

Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова[✉], Л.А. Пономарева, Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Смерть клеток является важной особенностью развития многоклеточных организмов, критическим фактором возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Понимание механизмов, управляющих клеточной гибелью, имеет решающее значение для определения ее роли в развитии патологического процесса. Однако наиболее известные типы клеточной смерти не могут полностью объяснить патофизиологию заболеваний сердца. Понимание того, как умирают кардиомиоциты и почему их регенерация ограничена, является важной областью исследований. Ферроптоз представляет собой железозависимую гибель клеток, которая отличается от апоптоза, некроза, аутофагии и других форм гибели клеток по морфологии, метаболизму, экспрессии белков. Процесс ферроптотической гибели клеток характеризуется накоплением свободных радикалов, образующихся в результате перекисного окисления липидов, и последующим оксидативным стрессом, который можно предотвратить с помощью хелаторов железа (например, дефероксамина) и малых липофильных антиоксидантов (например, ферростатина, липрокстатина). В последние годы проведено много исследований ферроптоза в контексте развития атеросклероза, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и других заболеваний. Помимо сердечно-сосудистых заболеваний в обзоре также представлены данные о роли ферроптоза в развитии других социально значимых болезней, таких как COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких. По мере изучения ферроптоза появились данные о его участии в развитии бактериальной инфекции, связанной с персистенцией в организме хозяина *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочки). В обзоре суммируются последние достижения в области изучения ферроптоза, характеризующие данный тип клеточной смерти как новую терапевтическую мишень.

Ключевые слова: ферроптоз, сердечно-сосудистые заболевания, свободные радикалы, оксидативный стресс, заболевания легких, синегнойная палочка

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Пономарева Л.А., Попова Е.Н., Пономарев А.Б. Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2022;94(12):1421–1425. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201996

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Ferroptosis-associated lesion as a potential target for cardiovascular disease: A review

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova[✉], Liubov A. Ponomareva, Elena N. Popova, Andrey B. Ponomarev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Cell death is an important feature of the development of multicellular organisms, a critical factor in the occurrence of cardiovascular diseases. Understanding the mechanisms that control cell death is crucial to determine its role in the development of the pathological process. However, the most well-known types of cell death cannot fully explain the pathophysiology of heart disease. Understanding how cardiomyocytes die and why their regeneration is limited is an important area of research. Ferroptosis is an iron-dependent cell death that differs from apoptosis, necrosis, autophagy, and other forms of cell death in terms of morphology, metabolism, and protein expression. Ferroptotic cell death is characterized by the accumulation of reactive oxygen species resulting from lipid peroxidation and subsequent oxidative stress, which can be prevented by iron chelates (eg, deferoxamine) and small lipophilic antioxidants (eg, ferrostatin, liproxstatin). In recent years, many studies have been carried out on ferroptosis in the context of the development of atherosclerosis, myocardial infarction, heart failure, and other diseases. In addition to cardiovascular diseases, the review also presents data on the role of ferroptosis in the development of other socially significant diseases, such as COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease. With the study of ferroptosis, it turned out that ferroptosis participates in the development of bacterial infection associated with the persistence in the host body of *Pseudomonas aeruginosa*. The review summarizes the recent advances in the study of ferroptosis, characterizing this type of cell death as a novel therapeutic target.

Keywords: ferroptosis, cardiovascular disease, reactive oxygen species, oxidative stress, lung disease, *Pseudomonas aeruginosa*

For citation: Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Ponomareva LA, Popova EN, Ponomarev AB. Ferroptosis-associated lesion as a potential target for cardiovascular disease: A review. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(12):1421–1425. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201996

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2. Тел.: +7(499)245-45-32; e-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2, дир. клиники факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Пономарева Любовь Андреевна – ординатор, каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-3179-470X

Попова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-5164-4621

Пономарев Андрей Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии им. А.И. Струкова. ORCID: 0000-0002-4242-5723

[✉]Aida I. Tarzimanova. E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Liubov A. Ponomareva. ORCID: 0000-0002-3179-470X

Elena N. Popova. ORCID: 0000-0001-5164-4621

Andrey B. Ponomarev. ORCID: 0000-0002-4242-5723

Введение

Среди известных механизмов клеточной смерти наиболее хорошо изучены апоптоз и некроз. Но недавние исследования показали, что существуют и другие новые способы запрограммированной клеточной смерти, отличающиеся механизмом повреждения клеточных структур. В 2012 г. впервые была предложена концепция ферроптоза: железозависимого, неапоптотического способа гибели клеток, обусловленного накоплением активных форм кислорода [1]. Различные метаболические пути с участием железа, липидов и аминокислот контролируют чувствительность клеток к ферроптозу. В последние несколько лет изучение ферроптоза активно развивалось, и многочисленные научные исследования позволили приблизиться к пониманию процессов, составляющих ферроптоз, способов клеточной защиты, а также роли ферроптоза при различных заболеваниях [2].

Понимание того, что гибель клеток можно регулировать и тем самым влиять на дальнейшее развитие заболевания, появилось в начале 1960-х годов, когда возникла концепция программируемой, или регулируемой, гибели клеток [3–5]. Это открытие стало стимулом для более углубленного изучения механизмов смерти клеток, и уже через десятилетие, в 1972 г., был открыт апоптоз [6]. До начала 2000-х годов термин «апоптоз» был синонимом «программируемой гибели клеток», пока не был открыт некроптоз, а затем и другие типы регулируемой клеточной смерти. Стало очевидно, что такая гибель клеток необходима для поддержания гомеостаза и нормального развития организма, а ее дисрегуляция приводит к патологическим состояниям.

История ферроптоза началась в 2003 г. с открытия молекулы эрастина, которая вызывала гибель опухолевых клеток путем, отличным от апоптоза [7]. Оказалось, что данная молекула, как и некоторые другие молекулы, обнаруженные с помощью скрининга более 23 тыс. соединений, может вызывать железозависимую гибель клеток, морфологически и патофизиологически отличающуюся от других известных типов смерти клеток [1, 8, 9]. Новый тип клеточной смерти назвали «ферроптозом» в связи с главной ролью железа в этом процессе [10].

Механизм ферроптоза заключается в накоплении свободных радикалов, продуктов перекисного окисления фосфолипидов, спровоцированного ионами двухвалентного железа при реакции Фентона, которые затем индуцируют ферроптоз. Активация ферроптоза происходит при ингибировании глутатионпероксидазы-4 (ГП-4), фермента, который предотвращает окисление фосфолипидов. Морфологически ферроптоз характеризуется уменьшением объема митохондрий с конденсацией и уплотнением внутренних мембран, уменьшением и даже исчезновением митохондриальных крист, а также разрывами внешней митохондриальной мембраны, неповрежденной клеточной мембраной, интактным ядром и хроматином [11]. Существует несколько индукторов ферроптоза, различающихся по механизму действия. Первый тип индукции характеризуется ингибированием цистин-глутаматного антипортёра, что вызывает уменьшение уровня глутатиона внутри клетки и приводит к дефициту ГП-4. К этому типу индукторов относится эрастин, который, как недавно было показано, также увеличивает уровень LAMP-2A, гликопротеина лизосомальной мембраны, участвующего в шапероновой аутофагии, которая также участвует в деградации ГП-4 [12]. Ко 2-му типу индукторов относится RSL3. Это соединение напрямую ингибирует ГП-4, вызывая ферроптоз. Третий тип индукции включает FIN56, который активирует ферроптоз как с помощью прямого ингибирования ГП-4, так и путем истощения коэнзима Q10, эндогенного антиоксиданта. Помимо индукторов были найдены ингибиторы ферроптоза. Это хелаторы железа, витамин Е, ферростатин-1 и липрокстатин-1, ингибирующие ферроптоз, предотвращая образование липидных пероксидов (рис. 1).

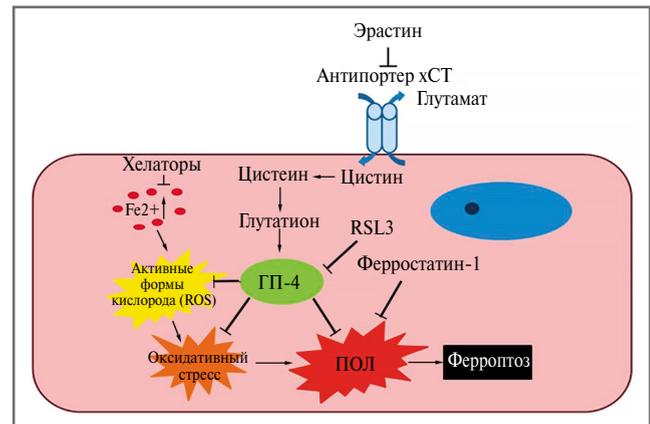


Рис. 1. Механизмы регуляции ферроптоза.

Ингибирование системы цистин-глутаматного антипортёра приводит к уменьшению количества внутриклеточного цистина и последующей инактивации ГП-4. RSL3 ингибирует активность ГП-4 путем ковалентного связывания. Инактивация ГП-4 приводит к ПОЛ и ферроптозу.

Fig. 1. Regulation of ferroptosis. Inhibition of system xc- depletes cellular cysteine, leading to GSH deletion and GPX4 inactivation. RSL3 inhibits the activity of GPX4 by covalent binding with GPX4. GPX4 inactivation leads to the accumulation of lipid peroxides and final ferroptosis.

вирует ферроптоз как с помощью прямого ингибирования ГП-4, так и путем истощения коэнзима Q10, эндогенного антиоксиданта. Помимо индукторов были найдены ингибиторы ферроптоза. Это хелаторы железа, витамин Е, ферростатин-1 и липрокстатин-1, ингибирующие ферроптоз, предотвращая образование липидных пероксидов (рис. 1).

Роль ферроптоза при некоторых патологических состояниях

Хотя пока физиологическая функция ферроптоза до конца не ясна, установлена его роль при развитии патологических процессов. Многочисленные исследования показали, что регуляция ферроптоза может благоприятно повлиять на исход различных заболеваний.

Заболевания легких

COVID-19. COVID-19 – это новое социально значимое заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, клинически проявляющееся пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом и сепсисом, приводящим к полиорганной недостаточности [13, 14]. Недавние исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 вызывает накопление железа, способствуя увеличенной экспрессии гепсидина – пептидного гормона, системного регулятора метаболизма железа, действие которого приводит к снижению уровня железа в плазме [15]. Инфекция COVID-19 приводит к воспалительному процессу, включая цитокиновый шторм, при котором интерлейкин (ИЛ)-6 стимулирует синтез ферритина и гепсидина. Как увеличение уровня гепсидина, так и подавление ферритина значительно препятствуют выведению железа, что приводит к переизбытку железа и ферроптозу в клетках [16]. Исследования вируса SARS-CoV-2 показали, что он стимулирует экспрессию гепсидина, тем самым увеличивая содержание ферритина. Гиперферритинемия усиливает окислительный стресс и перекисное окисление липидов (ПОЛ), что увеличивает митохондриальную аутофагию и приводит к ферроптозу [17].

Сверхэкспрессия гепсидина и избыток железа играют критическую роль при развитии инфекции COVID-19, и гепсидин был предложен в качестве специфического биомаркера для контроля эффективности проводимой терапии [18]. Другими органами-мишенями, кроме легких, при COVID-19 являются сердце и почки. Исследования показали, что большое количество окисленных фосфолипидов накапливается в клетках миокарда и почек у пациентов с COVID-19. Это свидетельствует об участии ферроптоза в повреждении данных органов и развитии реперфузионного повреждения [19, 20].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). ХОБЛ является одной из ведущих причин смертности во всем мире, характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока и связана с развитием хронического воспаления в ответ на воздействие патогенных частиц, чаще всего табака [21]. Хотя исследования доказали роль ферроптоза в развитии ХОБЛ, обсуждается механизм ферроптоз-ассоциированного повреждения [22]. Некоторые исследователи сходятся во мнении, что хроническое воспаление, вызванное длительным курением, является одним из звеньев патогенеза ХОБЛ [23]. Свободные радикалы, находящиеся в сигаретном дыме, способствуют накоплению железа в клетках, вызывая ферроптоз и ускоряя развитие ХОБЛ [24]. Кроме того, сигаретный дым увеличивает экспрессию белка NCOA4 (коактиватора ядерного рецептора 4), который активирует ферритинофагию. Это новая форма аутофагии, при которой происходит деградиация ферритина в лизосомах и высвобождение свободного железа, тем самым способствуя ферроптозу. Сигаретный дым также увеличивает продукцию 4-гидроксиноненаля и подавляет экспрессию ГП-4, ускоряя внутриклеточное ПОЛ [22].

Регуляция ферроптоза может стать терапевтической мишенью в лечении ХОБЛ. Показано, что ингибиторы ферроптоза, дефероксамин и ферростатин-1, подавляют индуцированный сигаретным дымом ферроптоз в эпителиальных клетках бронхов [24].

Сердечно-сосудистые заболевания

Реперфузионное повреждение. Относится к повреждению ткани, вызванному восстановлением кровоснабжения ишемизированной ткани (реперфузия) после периода ишемии. Реперфузия органа необходима для сохранения тканей после длительного кислородного голодания. Однако восстановление кровоснабжения сопровождается неизбежной гибелью клеток, вызванной окислительным стрессом, воспалением и апоптозом, что приводит к повреждению тканей, например инфаркту миокарда [25]. Это происходит при восстановлении пациентов после трансплантации органов, так как в процессе реперфузии в ишемизированной ткани могут образовываться свободные радикалы за счет окисления различных клеточных компонентов. Исследование, основанное на искусственной модели удаления ГП-4 в проксимальных канальцах, показало, что нокаут ГП-4 вызывает гибель клеток и спонтанный канальцевый некроз, а ингибирование ферроптоза липрокстатином-1 способно остановить реперфузионное повреждение [26]. Применение ферростатина-1 уменьшает размер инфаркта, улучшает систолическую функцию левого желудочка и уменьшает его ремоделирование при реперфузионном повреждении миокарда за счет ингибирования ПОЛ и уменьшения гибели кардиомиоцитов [27]. Следовательно, ферроптоз способствует развитию повреждения тканей, вызванного реперфузионным повреждением, и представляет собой потенциальную терапевтическую мишень, например при трансплантации.

Сердечная недостаточность (СН). СН возникает при декомпенсации миокардиальной функции. Кардиомиопатия – одна из причин, приводящих к СН, механизмы которой до сих пор не вполне ясны. О причастности ферроптоза к развитию кардиомиопатии говорит тот факт, что мишенью индуктора ферроптоза иммунодепрессанта рапамицина является протеинкиназа TORC1, которая у млекопитающих играет важную роль в защите кардиомиоцитов от избытка железа и ферроптоза путем ингибирования ПОЛ [28]. В исследовании на мышцах индуктор ферроптоза доксорубин (DOX) вызвал кардиомиопатию, которая была менее выраженной при применении ингибитора ферроптоза ферростатина-1, а применение ферростатина-1 увеличивало выживаемость мышей, получивших DOX. Более того, показано, что гемоксигеназа-1 была основной причиной высвобождения железа при DOX-индуцированном повреждении миокарда, а также впервые доказано участие ферроптоза в гибели кардиомиоцитов при кардиомиопатии [29]. Кроме того, классический индуктор ферроптоза эрастин инициирует ферроптоз в кардиомиоцитах, в то время как ENPP2, липидная киназа, может защищать кардиомиоциты от эрастин-индуцированного ферроптоза, уменьшая образование активных форм кислорода [30]. Данные исследования показывают, что ферроптоз участвует в гибели кардиомиоцитов, способствуя развитию СН.

Атеросклероз. В последние годы появились работы, свидетельствующие, что ферроптоз способствует развитию атеросклероза. Ферростатин-1 останавливает процесс формирования атеросклеротических бляшек за счет ингибирования процесса ПОЛ и уменьшения эндотелиальной дисфункции в клетках аорты [31]. Процесс ферроптоза тесно связан с медиаторами воспаления и окислительным стрессом. Различные молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (DAMPs), и провоспалительные медиаторы, такие как интерферон- γ , ИЛ-33 и ИЛ-1 α , могут индуцировать воспалительный процесс и приводить к атеросклерозу [32]. А ПОЛ увеличивает образование свободных радикалов в эндотелии сосудов, снижает количество оксида азота, активирует воспалительный процесс путем поляризации макрофагов, образования тучных клеток, приводя к атеросклеротическому повреждению [33, 34]. Известна роль железа в формировании атеросклеротических бляшек путем регулирования ПОЛ [35]. Избыток железа усиливает окислительный стресс и вызывает гиперэкспрессию некоторых воспалительных факторов, участвующих в развитии атеросклероза, таких как молекула клеточной адгезии-1, васкулярная молекула клеточной адгезии-1 и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1. Таким образом, влияя на ПОЛ, усиливая воспалительный процесс, ферроптоз способствует развитию атеросклероза.

Ферроптоз при бактериальных инфекциях

В контексте респираторной инфекции как организм хозяина, так и бактерии выработали множество механизмов, регулирующих процессы клеточной гибели. С одной стороны, организм хозяина стремится быстро инициировать воспалительную реакцию в месте инфекции для элиминации патогенов, подавить воспаление и стабилизировать тканевую гомеостаз. В то же время бактерии выработали механизмы управления гибелью клеток, чтобы повысить собственную выживаемость и распространение. Разнообразие способов, с помощью которых регулируется клеточная гибель, подтверждает важность ее участия

в развитии инфекционного процесса. В настоящее время известно, что *Pseudomonas aeruginosa* использует ферроптоз при персистировании в организме хозяина.

P. aeruginosa относится к оппортунистическим внеклеточным грамотрицательным бактериям, являясь ведущей причиной нозокомиальной пневмонии, дыхательной недостаточности и сепсиса у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно у пациентов с муковисцидозом [36]. На сегодняшний день значительно увеличилась заболеваемость изолятами *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью в условиях стационара, что делает наиболее важным изучение новых терапевтических подходов для лечения *P. aeruginosa*-ассоциированной инфекции [37]. Для элиминации бактерии организм хозяина инициирует активацию различных типов регулируемой клеточной смерти, включая апоптоз, некроптоз и пироптоз. В то же время изучение влияния *P. aeruginosa* на регуляцию смерти клеток показывает, что бактерия использует ее для иницирования воспалительного процесса и повреждения легочного эпителия [38]. Было обнаружено, что *P. aeruginosa* в состоянии биопленки индуцирует ферроптоз путем экспрессии собственной липоксигеназы, которая окисляет арахидоновую кислоту/фосфатидилэтаноламин (AA-PE) хозяина до 15-гидроперокси-AA-PE и запускает ферроптоз в клетках бронхиального эпителия человека [39]. Дальнейшее исследование показало, что *P. aeruginosa* активирует лизосомальную шаперон-опосредованную аутофагию для деградации ГП-4 в клетках бронхиального эпителия человека [40]. Между тем хозяин может блокировать ПОЛ и защищать клетки с дефицитом ГП-4 путем экспрессии индуцируемой синтазы оксида азота [40, 41].

Данные исследования свидетельствуют о том, что ферроптоз играет важную роль в развитии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, и может стать новой терапевтической мишенью.

Заключение

Ферроптоз – это новый тип программируемой клеточной гибели, характерной особенностью которого является

железозависимое ПОЛ. По мере изучения ферроптоза открываются все новые механизмы его регуляции. Большое количество экспериментальных исследований показало участие ферроптоза в возникновении морфологических изменений и патологических процессов при различных заболеваниях. Уже доказана его роль в развитии респираторных, сердечно-сосудистых и других заболеваний. Регуляция ферроптоза может улучшить течение и прогноз болезни. В связи с многочисленными достижениями в экспериментах на животных необходимы более глубокие исследования механизмов и мишеней действия ингибиторов ферроптоза. В будущем станет более понятным, поможет ли комбинированное применение ингибиторов ферроптоза достигнуть лучших терапевтических эффектов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГП-4 – глутатионпероксидаза
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СН – сердечная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
DOX – доксорубин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060-72. DOI:10.1016/j.cell.2012.03.042
- Stockwell BR, Jiang X, Gu W. Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends Cell Biol*. 2020;30(6):478-90. DOI:10.1016/j.tcb.2020.02.009
- Kerr JF. A histochemical study of hypertrophy and ischaemic injury of rat liver with special reference to changes in lysosomes. *J Pathol Bacteriol*. 1965;90(2):419-35. DOI:10.1002/path.1700900210
- Lockshin RA, Williams CM. Programmed cell death-II. Endocrine potentiation of the breakdown of the intersegmental muscles of silkworms. *J Insect Physiol*. 1964;10(4):643-9. DOI:10.1016/0022-1910(64)90034-4
- Lockshin RA, Williams CM. Programmed cell death-I. Cytology of degeneration in the intersegmental muscles of the pernyi silkworm. *J Insect Physiol*. 1965;11:123-33. DOI:10.1016/0022-1910(65)90099-5
- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26(4):239-57. DOI:10.1038/bjc.1972.33
- Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*. 2003;3(3):285-96. DOI:10.1016/s1535-6108(03)00050-3
- Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol*. 2008;15(3):234-45. DOI:10.1016/j.chembiol.2008.02.010
- Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*. 2007;447(7146):864-8. DOI:10.1038/nature05859
- Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*. 2020;11(2):88. DOI:10.1038/s41419-020-2298-2
- Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ*. 2016;23(3):369-79. DOI:10.1038/cdd.2015.158
- Wu Z, Geng Y, Lu X, et al. Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(8):2996-3005. DOI:10.1073/pnas.1819728116

13. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2020;26(31):4579-88. DOI:10.3748/wjg.v26.i31.4579
14. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract.* 2020;10(2):1271. DOI:10.4081/cp.2020.1271
15. Zhou C, Chen Y, Ji Y, et al. Increased serum levels of hepcidin and ferritin are associated with severity of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e926178. DOI:10.12659/MSM.926178
16. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis.* 2020;97:303-5. DOI:10.1016/j.ijid.2020.05.110
17. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(9):1434-43. DOI:10.1016/j.bbamcr.2012.01.014
18. Ma TL, Zhou Y, Wang C, et al. Targeting Ferroptosis for Lung Diseases: Exploring Novel Strategies in Ferroptosis-Associated Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:1098970. DOI:10.1155/2021/1098970
19. Jacobs W, Lammens M, Kerckhofs A, et al. Fatal lymphocytic cardiac damage in coronavirus disease 2019 (COVID-19): autopsy reveals a ferroptosis signature. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3772-81. DOI:10.1002/ehf2.12958
20. Fratta Pasini AM, Stranieri C, Girelli D, et al. Is ferroptosis a key component of the process leading to multiorgan damage in COVID-19? *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1677. DOI:10.3390/antiox10111677
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2020. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>. Accessed: 12.05.2022
22. Yoshida M, Minagawa S, Araya J, et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. *Nat Commun.* 2019;10(1):3145. DOI:10.1038/s41467-019-10991-7
23. Chiappori A, Folli C, Balbi F, et al. CD4(+)/CD25(high)CD127(-) regulatory T-cells in COPD: smoke and drugs effect. *World Allergy Organ J.* 2016;9:5. DOI:10.1186/s40413-016-0095-2
24. Park EJ, Park YJ, Lee SJ, et al. Whole cigarette smoke condensates induce ferroptosis in human bronchial epithelial cells. *Toxicol Lett.* 2019;303:55-66. DOI:10.1016/j.toxlet.2018.12.007
25. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007;357(11):1121-35. DOI:10.1056/NEJMr071667
26. Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol.* 2014;16(12):1180-91. DOI:10.1038/ncb3064
27. Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation. *J Clin Invest.* 2019;129(6):2293-304. DOI:10.1172/JCI126428
28. Baba Y, Higa JK, Shimada BK, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(3):H659-68. DOI:10.1152/ajpheart.00452.2017
29. Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(7):2672-80. DOI:10.1073/pnas.1821022116
30. Bai YT, Chang R, Wang H, et al. ENPP2 protects cardiomyocytes from erastin-induced ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;499(1):44-51. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.03.113
31. Ouyang S, You J, Zhi C, et al. Ferroptosis: the potential value target in atherosclerosis. *Cell Death Dis.* 2021;12:782. DOI:10.1038/s41419-021-04054-3
32. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(2):95-112. DOI:10.1038/s41577-019-0215-7
33. Donia T, Khamis A. Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases: mechanisms and challenges. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(26):34121-53. DOI:10.1007/s11356-021-14109-9
34. Bai T, Li M, Liu Y, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell. *Free Radic Biol Med.* 2020;160:92-102. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.026
35. Marques VB, Leal MAS, Mageski JGA, et al. Chronic iron overload intensifies atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice: Role of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Life Sci.* 2019;233:116702. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116702
36. Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:39. DOI:10.3389/fcimb.2017.00039
37. Ruffin M, Brochiero E. Repair process impairment by *Pseudomonas aeruginosa* in epithelial tissues: major features and potential therapeutic avenues. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:182. DOI:10.3389/fcimb.2019.00182
38. Fitzgerald ES, Luz NF, Jamieson AM. Competitive cell death interactions in pulmonary infection: host modulation versus pathogen manipulation. *Front Immunol.* 2020;11:814. DOI:10.3389/fimmu.2020.00814
39. Dar HH, Tyurina YY, Mikulska-Ruminska K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* utilizes host polyunsaturated phosphatidylethanolamines to trigger theft-ferroptosis in bronchial epithelium. *J Clin Invest.* 2018;128(10):4639-53. DOI:10.1172/JCI99490
40. Dar HH, Anthonymuthu TS, Ponomareva LA, et al. A new thiol-independent mechanism of epithelial host defense against *Pseudomonas aeruginosa*: iNOS/NO sabotage of theft-ferroptosis. *Redox Biol.* 2021;45:102045. DOI:10.1016/j.redox.2021.102045
41. Kapralov AA, Yang Q, Dar HH, et al. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death. *Nat Chem Biol.* 2020;16(3):278-90. DOI:10.1038/s41589-019-0462-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2022



OMNIDOCTOR.RU