

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Бородулина Е.А., Яковлева Е.В.

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ И ПОКАЗАТЕЛИ, ОТРАЖАЮЩИЕ ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ», 443099, Самара, Россия

Железо является незаменимым микроэлементом как для человека, так и для многих бактерий, в том числе – микобактерий туберкулеза. В работе проведен обзор литературы по проблеме обмена железа у пациентов с туберкулезом и с коморбидной патологией ВИЧ-инфекция и туберкулез. Поиск литературы при написании настоящего обзора осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed с использованием следующих ключевых слов: железо, ферритин, гепсидин, лактоферрин, туберкулез, пневмония, ВИЧ-инфекция. Соединения железа участвуют во многих окислительно-восстановительных реакциях: транспорт кислорода, клеточное дыхание, цикл трихлоруксусной кислоты, биосинтез ДНК и другие. Соотношение внутриклеточного и внеклеточного железа в организме регулирует низкомолекулярный гормон гепсидин, механизм действия которого заключается в блокаде функции ферропортина, экспортера железа из клеток, что приводит к накоплению внутриклеточного пула железа и предотвращению токсического действия свободного железа. Сведения о влиянии показателей обмена железа на течение туберкулеза легких немногочисленны и противоречивы: некоторыми авторами выявлена тенденция к снижению гемоглобина и трансферрина в сочетании с повышенным уровнем ферритина у пациентов с туберкулезом, согласно другим источникам, гиперферритинемия при туберкулезе не может иметь прогностического значения, а является маркером воспаления. В то же время встречаются исследования, где указано на значительное повышение ферритина у больных диссеминированным туберкулезом относительно других клинических форм. В настоящее время возрастает частота заболеваемости туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией, при этом отмечается низкая информативность диагностических тестов. Поиск диагностических маркеров в показателях метаболизма железа может открыть новые возможности для диагностики туберкулеза легких.

Ключевые слова: железо; ферритин; гепсидин; микобактерия; туберкулез; ВИЧ-инфекция.

Для цитирования: Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Метаболизм железа в организме и показатели, отражающие его изменения при туберкулезе легких (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 149-154. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-149-154>

Borodulina E.A., Yakovleva E.V.

IRON METABOLISM AND INDICATORS REFLECTING ITS CHANGES IN PULMONARY TUBERCULOSIS (REVIEW OF LITERATURE)

Samara State Medical University, 443099, Samara, Russia

Iron is an essential element for human and bacteria, including mycobacterium tuberculosis. Over review included the literature on the problem of iron metabolism in patients with tuberculosis and with comorbid pathology HIV infection and tuberculosis. The literature was searched for when writing this review using the RSCI, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed databases using the following keywords: iron, ferritin, hepsidin, lactoferrin, tuberculosis, pneumonia, HIV infection. Iron compounds are involved in many redox reactions: oxygen transport, cellular respiration, the trichloroacetic acid cycle, DNA biosynthesis, and others. The ratio of intracellular and extracellular iron in the body is regulated by the low molecular weight hormone hepsidin, the mechanism of action of which is to block the function of ferroportin, an exporter of iron from cells, which leads to the accumulation of the intracellular iron pool and the prevention of the toxic effect of free iron. The role of iron in the interaction of the human body with ferro-dependent bacteria has been established. Iron is necessary for the growth and development of bacterial cells, and the methods for its production from the host are different. Information on the effect of iron metabolism on pulmonary tuberculosis is scarce and contradictory: some authors have identified a decrease in hemoglobin and transferrin in combination with elevated levels of ferritin in patients with tuberculosis; according to other sources, hyperferritinemia in tuberculosis cannot be predictive, but is a marker inflammation. At the same time, there are studies that indicate a significant increase in ferritin in patients with disseminated tuberculosis relative to other clinical forms. Currently, the incidence of tuberculosis in patients with HIV infection is increasing, while diagnostic tests are not very informative. The search for diagnostic markers in terms of iron metabolism may open up new possibilities for the diagnosis of pulmonary tuberculosis.

Key words: iron; ferritin; hepsidin; mycobacterium; tuberculosis; HIV infection.

For citation: Borodulina E.A., Yakovleva E.V. Iron metabolism and indicators reflecting its changes in pulmonary tuberculosis (literature review). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (3): 149-154 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-149-154>

For correspondence: Borodulina E.A., professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Information about authors:

Borodulina E.A., <http://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Yakovleva E.V., <http://orcid.org/0000-0003-1858-5206>

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. There is no acknowledgment.

Received 28.11.2019
Accepted 28.12.2019

Для корреспонденции: Бородулина Елена Александровна, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Незаменимым микроэлементом для большинства живых организмов, в том числе и для человека, является железо. Железосодержащие соединения участвуют во многих окислительно-восстановительных реакциях: транспорт кислорода, клеточное дыхание, цикл трихлоруксусной кислоты, биосинтез ДНК и др. Кроме того, железо имеет значение во взаимодействии организма человека с патогенными микроорганизмами, большинство из которых феррозависимы. Способы получения железа из организма хозяина у микроорганизмов различны [1-3].

Например, у микобактерии туберкулеза эволюционно сформировалось несколько механизмов: как при помощи железоокисных хелаторов-сидерофоров, так и напрямую из железосодержащих ферментов сидерофорнезависимым путем, что не характерно для большинства других микроорганизмов. При туберкулезе возникают нарушения обмена железа, чаще всего встречается сочетание анемии хронического заболевания и железодефицитной анемии [4-6]. Анемия хронических заболеваний связана с чрезмерной выработкой провоспалительных цитокинов, снижением выработки эритропоэтина и повышением секреции гепсидина [3, 7]. Дефицит железа при анемии хронических заболеваний, в отличие от железодефицитной анемии, является относительным и связан с перераспределением микроэлемента в организме [3, 7, 8].

В настоящее время возрастает частота встречаемости коморбидной патологии ВИЧ-инфекция и туберкулез, наибольшие трудности могут возникать в дифференциальной диагностике туберкулеза легких и внебольничной пневмонии [9]. Изучение механизмов обмена железа у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом актуально в связи с необходимостью поиска новых маркеров дифференциальной диагностики пневмонии и туберкулеза, а также с целью возможного терапевтического воздействия на эти механизмы.

Цель работы: провести обзор современной литературы по изучению показателей, отражающих изменения метаболизма железа при туберкулезе легких.

В настоящей работе проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 20 лет.

Основным фактором поддержания гомеостаза железа в организме человека является всасывание микроэлемента в тонкой кишке. Известно более двадцати белков, участвующих в метаболизме железа и поддержании его стабильного уровня [1, 2, 10, 12]. Наибольшее значение имеют трансферрин и его рецепторы, ферритин, ферропортин и другие белки-транспортёры, ферроксидазы и гормон гепсидин. Трансферрин обеспечивает внеклеточный транспорт железа из мест всасывания или высвобождения в костный мозг; повышение уровня трансферрина возникает при тканевом дефиците железа, понижение – при перегрузке железом. Железо, связанное в данный момент с трансферрином и транспортируемое к клеткам-потребителям, определяется как сывороточное железо, а доля трансферрина, не связанного с железом, отражает общую железосвязывающую способность сыворотки. Соотношение сывороточного железа и общей железосвязывающей способности пред-

ставляет собой насыщение трансферрина железом и в норме составляет 20-40% [11-13]. При изучении обмена железа наряду с сывороточным железом и железосвязывающей способностью сыворотки обязательно определение ферритина – внутриклеточного белка, депонирующего железо. Ферритин состоит из N- и L-субъединиц, синтез которых кодируется разными генами. Согласно последним данным, N-ферритин участвует в регуляции клеточной пролиферации и гемопоеза. Различные количественные сочетания субъединиц обеспечивают существование органоспецифичных изоферритинов [1]. В физиологических условиях уровень ферритина сыворотки отражает запасы железа в организме, то есть его повышение указывает на перегрузку железом, но при наличии очага воспаления, деструктивных процессов и/или опухолевого роста повышение уровня ферритина позволяет расценивать его как белок острой фазы [13-15].

Железо необходимо для роста и развития многих бактериальных клеток [3, 16-18]. Аэробные микроорганизмы имеют систему специальных переносчиков железа из окружающей бактерию среды в клетку – это сидерофоры, органические соединения, образующие хелатные комплексы с трехвалентным железом. У сапрофитных микроорганизмов функционирование сидерофоров сопряжено со связыванием железа из малорастворимых минеральных соединений, а сидерофоры патогенных бактерий, в том числе микобактерии туберкулеза (МБТ), извлекают железо из металлопротеинов (ферритин, трансферрин, лактоферрин) и гемпротеинов [3, 16, 19, 20].

В патогенезе туберкулеза одним из ключевых моментов является проникновение МБТ в альвеолярные макрофаги, являющиеся резервуаром железа, связанного с ферритином, причем содержание железа в альвеолярных макрофагах в 100 раз выше, чем в моноцитах, что способствует успешному выживанию МБТ в макрофагах. Сидерофоры микобактерий представлены тремя типами: микобактин, карбоксимикобактин и экзохелин, которые обладают высоким сродством к железу, позволяющим извлекать его из железосвязывающих белков человека. Основной сидерофор – микобактин – представляет собой пентапептид, содержащий салициловую кислоту и боковую алкильную цепь различной длины, которая придает микобактину выраженные липофильные свойства и обеспечивает его нахождение в составе клеточной стенки [3, 21, 22].

Внутри клетки микобактерии железо входит в состав бактериоферритина BfrA и ферритина BfrB, участвующих в вирулентности бактерии. Для защиты от агрессивных радикалов кислорода, генерируемых макрофагами, МБТ синтезирует фермент супероксиддисмутазу, содержащий ион железа. Значение железа в патогенезе МБТ было подтверждено экспериментально: мутант с отсутствием BfrB не способен персистировать в легких мышей. В исследовании V.P.Reddy, K.C.Chinta [23] показано прямое влияние уровня сывороточного железа в организме человека на патогенность МБТ, ВИЧ и малярии.

Содержание железа у МБТ контролируется на уровне геной транскрипции, изучено приблизительно 150 генов МБТ, отвечающих за изменения доступ-

ности железа. В настоящее время продолжают попытки идентификации еще неизученных механизмов аппарата получения железа у МБТ, что в дальнейшем может открыть новые возможности в лечении туберкулеза: разрабатываются способы заставить МБТ голодать в отношении железа или, наоборот, получать его избыточно до самоотравления реактивными формами кислорода. Ведутся опыты *in vitro* по созданию препаратов, связывающих свободное железо и ограничивающих его доступность для МБТ [24, 25].

При сравнении данных по содержанию в сыворотке основных макро- и микроэлементов у больных туберкулезом и здоровых лиц выявлено повышение уровня кальция, меди, железа, цинка при туберкулезе [18]. Более выраженное повышение железа при деструктивных формах туберкулеза носит, вероятнее, компенсаторный характер для инактивации токсичных перекисных соединений, выделяющихся при деструкции, так как железо входит в состав каталазы и пероксидазы [18, 26].

Сведения о влиянии показателей обмена железа на течение туберкулеза легких немногочисленны и противоречивы. У больных туберкулезом выявлена тенденция к снижению гемоглобина и трансферрина в сочетании с повышенным уровнем ферритина [11, 21, 27, 28]. По данным ряда авторов, при туберкулезе легких ферритин не может точно отражать запасы железа в организме, а выступает только в роли острофазового показателя [29, 30]. Более 20 лет назад в работе Малышевой О.К., Андржеюк Н.И. (1995) было впервые предложено использование определения ферритина сыворотки для дифференциальной диагностики туберкулеза легких: содержание ферритина в сыворотке более 110 нг/мл рассматривалось как маркер деструктивных форм туберкулеза [31]. В исследовании Д.Н. Оськина, А.Н.Варнавского [32] также указано на высокие уровни ферритина среди пациентов с ограниченными формами туберкулеза, что может свидетельствовать об исходной тенденции к перегрузке железом у данной категории больных. При этом другие авторы, например, И.А. Кузнецов, М.М. Расулов, Ж.Т. Исакова [14] указывают на низкую информативность определения ферритина при туберкулезе легких, поскольку его концентрация при туберкулезе не имеет значительных отличий от концентрации ферритина у здоровых людей. В их же исследовании для контроля течения туберкулеза легких рекомендовано определение лактоферрина, продукта вторичных гранул нейтрофилов, железосвязывающего белка [14]. При определении уровня лактоферрина в биологических жидкостях (слюне, мокроте и сыворотке крови) наибольший уровень выявлен в мокроте при туберкулезе легких по сравнению с пневмонией и неспецифическими хроническими заболеваниями легких. Повышение уровня лактоферрина в мокроте связано с дегрануляцией нейтрофилов в очаге воспаления и усиленной секреции лактоферрина клетками железистого эпителия. Концентрация сывороточного лактоферрина при туберкулезе легких также выше нормы, что позволяет рекомендовать его определение в клинической практике наряду с другими острофазовыми показателями [14, 21].

В исследовании M.G.Oliveira, K.N. Delogo [5] показано, что у больных туберкулезом легких уровень ферритина не может отражать запасы железа в организме: дефицит железа выявлялся и при нормальном, и при повышенном уровне ферритина.

Гиперферритинемия у больных туберкулезом легких описана в работе B.Souza, S.Sinha S. [29]; в исследовании J.Y.Wang, P.R.Hsueh [26] указано на значительное повышение ферритина у больных диссеминированным туберкулезом относительно других клинических форм; также высокая концентрация ферритина сыворотки крови при туберкулезе описана в работах ряда других авторов [11, 21, 23, 27, 28].

Опыты на мышах, проведенные V.P. Reddy, K.C. Chinta [23], продемонстрировали участие тяжелых цепей молекулы ферритина в защите от микобактерий путем восстановления митохондриальной дисфункции поврежденных макрофагов и выявили повышенное содержание ферритина в легких при туберкулезе.

Соотношение внутриклеточного и внеклеточного железа в организме регулирует открытый в 2000 г. низкомолекулярный гормон гепсидин, обладающий также антибактериальной и антифагоцитной активностью [33]. В опытах *in vitro* выявлено ингибирование роста микобактерий гепсидином. Механизм действия гепсидина *in vivo* заключается в блокаде функции ферропортина (единственного экспортера железа из клеток), что приводит к накоплению внутриклеточного пула железа и предотвращению токсического действия свободного железа [33–35].

В опытах на трансгенных мышах с повышенной секрецией гепсидина показана негативная роль гепсидина в транспорте железа через плаценту: все потомство погибало от тяжелой железодефицитной анемии [7].

Установлено, что синтез гепсидина в гепатоцитах регулируется не только повышенным содержанием свободного железа, но и инфекционным процессом: липополисахаридные макромолекулы бактериальных клеток воздействуют на макрофаги, в том числе и клетки Купфера, индуцируют продукцию интерлейкина-6, который стимулирует выработку гепсидина. Далее возникает гипоферремия при достаточном запасе железа в организме, то есть функциональный дефицит железа. Это открывает возможность использовать гепсидин в качестве маркера анемии хронических заболеваний [7, 33]. Известно, что анемия хронических заболеваний наиболее часто в ряду других вариантов анемии развивается у пациентов с туберкулезом легких и требует дифференциальной диагностики с железодефицитной анемией. Учитывая, что МБТ является типичным сидерофильным микроорганизмом, препараты железа, назначаемые пациентам с туберкулезом по поводу анемии, могут способствовать активной репликации возбудителя [34–36].

В исследовании Ю.Е.Никитина, Е.Н.Никитина, А.Е.Шкляева [37] оценено содержание гепсидина в крови больных внебольничной пневмонией, осложненной анемическим синдромом. Установлено, что концентрация гепсидина как медиатора воспаления резко увеличивается в крови во время разгара пневмонии. Выявлена прямая корреляция уровня гепсидина

и ферритина и обратная – гепсидина и сывороточного железа. В периоде разрешения пневмонии снижение гепсидина мобилизует железо из депо в кровь для последующего захвата клетками костного мозга и, соответственно, повышения уровня гемоглобина [37].

Действие гепсидина осуществляется через поверхностные клеточные рецепторы. Детальное изучение этого механизма может привести в дальнейшем к открытию антагонистов гепсидина для лечения анемии хронических заболеваний. Тормозным влиянием на синтез гепсидина обладает белок эритроферрон, синтезируемый клетками эритрона, но какими именно – пока не изучено [33].

В регуляции выработки гепсидина можно выделить три ведущих механизма, связанных с запасами железа в организме, уровнем эритропоэтина и активностью воспаления. При реализации первого механизма синтез гепсидина усиливается под влиянием на гепатоциты комплекса железо-трансферрин: избыток железа депонируется в печени. Низкий уровень трансферрина, связанного с железом, тормозит продукцию гепсидина, что ведет к экспорту элемента из клеток в кровь через ферропортин. Второй механизм связан с подавлением синтеза гепсидина высокими концентрациями эритропоэтина, что также вызывает увеличение экспорта железа из депо и ускорение насыщения костного мозга железом. Третий механизм реализуется в условиях воспаления и связан с усилением экспрессии гепсидина под действием провоспалительного интерлейкина-6. В литературе также указывается на прямое супрессивное действие интерлейкина-6 на пролиферацию эритроидных клеток костного мозга [2, 3].

Накопление железа в паренхиматозных органах способствует развитию фиброза и повышает риск развития инфекций. Известен большой перечень микроорганизмов, использующих в своей жизнедеятельности железо. Гепсидин, индуцируя увеличение содержания железа в макрофагах, создает благоприятные условия для внутриклеточных микроорганизмов: микобактерий, хламидий, микоплазм [3, 35].

В исследовании, проведенном A.D.Kerkhoff [4], изучены показатели обмена железа в группах пациентов: пациенты с ВИЧ-инфекцией; пациенты с туберкулезом; пациенты с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза; контрольная группа. Среди пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза выявлены более высокие концентрации гепсидина, что позволяет расценивать данный показатель как один из прогностических факторов развития туберкулеза, особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов. При этом наиболее высокие показатели гепсидина выявлены у пациентов с туберкулезом почек или диссеминированным туберкулезом. Высвобождение гепсидина из макрофагов легких, альвеолоцитов и дендритных клеток стимулируется некоторыми микобактериальными компонентами; повышение уровня гепсидина способствует задержке роста и структурному повреждению клеточной стенки микобактерий. [4] Кроме того, гепсидин может усиливать транскрипцию ВИЧ, ингибируя экспрессию ферропортина и повышая внутриклеточную концентрацию железа.

У ВИЧ-инфицированных пациентов без туберкулеза ключевым медиатором анемии является прямое повреждающее действие ВИЧ на гемопоэтические клетки-предшественники [39–40].

При проведении обзора современной литературы по изучению обмена железа у пациентов с туберкулезом выявлено, что большинство авторов отмечают его нарушения. Установлена роль железа во взаимодействии организма человека с феррозависимыми бактериями. Железо необходимо для роста и развития бактериальных клеток, а способы его получения из организма хозяина различны. Сведения о влиянии показателей обмена железа на течение туберкулеза легких немногочисленны и противоречивы. Являясь эссенциальным микроэлементом, железо одновременно может стать токсичным в условиях воспаления. В условиях роста коморбидности ВИЧ-инфекции и туберкулеза обмен железа не изучался, поэтому изучение его при иммунодефиците представляется перспективным. Полученные данные позволят искать новые методы лечения, основанные на механизмах получения железа микобактериями, в том числе у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Финансирование. Работа не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4–6, 8, 10, 12, 15 – 17, 19, 21– 26, 28–30, 34, 40 см. REFERENCES)

1. Данилов И.П., Смирнова Л.А., Козич Ж.М., Кравчук З.И. Клиническое значение маркеров метаболизма железа: ферритин, трансферрин, гепсидин. *Здравоохранение (Минск)*. 2011; 9: 30-5.
2. Сулова А.И., Егорова И.Э., Бахтаирова В.И. Механизмы регуляции гомеостаза железа в организме. *Инновационные технологии в фармации*. 2019; 6: 114-7.
3. Лямин А.В., Халиулин А.В., Исмагуллин Д.Д., Козлов А.В., Балдина О.А. Железо как эссенциальный фактор роста микобактерий. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2016; 18 (5): 320-7.
7. Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Ершов В.И. Анемия при хронической сердечной недостаточности: роль гепсидина как универсального регулятора метаболизма железа. *Сердечная недостаточность*. 2014; 4 (85): 254-9.
9. Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Диссеминированный туберкулез легких: современные аспекты. *Наука и инновации в медицине*. 2017; 2 (6): 39-43.
11. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин). *Медицинский алфавит*. 2015; 2 (8): 16-9.
13. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. *Клиническая онкогематология*. 2015; 8 (4): 355-61.
14. Кузнецов И.А., Расулов М.М., Исакова Ж.Т. Железосодержащие белки – лактоферрин и ферритин – в биологических средах больных туберкулезом легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 154 (11): 572-6.
18. Обухова Л.М., Алиев А.В., Евдокимов И.И., Шпрыков А.С., Коробов А.А. Макро- и микроэлементы плазмы крови при туберкулезе легких. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2017; 5 (3): 370-81.
20. Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М., Колпакова Т.А., Меньшикова Е.Б. Макрофаг и микобактерия: война без начала и конца. *Успехи современной биологии*. 2015; 135 (6): 554-74.

27. Инякова Н.В., Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Долженко Е.Н., Зуйкова Г.И. Состояние обмена железа и иммунный статус у детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2005; 4 (2): 82-5.
31. Малышева О.К., Андриенко Н.И., Фокеева И.Н., Молодык А.А. Способ дифференциальной диагностики туберкулеза легких. Патент РФ № 2027191; 1990.
32. Оськин Д.Н., Варнавский А.Н. Характер влияния туберкулеза и гепатита на некоторые гематологические показатели. *Земский врач*. 2017; 1: 31-3.
33. Эседов Э.М., Ахмедова Ф.Д., Абасова А.С. Роль гепсидина в организме человека (краткий обзор современной литературы). *Вестник ДГМА*. 2017; 2 (23): 60-3.
35. Добин В.Л., Демихов В.Г., Жарикова М.П. Обмен железа у микобактерий. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94 (7): 6-10.
36. Леонов В.В., Курлович Н.А., Леонова Л.В., Фатеева Н.М. О возможности влияния микроорганизмов на гомеостаз железа в организме хозяина (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2014; 1 (95): 120-4.
37. Никитин Ю.Е., Никитин Е.Н., Шкляев А.Е. Клиническое значение гепсидина при внебольничной пневмонии, осложненной анемией. *Практическая медицина*. 2014; 3 (79): 162-7.
38. Горыня Л.А., Мазуров В.И., Мусагов В.Б. Анемия у ВИЧ-инфицированных пациентов. Патогенез и современная терапевтическая тактика. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2014; 2: 54-65.
39. Майорова М.О., Пьянзова Т.В. Особенности гемограммы у лиц с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 4 (4): 49-53.
41. Бородулина Е.А., Скопцова Н.В., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А., Поваляева Л.В. Сложности диагностики туберкулеза. *Врач*. 2018; 29 (2): 30-2.
- tuberculosis residing within human macrophages. *Infect. Immun.* 2004; 72 (4): 2022-8.
11. Blindar V.N., Zubrihina G.N., Matveeva I.I. Anemic syndrome and the main metabolites of ferrokinetics (ferritin, soluble transferrin receptor, prohepcidin, hepsidin-25 and endogenous erythropoietin). *Meditsinskiy alfavit*. 2015; 2 (8): 16-9. (in Russian)
12. Fang Z., Sampson S.L., Warren R.M., Geyvan Pittius N.C.. Iron acquisition strategies in mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015; 95: 123-30. DOI:10.1016/j.tube.2015.01.004.
13. Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron metabolism is normal and pathological. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2015; 8 (4): 355-61. (in Russian)
14. Kuznecov I.A., Rasulov M.M., Iskakova Zh.T. Iron-containing proteins – lactoferrin and ferritin – in biological environments of patients with pulmonary tuberculosis. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny*. 2012; 154 (11): 572-6. (in Russian)
15. Cassat J.E., Skaar E.P. Iron in infection and immunity. *Cell. Host. Microb.* 2013; 13 (5): 509-19.
16. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2004; 84 (1-2): 110-30.
17. Sritharan M. Iron Homeostasis in Mycobacterium tuberculosis: Mechanistic Insights into Siderophore-Mediated Iron Uptake. *J. Bacteriol.* 2016; 2: 18-22.
18. Obuhova L.M., Aliev A.V., Evdokimov I.I., Shprykov A.S., Korobov A.A. Macro- and microelements of blood plasma in pulmonary tuberculosis. *Nauka molodykh – Eruditio Juvenium*. 2017; 5 (3): 370-81. (in Russian)
19. Roberts P.D., Hoffbrand A.V., Mollin D.L. Iron and folate metabolism in tuberculosis. *Br. Med. J.* 2006; 7:198-202.
20. Zenkov N.K., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Kolpakova T.A., Men'shchikova E.B. Macrophage and mycobacteria: war without a beginning and an end. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015; 135 (6): 554-74. (in Russian)
21. Thom R.E., Elmore M.J., Williams A., Andrews S.C., Drobniewski F., Marsh P.D., Tree J.A. The expression of ferritin, lactoferrin, transferrin receptor and solute carrier family 11A1 in the host response to BCG-vaccination and *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Vaccine*. 2012; 30 (21): 3159-68. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.03.008.
22. Rodriguez G.M. Control of iron metabolism in Mycobacterium tuberculosis. *Trends Microbiol.* 2006; 14 (7): 320-7.
23. Reddy V.P., Chinta K.C., Saini V., Glasgow J.N., Hull T.D., Traylor A. et al. Ferritin H Deficiency in Myeloid Compartments Dysregulates Host Energy Metabolism and Increases Susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Front. Immunol.* 2018; 3 (9): 86-89. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00860.
24. Cronje L., Bornman L. Iron overload and tuberculosis: a case for iron chelation therapy. *J. Tuberc. Lung Dis.* 2005; 9: 2-9.
25. Puxeddu E., Comandini A., Cavalli F., Pezzuto G., D'Ambrosio C., Senis L. Iron laden macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis: the telltale of occult alveolar hemorrhage. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 28 (1): 35-40.
26. Wang J.Y., Hsueh P.R., Wang S.K., Jan I.S., Lee L.N., Liaw Y.S. et al. Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86 (1): 39-46.
27. Inyakova N.V., Demihov V.G., Morshchakova E.F., Dolzhenko E.N., Zujkova G.I. The state of iron metabolism and immune status in children with tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2005; 4 (2): 82-5. (in Russian)
28. Kotru M., Rusia U., Sikka M., Chaturvedi S., Jain A.K.. Evaluation of serum ferritin screening for iron deficiency in tuberculosis. *Ann. Hematol.* 2004; 2 (83): 95-100.
29. D'Souza B., Sinha S., Manjrekar P., D'Souza V. Hyperferritinemia in pulmonary tuberculosis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2013; 28 (3): 309-10. doi: 10.1007/s12291-012-0289-5.
30. Visser A., van de Vyver A. Severe hyperferritinemia in Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (2): 273-4. doi: 10.1093/cid/ciq126.

REFERENCES

1. Danilov I.P., Smirnova L.A., Kozich Zh.M., Kravchuk Z.I. Clinical significance of iron metabolism markers: ferritin, transferrin, hepcidin. *Zdravookhranenie (Minsk)*. 2011; 9: 30-5. (in Russian)
2. Suslova A.I., Egorova I.E., Bahtairova V.I. The mechanisms of regulation of iron homeostasis in the body. *Innovatsionnye tekhnologii v farmatsii*. 2019; 6: 114-7. (in Russian)
3. Lyamin A.V., Haliulin A.V., Ismatullin D.D., Kozlov A.V., Baldina O.A. Iron as an essential growth factor for mycobacteria. *Izvestiya Samarского nauchnogo tsentra Rossijskoy akademii nauk*. 2016; 18 (5): 320-7. (in Russian)
4. Kerkhoff A.D., Meintjes G., Burton R., Vogt M., Wood R., Lawn S.D.. Relationship between blood concentrations of hepcidin and anemia severity, mycobacterial burden, and mortality among patients with HIV-associated tuberculosis. *Infect. Dis.* 2016; 213 (1): 61-70.
5. Oliveira M.G., Delogo K.N., Oliveira H.M., Ruffino-Netto A., Kritski A.L., Oliveira M.M.. Anemia in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. *Bras. Pneumol.* 2014; 40 (4): 403-10.
6. Soares M.P., Hamza I. Macrophages and iron metabolism. *Immunology*. 2016; 44 (3): 492-504.
7. Solomahina N.I., Nahodnova E.S., Ershov V.I. Anemia in chronic heart failure: the role of hepcidin as a universal regulator of iron metabolism. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2014; 4 (85): 254-9. (in Russian)
8. Abreu R., Quinn F., Giri P.K. Role of the hepcidin-ferroportin axis in pathogen-mediated intracellular iron sequestration in human phagocytic cells. *Blood. Adv.* 2018; 22 (10): 1089-1100. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015255.
9. Borodulina E.A., Yakovleva E.V. Disseminated pulmonary tuberculosis: current aspects. *Nauka i innovatsii v meditsine*. 2017; №2 (6): 39-43. (in Russian)
10. Olakanmi O., Schlesinger L.S., Ahmed A., Britigan B.E. The nature of extracellular iron influences iron acquisition by Mycobacterium

BIOCHEMISTRY

31. Malysheva O.K., Andrzheyuk N.I., Fokeeva I.N., Molodyk A.A. The method of differential diagnosis of pulmonary tuberculosis. Patent RF; 1990. (in Russian)
32. Os'kin D.N., Varnavskij A.N. The nature of the effect of tuberculosis and hepatitis on some hematological parameters. *Zemskiy vrach*. 2017; 1: 31-3. (in Russian)
33. Esedov E.M., Ahmedova F.D., Abasova A.S. The role of hepcidin in the human body (a brief review of modern literature). *Vestnik DGMA*. 2017; 2 (23): 60-3. (in Russian)
34. Domingo-Gonzalez R., Prince O., Cooper A., Khader S.A. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4 (5): 1-7.
35. Dobin V.L., Demihov V.G., ZHarikova M.P. Iron metabolism in mycobacteria. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016; 94 (7): 6-10. (in Russian)
36. Leonov V.V., Kurlovich N.A., Leonova L.V., Fateeva N.M. On the possibility of the influence of microorganisms on iron homeostasis in the host organism (literature review). *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2014; 1 (95): 120-4. (in Russian)
37. Nikitin Yu.E., Nikitin E.N., Shklyayev A.E. The clinical significance of hepcidin in community-acquired pneumonia complicated by anemia. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 3 (79): 162-7. (in Russian)
38. Gorynya L.A., Mazurov V.I., Musatov V.B. Anemia in HIV-infected patients. Pathogenesis and modern therapeutic tactics. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2014; 2: 54-65. (in Russian)
39. Majorova M.O., P'yanzova T.V. Features of the hemogram in people with tuberculosis on the background of HIV infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; 4 (4): 49-53. (in Russian)
40. Banjoko S.O., Oseni F.A., Togun R.A., Onayemi O., Emma-Okon B.O., Fakunle J.B. Iron status in HIV-1 infection: implications in disease pathology. *BMC Clin. Pathol*. 2012; 12(1): 26.
41. Borodulina E.A., Skopcova N.V., Borodulin B.E., Amosova E.A., Povalyaeva L.V. Difficulties in diagnosing tuberculosis. *Vrach*. 2018; 29 (2): 30-2. (in Russian)

Поступила 29.11.19
Принята к печати 29.12.19