методы исследования

В работе использовали периферическую венозную кровь условно-здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста (от 23 до 38 лет) в I фазе (фолликулярной) менструального цикла (n = 7). Критериями включения в эксперимент являлись: отсутствие острых и хронических соматических, эндокринных, аутоиммунных, генетических заболеваний, отрицание диет, прием контрацептивных, гормональных, противовоспалительных или антибактериальных препаратов. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, одобрены локальным этическим комитетом ИЭГМ УрО РАН и соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого участника исследования получено информированное добровольное согласие.

Периферическую венозную кровь получали из локтевой вены утром натощак в вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой в качестве антикоагулянта после не менее чем 8 ч голодания. Затем на градиенте плотности фиколл-верографина (1.077 г/см^3) выделяли мононуклеарные клетки. После этого методом негативной иммуномагнитной сепарации выделяли $CD8^+$Т-лимфоциты с использованием набора Human CD8 T Cell Isolation Kit MojoSort (BioLegend, США) согласно инструкции производителя. Количество выделенных $CD3^+CD8^+$лимфоцитов после иммуномагнитной сепарации, чистоту выделения и жизнеспособность оценивали методом проточной цитометрии. Для этого клетки окрашивали LIVE/DEAD-Zombie UV™ красителем, а также моноклональными антителами к молекулам CD3 и к CD8 (Biolegend, США). Стратегия гейтирования включала последовательное выделение гейта мононуклеаров по параметрам площади прямого (FSC-A) и высоты бокового (SSC-H) светорассеивания; дискриминацию слипшихся клеток (дуплетов) по параметрам площади и высоты прямого светорассеивания (FSC-A/FSC-H); определение живых клеток LIVE/DEAD-Zombie UV™ окрашиванием в гейте синглетов, выделение популяций $CD3^-$ и $CD3^+$ клеток в гейте живых, определение общего количества $CD8^+$-клеток как процента $CD8^+$-позитивных в гейте $CD3^+$-клеток (рис. 1). Анализ фенотипа клеток осуществляли на проточном цитометре CytoFlex S (BeckmanCoulter, США) с помощью программного обеспечения CytExpert 2.0 (BeckmanCoulter, США). Чистота выделения $CD3^+CD8^+$-лимфоцитов методом негативной иммуномагнитной сепарации в среднем составляла 96±3%.

Выделенные $CD3^+CD8^+$-лимфоциты культивировали в полной питательной среде (ППС) в концентрации 10^6/мл в присутствии CD3/CD28-активирующих частиц Dynabeads™ Human T-Activator CD3/CD28 for T Cell Expansion and Activation (Gibco, США), имитирующих контакт с антиген-презентирующими клетками, и IL-2 (250 МЕ/мл) (ClaudClone, Китай), поддерживающего жизнеспособность клеток *in vitro*, в иммунологических 96-луночных планшетах в CO_2-инкубаторе при 37ºС и 5% CO_2 48 ч. ППС готовили в необходимом объеме непосредственно перед культивированием на основе среды RPMI-1640 (GIBCO, Великобритания), содержащей 10% эмбриональную телячью сыворотку (Sigma, США), 10 мМ Hepes (ICN Pharmaceuticals, США), 2 мМ L-глутамин (ICN Pharmaceuticals, США) и 100 мкг/мл гентамицин (KRKA, Словения) пенициллина G (100 U/мл) – стрептомицин (0.1 мг/мл). Гепсидин (ClaudeClone, Китай) вносили в пробы в концентрациях, характерных для I (20 нг/мл) и III триместров (2 нг/мл) беременности [Toldi et al., 2010; Koenig et al., 2014], а также для анемии воспаления (200 нг/мл) [Toldi et al., 2010; Gonzalez-Fernandez et al., 2021]. Контролем служили пробы без внесения гормона. По окончанию культивирования супернатанты собирались и замораживались для оценки концентрации аналитов (IL-10, TGF-beta, гранзим А, VEGF) методом мультиплексного анализа с использованием набора LEGENDplexTM (Biolegend, Великобритания). Жизнеспособность клеток после процедуры иммуномагнитной сепарации и 48 ч инкубации была более 98% (рис. 1).

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Prism 8.0.1. (Graphpad, США). Соответствие данных закону нормального распределения контролировалось критериями Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для анализа связанных данных двух и более экспериментальных групп, соответствующих нормальному распределению, использовали дисперсионный анализ для повторных измерений (*RM ANOVA*) с апостериорным критерием Тьюки (Tukey's multiple comparisons test).

Результаты и обсуждение

Установлено, что инкубация выделенных методом негативной иммуномагнитной сепарации $CD3^+CD8^+$-лимфоцитов в течение 48 ч как в ППС, так и в присутствии исследуемых концентраций гепсидина не влияла на жизнеспособность клеток (процент живых клеток *ex vivo* – 99.63 ± 0.42; после 48 ч инкубации в ППС – 98.95 ± 1.06; после 48 ч инкубации в присутствии гепсидина, 200 нг/мл –

99.28 ± 0.67; после 48 ч инкубации в присутствии гепсидина, 20 нг/мл – 98.99 ± 1.14; после 48 ч инкубации в присутствии гепсидина, 2 нг/мл – 99.02 ± 1.15).

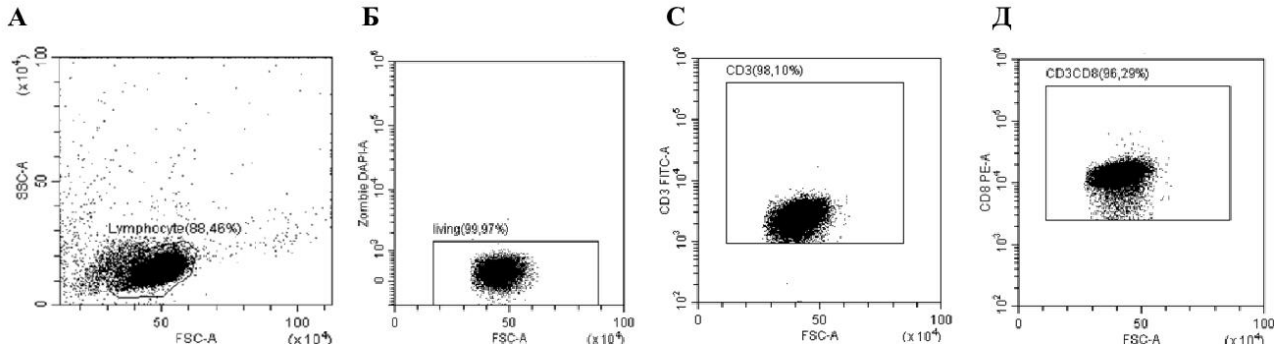


Рис. 1. Стратегия гейтирования $CD3^+CD8^+$ лимфоцитов.

Стратегия гейтирования включала последовательное выделение гейта мононуклеаров (А) по параметрам площади прямого (FSC-A) и высоты бокового (SSC-H) светорассеивания; определение живых клеток LIVE/DEAD-Zombie UV™ окрашиванием в гейте синглетов (Б), выделение популяций $CD3^+$ клеток в гейте живых (С), определение общего количества $CD8^+$-клеток как процента $CD8^+$-позитивных в гейте $CD3^+$-клеток (Д)

[Strategy for gating $CD3^+CD8^+$ lymphocytes.

The gating strategy included sequential isolation of the mononuclear gate (A) according to the parameters of the area of direct (FSC-A) and the height of lateral (SSC-H) light scattering; determination of LIVE/DEAD-Zombie UV™ cells by staining singlets in the gate (B), isolation of $CD3^+$ cell populations in the live gate (C), determination of the total number of $CD8^+$ cells as the percentage of $CD8^+$-positive in the gate $CD3^+$ cells (D)]

Цитотоксические лимфоциты ($CD3^+CD8^+$-клетки) уничтожают клетки-мишени путем секреции продуктов литических гранул – перфоринов и гранзимов, которые запускают апоптоз. Гранзим А индуцирует образование активных форм кислорода, следствием чего является активация нуклеаз, которые осуществляют одноцепочечные разрывы ДНК [Киселевский, 2020]. Также гранзим А проникает в митохондрии и разрезает субъединицы комплекса дыхательной цепи [Киселевский, 2020]. Поскольку показано, что продукция и секреция гранзимов цитотоксическими лимфоцитами зависит от внутриклеточного уровня ионов железа [Chen et al., 2016], изучено влияние гепсидина на секрецию гранзима А $CD3^+CD8^+$-лимфоцитами. Установлено, что гормон в концентрациях, характерных для воспаления и для беременности, не влиял синтез и секрецию гранзима А $CD8^+$Т-лимфоцитами (рис. 2). Лишь в концентрации, характерной для первой половины беременности, выявлялась тенденция к усилению продукции гранзима А, но она не была достоверной. Можно полагать, что при физиологической беременности и воспалении гепсидин на влияет на продукцию гранзима А $CD8^+$Т-лимфоцитами. Тогда как при физиологической беременности в зоне фетоплацентарного контакта под влиянием, главным образом, гормонов плаценты, цитотоксические $CD8^+$Т-лимфоциты приобретают регуляторную активность и начинают продуцировать факторы, препятствующие реализации цитотоксической функции, как противовоспалительные цитокины, а, напротив, способствующие фетопротекции, как VEGF [Li et al., 2025]. Гепсидин присутствует в периферической крови матери при беременности и продуцируется плодом, начиная с 5 недели [Heath et al., 2013]. В проведенном исследовании установлено, что гепсидин в исследованных концентрациях не влияет на продукцию противовоспалительных цитокинов IL-10, TGF-beta $CD8^+$Т-лимфоцитами, но модулирует синтез VEGF (рис. 2). Так. в концентрации, характерной для анемии воспаления, гормон усиливает синтез VEGF $CD8^+$Т-лимфоцитами как в сравнении с контролем, так и в сравнении с действием гепсидина в концентрациях, характерных для беременности. При этом в концентрациях, характерных для беременности, гепсидин не оказывает влияния на продукцию VEGF $CD8^+$Т-лимфоцитами. Следует отметить, что в единичных исследованиях была выявлена положительная корреляция между уровнем гепсидина и VEGF в сыворотке крови больных при анемии воспаления, что подтверждает возможную вовлеченность гормона в регуляцию синтеза VEGF [Song et al., 2013]. Также показано, что преэклампсия, характеризующаяся повышенным уровнем гепсидина, сопровождается увеличением концентрации VEGF в сыворотке крови [Molvarec et al., 2010]. Можно полагать, что повышенный уровень гепсидина при преэклампсии является одной из причин усиления продукции VEGF $CD8^+$Т-лимфоцитами. Учитывая, что гормон инициирует накопление ионов железа в клетках, возможно, что данные механизмы участвуют в регуляции выработки VEGF, в том числе и $CD8^+$Т-лимфоцитами. Подобные закономерности описаны и для других типов клеток [Harned et al., 2010].

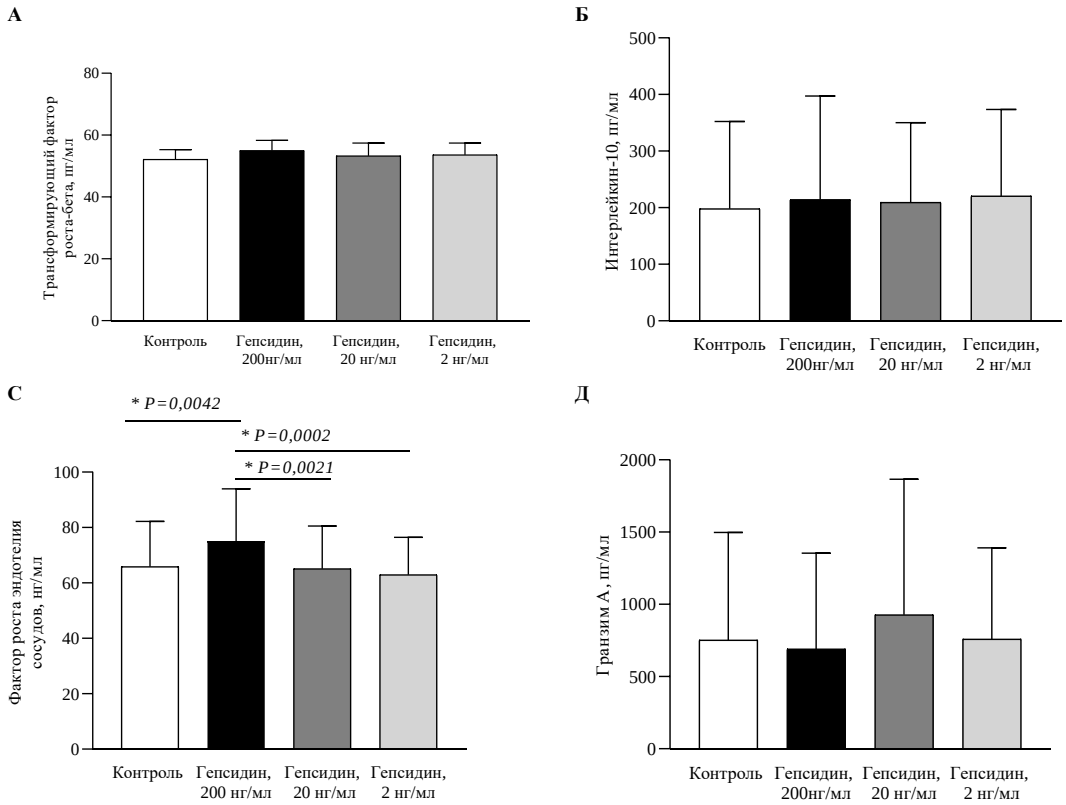


Рис. 2. Продукция цитокинов, фактора роста эндотелия сосудов, гранзима А $CD8^+$Т-лимфоцитами под влиянием гепсидина: трансформирующий фактор роста бета (А); интерлейкин-10 (Б); фактор роста эндотелия сосудов (С); гранзим А (Д).

Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения, значения «*p*» представлены в соответствии с данными дисперсионного анализа для повторных измерений (*RM ANOVA*) с апостериорным критерием Тьюки

[Production of cytokines, vascular endothelial growth factor, and granzyme A by $CD8^+$T-lymphocytes under the influence of hepcidin: transforming growth factor beta (A); interleukin-10 (B); vascular endothelial growth factor (C); granzyme A (D).

Data are presented as mean and standard deviation, values of "*p*" are presented according to the *RM ANOVA* with the posteriori Tukey's multiple comparisons test]

Заключение

Установлено, что гепсидин в исследуемых концентрациях не влияет на продукцию протеолитического фермента гранзима А, противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF-beta $CD8^+$Т-лимфоцитами, но модулирует синтез VEGF. Полученные результаты расширяют наше понимание механизмов реализации иммуномодулирующей активности гепсидина в отношении цитотоксических $CD8^+$Т-лимфоцитов в аспекте физиологической беременности и анемии воспаления.

Список источников

1. Киселевский Д.Б. Гранзимы и митохондрии // Биохимия. 2020. Т. 85, № 2. С. 155–164.

2. Ширшев С.В. Иммунология материнско-фетальных взаимодействий. Екатеринбург, 2009. 582 с.

3. Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them // The American Journal of Clinical Nutrition. 2000. Vol. 72, № 1. P. 257S–264S. DOI: 10.1093/ajcn/72.1.257S.

4. Chen J. et al. Effects of Iron Overload on the Apoptosis and Function of Splenic CD8+ T Cells in Mice // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2016. Vol. 24, № 3. P. 903–908. Chinese. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.03.048.

5. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy // The American Journal of Clinical Nutrition. 2017. Vol. 106, № 6. P. 1567S–1574S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155812.

6. Fleming R.E., Sly W.S. Hepcidin: a putative iron regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic diseases // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 2001. Vol. 98. P. 8160–8162. DOI: 10.1073/pnas.161296298.

7. Frost J.N. et al. Hepcidin-mediated hypoferremia disrupts immune responses to vaccination and infection // Med. 2021. Vol. 2, № 2. P. 164–179.e12. DOI: 10.1016/j.medj.2020.10.004.

8. Gonzalez-Fernandez D. et al. INTERGROWTH-21 identifies high prevalence of low symphysis-fundal height in indigenous pregnant women experiencing multiple infections, nutrient deficiencies, and inflammation: the maternal infections, nutrient deficiencies, and inflammation (MINDI) cohort // Current Developments in Nutrition. 2021. Vol. 5. Art. nzab012. DOI: 10.1093/cdn/nzab012.

9. Harned J. et al. Altered ferritin subunit composition: change in iron metabolism in lens epithelial cells and downstream effects on glutathione levels and VEGF secretion // Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010. Vol. 51, № 9. P. 4437–4446. DOI: 10.1167/iovs.09-3861. PMID: 20805568; PMCID: PMC2941172.

10. Heath J.L. et al. Iron deprivation in cancer–potential therapeutic implications // Nutrient. 2013. Vol. 5. P. 2836–2859. DOI: 10.3390/NU5082836.

11. Kautz L. et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism // Nature Genetics. 2014. Vol. 46. P. 678–684. DOI: 10.1038/ng.2996.

12. Koenig M.D. et al. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy // Nutrients. 2014. Vol. 6, № 8. P. 3062–3083. DOI: 10.3390/nu6083062.

13. Li J. et al. Regulatory $KIR^{+}CD8^{+}$ T cells are elevated during human pregnancy // Science Translational Medicine. 2025. Vol. 17, № 810. Art. eadm7697. DOI: 10.1126/scitranslmed.adm7697.

14. Molvarec A. et al. Decreased proportion of peripheral blood vascular endothelial growth factor–expressing T and natural killer cells in preeclampsia // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2010. Vol. 203, № 6. Art. 567.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.019.

15. Nemeth E., Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism // Acta Haematol. 2009. Vol. 122, № 2–3. P. 78–86. DOI: 10.1159/000243791.

16. Nemeth E. et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein // Blood. 2003. Vol. 101. P. 2461–2463. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3235.

17. Orlova E.G., Gorbunova O.L. Metabolism of iron ions and its role in regulating the functions of immune system cells // Journal of evolutionary biochemistry and physiology. 2026. Vol. 62, № 2. P. 239–267. DOI: 10.1134/S0022093026020018.

18. Park C.H. et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver // Journal of Biological Chemistry. 2001. Vol. 276. P. 7806–7810. DOI: 10.1074/jbc.M008922200.

19. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease // The New England Journal of Medicine. 2004. Vol. 350. P. 2383–2397. DOI: 10.1056/NEJMra031573.

20. Ramos E. et al. Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice // Hepatology. 2011. Vol. 53. P. 1333–1341. DOI: 10.1002/hep.24178.

21. Sangkhae V. et al. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis // Journal of Clinical Investigation. 2020. Vol. 130. P. 625–640. DOI: 10.1172/JCI127341.

22. Song S.N. et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF-α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients // Arthritis Research & Therapy. 2013. Vol. 15, № 5. Art. R141. DOI: 10.1186/ar4323.

23. Toldi G. et al. Hepcidin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2010. Vol. 48, № 10. P. 1423–1426. DOI: 10.1515/CCLM.2010.290.

References

1. Kiselevsky D.B. Granzymes and mitochondria. *Biochemistry (Moscow)*. V. 85, No, 2 (2020): pp. 131-139. DOI: 10.1134/S0006297920020017.

2. Shirshev S.V. *Immunologiya materinsko-fetal`ny`x vzaimodejstvij* [Immunology of maternal-fetal interactions]. Ekaterinburg, 2009. 582 p. (In Russ.).

3. Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *The American Journal of Clinical Nutrition*. V. 72, No. 1 (2000): pp. 257S-264S. DOI: 10.1093/ajcn/72.1.257S.

4. Chen J., Zhao M.F., Cao X.L., Meng J.X., Xing Y., He X.Y., Jin X., Xu P., Jiang Y.Y. Effects of Iron Overload on the Apoptosis and Function of Splenic CD8+ T Cells in Mice, *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. V. 24, No. 3 (2016): pp. 903-908. Chinese. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.03.048.

5. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. V. 106, No. 6 (2017): pp. 1567S-1574S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155812.

6. Fleming R.E., Sly W.S. Hepcidin: a putative iron regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. V. 98 (2001): pp. 8160-8162. DOI: 10.1073/pnas.161296298.

7. Frost J.N., Tan T.K., Abbas M., Wideman S.K., Bonadonna M., Stoffel N.U., Wray K., Kronsteiner B., Smits G., Campagna D.R., Duarte T.L., Lopes J.M., Shah A., Armitage A.E., Arezes J., Lim P.J., Preston A.E., Ahern D., Teh M., Naylor C., Salio M., Gileadi U., Andrews S.C., Dunachie S.J., Zimmermann M.B., van der Klis F.R.M., Cerundolo V., Bannard O., Draper S.J., Townsend A.R.M., Galy B., Fleming M.D., Lewis M.C., Drakesmith H. Hepcidin-mediated hypoferremia disrupts immune responses to vaccination and infection. *Med*. V. 2, No. 2 (2021): pp. 164-179. e12. DOI: 10.1016/j.medj.2020.10.004.

8. Gonzalez-Fernandez D., Nemeth E., Pons E.D.C., Rueda D., Sinisterra O.T., Murillo E., Sangkhae V., Starr L.M., Scott M.E., Koski K.G. INTERGROWTH-21 identifies high prevalence of low symphysis-fundal height in indigenous pregnant women experiencing multiple infections, nutrient deficiencies, and inflammation: the maternal infections, nutrient deficiencies, and inflammation (MINDI) cohort. *Current Developments in Nutrition*. V. 5 (2021). Art. nzab012. DOI: 10.1093/cdn/nzab012.

9. Harned J., Ferrell J., Lall M.M., Fleisher L.N., Nagar S., Goralska M., McGahan M.C.. Altered ferritin subunit composition: change in iron metabolism in lens epithelial cells and downstream effects on glutathione levels and VEGF secretion. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. V. 51, No. 9 (2010): pp. 4437-4446. DOI: 10.1167/iovs.09-3861. PMID: 20805568; PMCID: PMC2941172.

10. Heath J.L., Weiss J.M., Lavau C.P., Wechsler D.S. Iron deprivation in cancer–potential therapeutic implications. *Nutrient*. V. 5 (2013): pp. 2836-2859. DOI: 10.3390/nu5082836.

11. Kautz L., Jung G., Valore E.V., Rivella S., Nemeth E., Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nature Genetics*. V. 46 (2014): pp. 678-864. DOI: 10.1038/ng.2996.

12. Koenig M.D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*. V. 6, No. 8 (2014): pp. 3062-3083. DOI: 10.3390/nu6083062.

13. Li J., Wang X., Lackner A.I., Narasimhan P., Li L., Mallajosyula V., Johnson M.M., Höbler A.L., Kirosingh A.S., Braun A.E., Nankya F., Musinguzi K., Kakuru A., Kamya M., Rosenthal P.J., Dorsey G., Jagannathan P., Angelo M., Pollheimer J., Gaw S.L., Winn V.D., Nadeau K.C., Davis M.M. Regulatory $KIR^{+}CD8^{+}$ T cells are elevated during human pregnancy. *Science Translational Medicine*. V. 17, No. 810 (2025). Art. eadm7697. DOI: 10.1126/scitranslmed.adm7697.

14. Molvarec A., Ito M., Shima T., Yoneda S., Toldi G., Stenczer B., Vásárhelyi B., Rigó J., Saito S. Decreased proportion of peripheral blood vascular endothelial growth factor–expressing T and natural killer cells in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. V. 203, No. 6 (2010). Art. 567.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.019.

15. Nemeth E., Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. V. 122, No. 2-3 (2009): pp. 78-86. DOI: 10.1159/000243791.

16. Nemeth E., Valore E.V., Territo M., Schiller G., Lichtenstein A., Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. V. 101 (2003): pp. 2461-2463. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3235.

17. Orlova E.G., Gorbunova O.L. Metabolism of iron ions and its role in regulating the functions of immune system cells. *Journal of evolutionary biochemistry and physiology*. V. 62, No. 2 (2026): pp. 239-267. DOI: 10.1134/S0022093026020018.

18. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *Journal of Biological Chemistry*. V. 276 (2001): pp. 7806-7810. DOI: 10.1074/jbc.M008922200.

19. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *The New England Journal of Medicine*. V. 350 (2004): pp. 2383-2397. DOI: 10.1056/NEJMra031573.

20. Ramos E., Kautz L., Rodriguez R., Hansen M., Gabayan V., Ginzburg Y., Roth M.P., Nemeth E., Ganz T. Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice. *Hepatology*. V. 53 (2011): pp. 1333-1341. DOI: 10.1002/hep.24178.

21. Sangkhae V., Fisher A.L., Wong S., Koenig M.D., Tussing-Humphreys L., Chu A., Lelić M., Ganz T., Nemeth E. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*. V. 130 (2020): pp. 625640. DOI: 10.1172/JCI127341.

22. Song S.N., Iwahashi M., Tomosugi N., Uno K., Yamana J., Yamana S., Isobe T., Ito H., Kawabata H., Yoshizaki K. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF-α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research & Therapy*. V. 15, No. 5 (2013). Art. R141. DOI: 10.1186/ar4323.

23. Toldi G., Stenczer B., Molvarec A., Takáts Z., Beko G., Rigó J.J., Vásárhelyi B. Hepcidin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. V. 48, No. 10 (2010): pp. 1423-1426. DOI: 10.1515/CCLM.2010.290.

Статья поступила в редакцию 11.09.2026; одобрена после рецензирования 19.09.2026; принята к публикации 06.10.2026.

The article was submitted 11.09.2026; approved after reviewing 19.09.2026; accepted for publication 06.10.2026.

Информация об авторах
Е. Г. Орлова – orlova_katy@mail.ru, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции; доцент кафедры микробиологии и иммунологии;
О. Л. Горбунова – olia15_77@mail.ru, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции;
О. А. Логинова – jallopukki@ya.ru, канд. биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции.
Information about the authors
E. G. Orlova – orlova_katy@mail.ru, doctor of biology, leading researcher of laboratory of immunoregulation; docent at the department of microbiology and immunology, faculty of biology;
O. L. Gorbunova – olia15_77@mail.ru, candidate of biology, researcher of laboratory of immunoregulation;
O. A. Loginova – jallopukki@ya.ru, candidate of biology, researcher of laboratory of immunoregulation.

Вклад авторов:
Орлова Е. Г. – концепция исследования и написание статьи.
Горбунова О. Л. – оформление статьи; статистическая обработка результатов.
Логинова О. А. – обработка полученных результатов.
Contribution of the authors:
Orlova E. G. – research concept and writing of the review.
Gorbunova O. L. – the design of the article; statistical processing of results.
Loginova O. A. – processing of results.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.